

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1998



THESE N° 132/1

**FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES
DES ADENOCARCINOMES DE L'ETHMOIDE**
Etude de 42 cas



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 1998

par

Jérôme ROUX

né le 4 Juillet 1967 à Toulouse (Haute-Garonne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BESSEDE	JUGE
Monsieur le Professeur CLAVERE	JUGE
Monsieur le Professeur LABROUSSE	JUGE
Monsieur le Professeur MOREAU	JUGE
Monsieur le Docteur PARAF	MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE

NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A la mémoire de mon grand-père

A Véronique

A mes parents

A toute ma famille

A mes amis de Bagnères et d'ailleurs

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des hôpitaux

Vous nous honorez de votre confiance en acceptant la présidence de cette thèse.

En hommage à la diversité et à la qualité de votre enseignement, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BESSEDE

Professeur des Universités d'Oto-Rhino-Laryngologie

Médecin des hôpitaux

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur CLAVERE

Professeur des Universités de Cancérologie Radiothérapie

Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Pour l'attention que vous avez portée à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus vive reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Praticien Hospitalier

Chef de service

Votre gentillesse et les connaissances que vous nous avez transmises avec enthousiasme nous ont donné le goût de la pratique de l'anatomie pathologique.

Pour la diversité et la qualité de votre enseignement.

Pour vos conseils précieux à la lecture de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur MOREAU

Professeur des Universités de Neurochirurgie

Neurochirurgien des hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté avec amabilité et spontanéité de juger notre travail.

Pour nous avoir permis d'assister à l'une de vos intervention.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur François PARAF

Maître de conférence Universitaire

Praticien Hospitalier

Service d'Anatomie Pathologique

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ta gentillesse et ta disponibilité, pour ton savoir encyclopédique, pour m'avoir donné envie de progresser et pour les bons moments passés ensemble.

Trouves ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Remerciements à tous ceux qui ont participé à ce travail

A monsieur le Docteur PREUX

Pour votre intérêt et votre aide à ce travail.

Au Docteur Michel DRUET-CABANAC

Pour ton aide précieuse et ta disponibilité.

Au Docteur Frédéric HEURTEBISE

Pour m'avoir permis d'assister à une de tes intervention.

Au Docteur Dominique GENET.

Pour tes conseils précieux

A Joëlle et Pascale

Pour votre aide « immunologique »

Remerciements

A l'ensemble des médecins du service d'Anatomie Pathologique du CHU de Limoges : madame Leboutet, Barbara, Manuella, Véronique et Eric,

Pour votre gentillesse, votre disponibilité, et votre patience.

Pour m'avoir appris mon métier.

Trouvez ici le témoignage de ma plus profonde sympathie.

A Carole, Nathalie, Isabelle, Martial, Nasser et Norbert,

Pour tous les bons moments passés ensemble.

A l'ensemble du personnel du service d'Anatomie Pathologique et en particulier à Chantal G, Chantal LH, Pascale, Raymonde, Sophie et Sylvie,

Pour les bons moments en « macro » et pour m'avoir permis de passer 3 années d'internat formidables.

PLAN

INTRODUCTION

ANATOMIE

- 1 - RAPPELS D'EMBRYOLOGIE
- 2 - ANATOMIE DESCRIPTIVE
- 3 - SYSTEMATISATION ETHMOIDALE
- 4 - RAPPORTS DU MASSIF ETHMOIDAL
- 5 - VASCULARISATION
- 6 - INNERVATION

RAPPELS CLINIQUES

- 1 - FACTEURS DE RISQUE
- 2 - ASPECTS CLINIQUE
- 3 - EXAMENS RADIOLOGIQUES
- 4 - BILAN D'EXTENSION
- 5 - CLASSIFICATION
- 6 - TRAITEMENT
- 7 - EVOLUTION ET SURVEILLANCE

HISTOPATHOLOGIE

- 1 - RAPPELS HISTOLOGIQUES
- 2 - ADENOCARCINOMES
- 3 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

MATERIELS ET METHODES

1 - MATERIELS

2 - METHODES

2.1 - ETUDE DES DOSSIERS

2.2 - EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD

2.3 - EXAMEN IMMUNOHISTOCHIMIQUE

2.4 - ETUDE STATISTIQUE

RESULTATS

1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION

2 - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD

3 - ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

4 - ETUDE PRONOSTIQUE

DISCUSSION

1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION

2 - HISTOPATHOLOGIE

3 - ASPECTS IMMUNOHISTOCHIMIQUES

4 - ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont des tumeurs rares et représentent 4 à 8 % des tumeurs des fosses nasales et des sinus (97).

Une particularité de ces tumeurs est leur relation avec l'exposition aux poussières de bois (42, 88). Ces tumeurs sont depuis 1981 inscrites au registre des maladies professionnelles chez les travailleurs du bois.

Elles se développent de façon insidieuse et sont le plus souvent découvertes à un stade évolué. L'ethmoïde se situe au carrefour de zones particulièrement sensibles comme les orbites et l'endocrâne. L'extension aux structures de voisinage fait toute la gravité de ces tumeurs (26).

Le traitement, autrefois uniquement chirurgical, a depuis une vingtaine d'années évolué tant sur le plan technique, avec les possibilités de résection crâniofaciale en double équipe (ORL et neurochirurgicale), que sur le plan global ; en effet on réalise maintenant une association radio-chirurgicale et dans certains cas une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les études sur les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont souvent difficiles à interpréter car elles regroupent les tumeurs des fosses nasales et des sinus sans distinction de siège. D'autre part, les adénocarcinomes sont souvent regroupés avec d'autres types histologiques (24).

Sur un plan histopathologique ces tumeurs se distinguent par l'existence d'adénocarcinomes de type intestinal, présentant une ressemblance morphologique évidente avec les adénocarcinomes rectocoliques (124).

Les classifications histologiques de ces adénocarcinomes sont nombreuses et sources de confusion. Les facteurs histopronostiques ont été peu étudiés et leur valeur est controversée.

Quarante deux cas d'adénocarcinomes de l'ethmoïde ont été colligés sur une période de 10 ans (du 1^{er} janvier 1988 au 1^{er} janvier 1998) au CHU de Limoges.

L'objectif de ce travail était de réaliser une étude histologique précise de ces tumeurs, complétée par l'analyse de différents marqueurs immunohistochimiques. Dans un second temps, une analyse de survie selon différentes variables a été réalisée à la recherche de facteurs pronostiques.

ANATOMIE

L'ethmoïde est un os impair, médian et symétrique, appartenant à la fois à l'étage antérieur de la base du crâne et au massif facial.

Il entre dans la constitution de la partie supérieure des fosses nasales, de la paroi interne de l'orbite et représente une véritable clé de voûte de l'architecture rhinosinusienne.

Le sinus ethmoïdal est constitué par un ensemble de cavités pneumatiques appelées cellules, logées dans la masse latérale de l'ethmoïde, mais aussi dans les os de voisinage. Elles s'ouvrent dans les fosses nasales au niveau des méats moyen et supérieur (50).

1 - RAPPELS D'EMBRYOLOGIE (85)

Entre la quatrième et la cinquième semaine apparaissent les bourgeons faciaux : un bourgeon frontal impair et médian, deux bourgeons maxillaires, et deux bourgeons mandibulaires.

Vers la cinquième semaine, le processus frontal se couvre d'une paire d'épaississement ectoblastique, les placodes olfactives.

Au cours de la sixième semaine le centre de chacune de celles-ci s'invagine pour former les gouttières nasales, tandis que leurs bords en relief donnent le nez.

L'ethmoïde est formé par la fusion du cartilage préchordal avec la capsule olfactive. Il va ensuite s'ossifier par ossification enchondrale.

La croissance de la cavité nasale fait apparaître sur la paroi latérale trois élévations ectodermiques qui seront à l'origine des cornets.

Les cellules ethmoïdales proviennent de l'évagination, vers le cinquième, sixième mois, de la cavité olfactive, tapissée de son épithélium, dans la paroi latérale de la capsule nasale. Le sillon situé entre les futurs cornets inférieur et moyen se creuse profondément et donne naissance à un diverticule terminé en cul-de-sac, l'infundibulum embryonnaire, qui serait à l'origine de toutes les cellules ethmoïdales antérieures, du sinus frontal, et du sinus maxillaire.

A la naissance les cellules sont sphériques, de 2 à 5 mm de diamètre. Elles continuent à augmenter de volume jusqu'à la puberté, leur importance variant d'un sujet à l'autre, contribuant de façon importante à la morphologie faciale.

2 - ANATOMIE DESCRIPTIVE

L'ethmoïde se compose de quatre parties :

- ◆ une lame verticale et médiane,
- ◆ une lame horizontale ou lame criblée,
- ◆ deux masses latérales appendues à chaque extrémité de la lame horizontale.

2.1 - LAME VERTICALE

Elle est divisée en deux parties par la lame criblée.

La partie supérieure, ou apophyse Crista Galli, de forme triangulaire, en situation intracrânienne.

La partie inférieure, ou lame perpendiculaire, est endonasale. Mince, fragile, elle est de forme pentagonale, et entre dans la composition de la cloison nasale.

2.2 - LAME HORIZONTALE OU LAME CRIBLEE

Elle fait partie de l'étage antérieur de la base du crâne et constitue en grande partie la voûte des fosses nasales.

La face supérieure endocrânienne est divisée par l'apophyse Crista Galli en deux parties latérales formant les gouttières olfactives.

De forme rectangulaire, elle s'encastre latéralement et en avant au sein de l'échancrure ethmoïdale de l'os frontal, et s'articule en arrière avec le processus ethmoïdal du corps du sphénoïde.

Elle est perforée de multiples trous (d'où son nom), livrant passage aux filets du nerfs olfactif.

2.3 - MASSES LATÉRALES

Elles sont appendues aux bords latéraux de la lame criblée. De forme parallélépipédique, aplaties de dehors en dedans, elles s'interposent entre les fosses nasales et les cavités orbitaires.

Chaque masse latérale mesure :

- ◆ 30 à 40 mm de long,
- ◆ 25 mm de haut,
- ◆ 5 à 10 mm de large en avant, et 15 à 20 mm en arrière.

Elles sont pneumatisées par les cellules ethmoïdales, l'ensemble formant le labyrinthe ethmoïdal. Néanmoins ces cellules sont logées non seulement dans les masses latérales, mais aussi dans les os de voisinage. La masse latérale ne résume donc pas à

elle seule le sinus ethmoïdal, ce qui conduit à un concept plus large de « carter ethmoïdal », étendu à tout le mur mitoyen orbito-nasal (50).

2.3.1 - Face latérale ou orbitaire

Elle est constituée par une lame osseuse fine, lisse et plane, appelée « os planum » ou « lame papyracée ».

2.3.2 - Face antérieure ou maxillo-unguéale

Taillée en biseau, elle est recouverte par la branche montante du maxillaire en dedans, et par l'unguis en dehors. Elle est creusée de demi-cellules complétées par leurs homologues maxillaires et unguéales.

2.3.3 - Face supérieure ou crânio-frontale

Elle s'articule avec l'os frontal et est creusée de demi-cellules répondant aux demi-cellules frontales pour former les bulles ethmoïdo-frontales. Elle est traversée par deux canaux allant de la paroi interne de l'orbite au bord externe de la lame criblée :

- ◆ le canal ethmoïdal antérieur où cheminent l'artère ethmoïdale antérieure et le nerf nasal interne,

- ◆ le canal ethmoïdal postérieur contenant l'artère ethmoïdale postérieure et le nerf sphéno-palatin.

2.3.4 - Face inférieure ou maxillaire

Elle est en rapport avec la face interne du maxillaire par l'intermédiaire des cellules ethmoïdo-maxillaires.

2.3.5 - Face postérieure ou sphénoïdale

La face antérieure du corps du sphénoïde par ses trois quarts externes ferme le carter ethmoïdal en arrière ; le quart interne resté libre dans la fosse nasale constitue le récessus sphéno-ethmoïdal.

La morphologie de cette paroi est très variable, fonction du degré de pneumatisation du labyrinthe ethmoïdal. Dans certains cas la dernière cellule de l'ethmoïde postérieur, appelée cellule ethmoïdo-fronto-sphénoïdale d'Onodi, est volumineuse et envahit le corps, voire la petite aile du sphénoïde qui est en rapport avec le canal optique.

2.3.6 - Face médiale ou lame des cornets

Elle forme les 2/3 supérieurs de la paroi externe des fosses nasales et constitue le point d'ancrage de la partie supérieure des cornets moyens et supérieurs qui se prolongent dans le labyrinthe ethmoïdal par les racines cloisonnantes.

Les cornets sont de minces lames osseuses, obliques en bas et en dedans, enroulées sur elles mêmes en décrivant une courbe à concavité latérale. Ils sont formés d'une extrémité antérieure ou tête du cornet, d'un corps, et d'une extrémité postérieure ou queue du cornet.

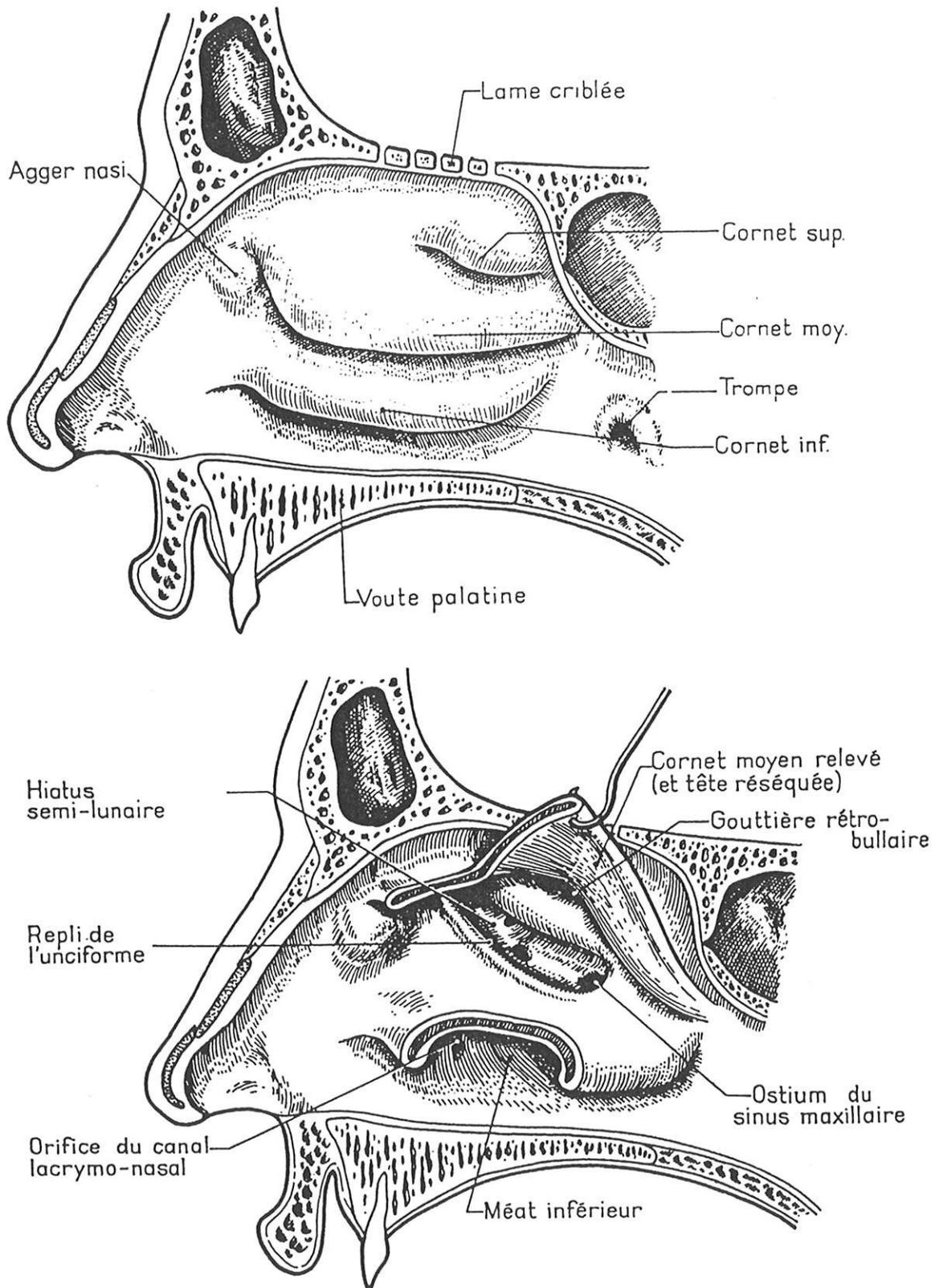


Figure n°1 : vue médiale de la lame des cornets (90)

Les cornets supérieurs et moyens sont constants.

Les cornets accessoires situés au-dessus du cornet supérieur, sont inconstants, et correspondent au cornet suprême de Santorini et au cornet de Zukerkandl.

Chaque cornet limite, avec la partie correspondante de la paroi latérale de la fosse nasale, une cavité appelée méat.

Le méat supérieur présente plusieurs orifices drainant les cellules ethmoïdales postérieures et le trou sphéno-palatin.

Le méat moyen de structure complexe constitue un véritable carrefour des sinus antérieurs, car c'est là que s'ouvrent les sinus maxillaires, frontaux, et ethmoïdaux antérieurs.

Il est limité en haut en avant par la saillie d'une bulle ethmoïdale, l'agger nasi.

La partie moyenne présente deux reliefs, considérés comme des cornets rudimentaires :

- ◆ le processus unciforme ou uncinata,
- ◆ et en arrière, la bulle.

Ainsi sont délimitées deux gouttières :

◆ le hiatus semi-lunaire ou gouttière uncibulaire, entre l'apophyse unciforme et la bulle ethmoïdale, où s'ouvrent le canal naso-frontal, le canal maxillo-nasal et les cellules ethmoïdales antérieures.

◆ la gouttière rétro-bullaire, entre la bulle en bas en avant et l'insertion du cornet moyen en haut en arrière. Il reçoit les cellules du groupe de la bulle.

3 - SYSTEMATISATION ETHMOIDALE

Le carter ethmoïdal contient plusieurs cellules de forme polygonale, accolées les unes aux autres en forme de « ruche », qui s'enchevêtrent de façon complexe, d'où le nom de labyrinthe ethmoïdal.

La taille de ces cellules est inversement proportionnelle à leur nombre avec des cellules antérieures en général plus petites que les postérieures. On observe le plus souvent 7 à 9 cellules par sinus.

Chaque cellule possède un ostium méatique dont la topographie est à l'origine de la division classique en ethmoïde antérieur, dont les cellules s'abouchent dans le méat moyen, et ethmoïde postérieur dont les cellules s'abouchent dans le méat supérieur.

Une systématisation plus précise est proposée par J. Mourret (90) en se basant sur l'anatomie des cornets et leurs prolongements dans la masse latérale.

Cette systématisation repose sur plusieurs points :

- les cornets ethmoïdaux principaux se prolongent à l'intérieur de la masse latérale par une racine cloisonnante.
- la racine cloisonnante du cornet moyen est prépondérante. Elle sépare l'ethmoïde antérieur et postérieur.
- chaque cornet limite un méat avec la paroi interne de la masse latérale.
- chaque méat se prolonge à l'intérieur de la masse latérale sous la forme de diverticules ou cellules. A chaque méat correspond un ensemble de cellules ou système cellulaire séparé de son voisin par une racine cloisonnante émanée du cornet correspondant.

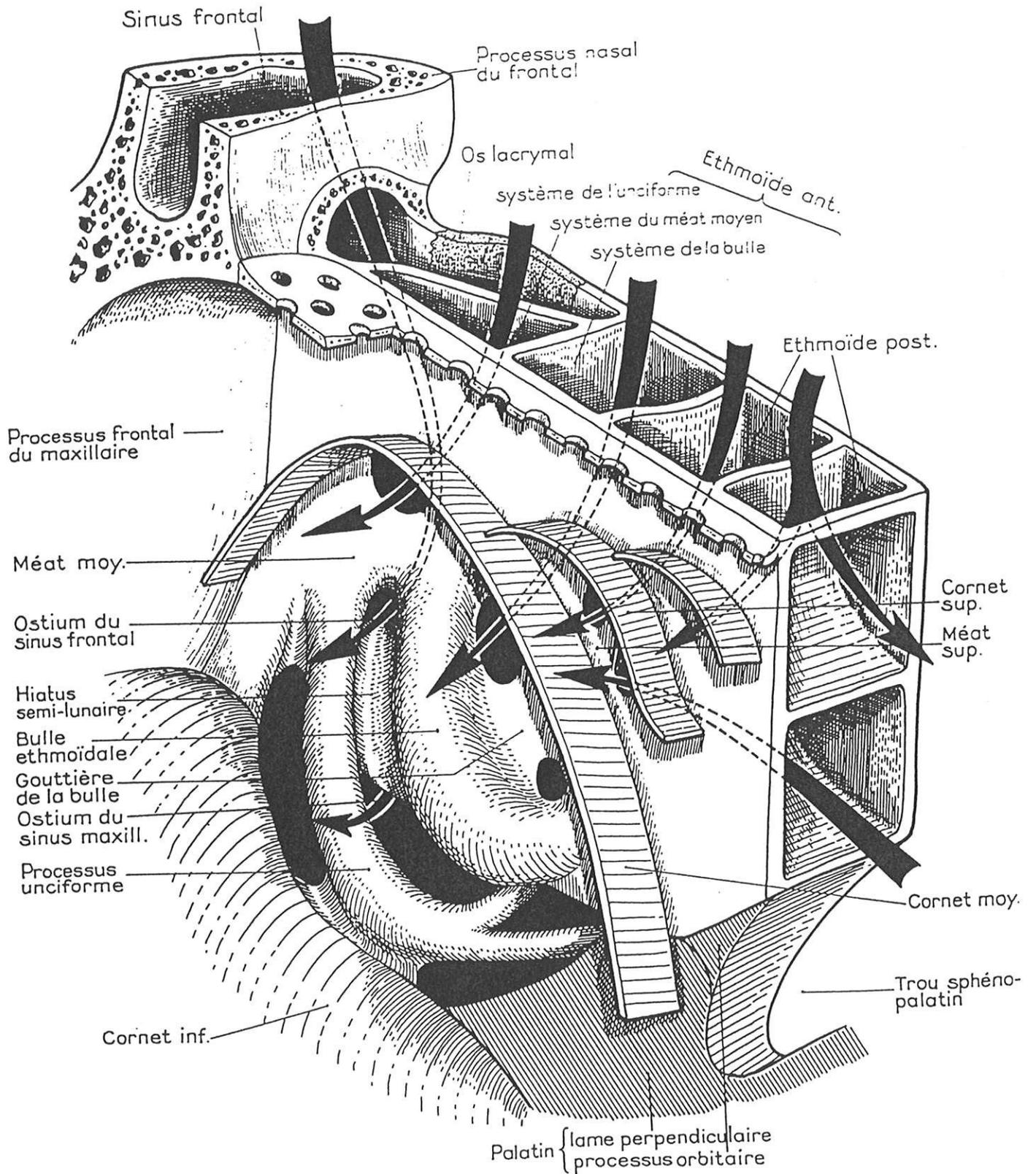


Figure n°2 : Drainage des différents systèmes cellulaires de l'ethmoïde (90)

3.1 - ETHMOIDE ANTERIEUR

Il est formé par trois systèmes cellulaires :

◆ **le système de la bulle, ou système postérieur**, qui comprend une à trois cellules qui débouchent dans la gouttière rétro-bullaire, notamment la cellule ethmoïdomaxillaire.

◆ **le système de l'unciforme, ou système antérieur**, contient plusieurs cellules dont une est presque toujours constante : l'agger nasi. C'est souvent une de ces cellules qui est à l'origine du sinus frontal. Elles débouchent toutes dans la partie supérieure de la gouttière unci-bullaire.

◆ **le système du méat moyen** contient une à deux cellules et débouche entre l'apophyse unciforme en dehors et le cornet moyen en dedans.

3.2 - L'ETHMOIDE POSTERIEUR

Il est formé de trois à cinq cellules. Une cellule peut devenir plus volumineuse, c'est la cellule ethmoïdo-fronto-sphénoïdale d'Onodi.

L'ethmoïde postérieur est divisé en deux systèmes par la racine cloisonnante du cornet supérieur qui est située au dessus et en arrière de celle du cornet moyen. Le système principal s'ouvre dans le méat supérieur. Le système accessoire et inconstant s'ouvre dans le méat de Santorini.

4 - RAPPORTS DU MASSIF ETHMOÏDAL

4.1 - RAPPORTS SUPERIEURS

Le labyrinthe ethmoïdal entre en rapport avec les méninges, les lobes frontaux et les bulbes olfactifs. A ce niveau, les parois osseuses sont minces et fragiles et les rapports étroits.

4.2 - RAPPORTS INFERIEURS

La région ethmoïdale coiffe les fosses nasales. Elle est en contact avec le sinus maxillaire par l'intermédiaire des cellules ethmoïdo-maxillaires.

4.3 - RAPPORTS ANTERIEURS

Les rapports se font :

- ◆ sur la ligne médiane, avec l'épine nasale du frontal et les os propres du nez.

- ◆ plus en dehors avec la branche montante du maxillaire supérieur en avant, l'unguis en arrière, en rapport avec la gouttière lacrymale.

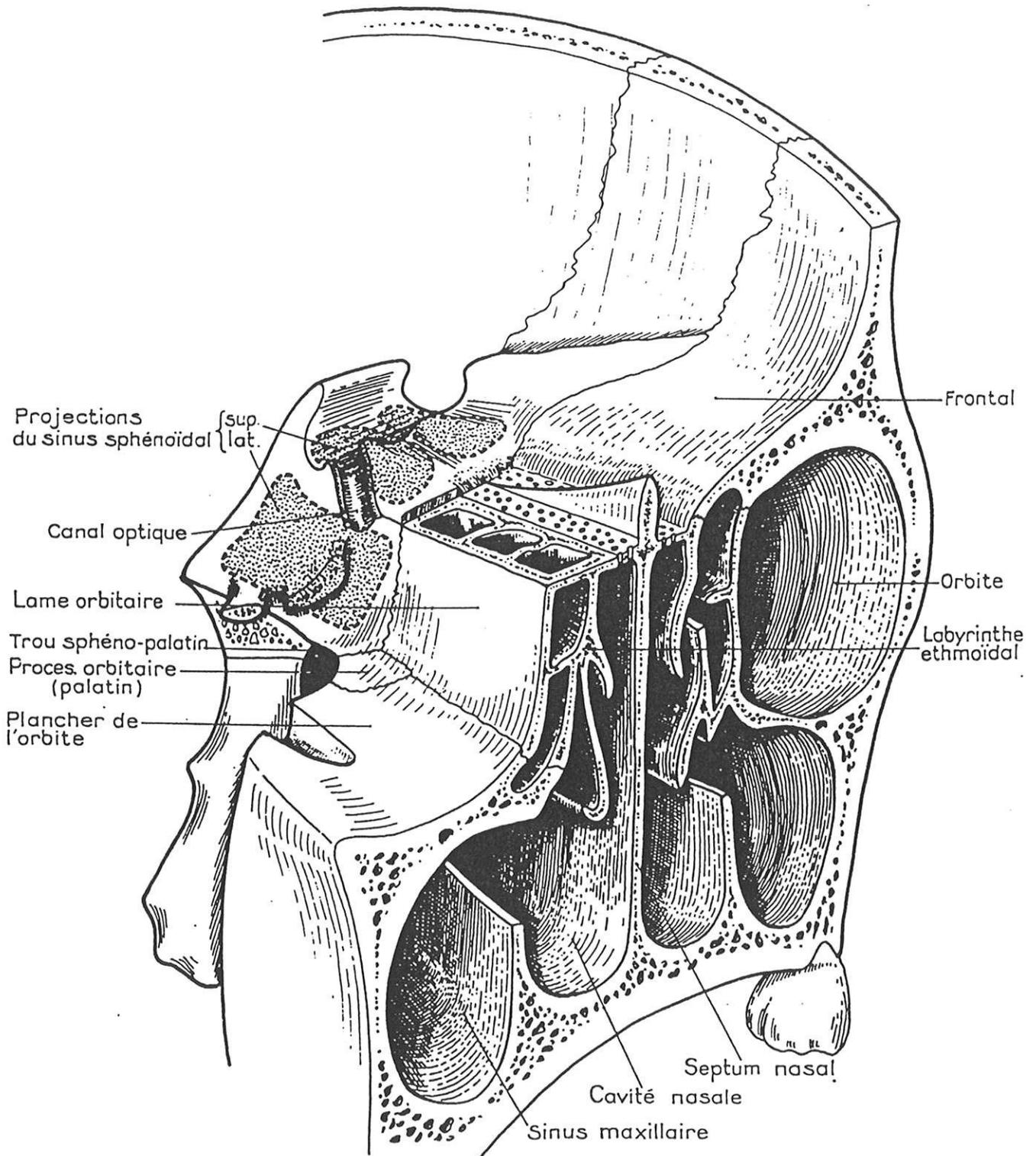


Figure n°3 : Rapports de l'ethmoïde avec les os voisins (90)

4.4 - RAPPORTS POSTERIEURS

L'ethmoïde répond à la face antérieure du corps du sphénoïde, sauf dans sa partie interne qui reste libre et constitue la face antérieure du récessus ethmoïdo-sphénoïdal.

En dehors, la cellule ethmoïdo-fronto-sphénoïdale d'Onodi, peut envahir une partie variable du corps du sphénoïde, et rentrer ainsi en rapport avec le canal optique.

4.5 - RAPPORTS EXTERNES

Les rapports se font avec l'orbite et son contenu. L'ethmoïde est séparé de l'orbite par l'unguis en avant et l'os planum en arrière.

Il est en rapport avec :

◆ **le sac lacrymal**, situé entre la branche montante du maxillaire supérieur et l'unguis.

◆ **le contenu orbitaire** qui comprend le cône musculo-aponévrotique, la capsule de Tenon, les éléments vasculo-nerveux (artère et veine ophtalmique, nerf optique), et le coussinet adipeux comblant les espaces laissés libres.

5 - VASCULARISATION

5.1 - VASCULARISATION ARTERIELLE

Elle est développée à partir de deux systèmes : les systèmes carotidiens externe et interne

5.1.1 - Système carotidien externe

- **L'artère sphéno-palatine** est une branche terminale de l'artère maxillaire qui se divise en deux branches principales à la face interne du trou sphéno-palatin.

- ◆ **la branche externe ou artère des cornets** qui se divise en artère nasale inférieure pour le cornet et le méat inférieurs, et artère nasale moyenne pour le cornet et le méat moyens.

- ◆ **la branche interne ou artère de la cloison** qui donne l'artère du cornet supérieur et plusieurs artères septales.

- **L'artère faciale** va donner l'artère de la sous-cloison, l'artère de l'aile du nez et l'artère angulaire.

5.1.2 - Système carotidien interne

Ce système donne, par l'intermédiaire de l'artère ophtalmique, l'artère ethmoïdale antérieure et postérieure.

◆ **l'artère ethmoïdale antérieure** gagne la face supérieure de la lame criblée et donne une branche méningée.

◆ **l'artère ethmoïdale postérieure** donne des branches méningées et des branches destinées à la région olfactive et aux cellules ethmoïdales postérieures.

5.2 - VASCULARISATION VEINEUSE

Les branches veineuses gagnent le sinus caverneux, la veine faciale et le plexus ptérygo-maxillaire.

5.3 - VASCULARISATION LYMPHATIQUE

Les collecteurs de la partie antérieure des fosses nasales se drainent vers les ganglions parotidiens et sous-digastriques.

Les collecteurs de la partie supérieure sont drainés vers les ganglions rétropharyngiens latéraux. Ceux des deux tiers postérieurs des fosses nasales vont vers le plexus pré-tubaire, gagnant par voie externe les relais ganglionnaires sous-digastriques et par voie postérieure les relais rétro-pharyngiens.

6 - INNERVATION

6.1 - INNERVATION SENSITIVE ET VEGETATIVE

Le **nerf sphéno-palatin**, branche du nerf maxillaire supérieur, pénètre dans les fosses nasales par le trou sphéno-palatin et donne le nerf naso-palatin, les nerfs palatins et des rameaux orbitaires.

Le **nerf nasal**, racine sensitive du ganglion ophtalmique et des nerfs ciliaires longs, se divise en nerfs nasaux externe et interne.

6.2 - INNERVATION SENSORIELLE

Les cellules olfactives de Schultze sont des proto-neurones. Leurs prolongements centraux munis d'une gaine de Schwann, se regroupent en faisceaux qui traversent la lame criblée et font synapses avec les cellules mitrales du bulbe olfactif. Au niveau du glomérule, les cylindraxes des cellules mitrales vont vers le rhinencéphale.

RAPPELS CLINIQUES

Les tumeurs malignes de l'ethmoïde sont peu fréquentes et représentent environ 0,2 % à 0,8 % de tous les cancers, et 2,5 % à 3 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (81, 112).

Les adénocarcinomes représentent 20 % (84, 125) à 80 % de ces tumeurs soit environs 200 nouveaux cas par an en France (119).

L'âge moyen de découverte se situe entre 55 et 60 ans, avec un sex-ratio de 4 à 10 (118, 62).

1 - FACTEURS DE RISQUE

Contrairement aux autres cancers des voies aériennes supérieures le rôle du tabac et de l'alcool est très secondaire, voire nul (125, 89).

L'infection ou l'inflammation locale chronique joue un rôle très discuté, qui reste difficile à préciser (34).

L'adénocarcinome de l'ethmoïde est lié de façon formelle à l'exposition aux poussières de bois (119).

C'est en 1965 que Macbeth (98) signala le premier une fréquence remarquable (28 %) de travailleurs du bois parmi les malades atteints d'un cancer de l'ethmoïde. Cette relation sera confirmée par Acheson (1) deux ans plus tard. En France, Gignoux et Bernard (47) seront les premiers à retenir le rapport entre le travail du bois et l'adénocarcinome de l'ethmoïde. Cela sera confirmé par Leroux-Robert (91) en 1974 avec une étude portant sur 92 adénocarcinomes de l'ethmoïde.

Le risque de développer un tel cancer chez les travailleurs du bois, par rapport à la population générale, est multiplié, selon les études, par 4 à 540 (96, 110). Le travail du cuir est lui aussi un facteur de risque.

Les bois les plus incriminés sont les bois durs (chêne, hêtre, châtaignier) et les bois exotiques. Le temps d'exposition à la poussière de bois est en général très long et dépasse 30 ans dans 90% des cas (119). La période de latence entre le début de l'exposition et l'apparition du cancer est variable, parfois supérieure à 30 ans (75, 107).

L'agent carcinogène n'est pas connu précisément, néanmoins tout oriente vers les tanins, notamment le groupe des tanins hydrolysables (13), facteurs communs entre le travail du bois et du cuir (77). Le mécanisme de carcinogenèse demeure mal connu. Les produits de traitement des bois, conservateurs, colorants, colles, pourraient jouer un rôle de potentialisation (119).

La netteté de la relation entre l'adénocarcinome de l'ethmoïde et le travail du bois sous-tend la nécessité d'une protection professionnelle qui doit s'exercer à trois niveaux (54, 93).

◆ le dépistage : un examen annuel par un spécialiste O. R. L. avec un bilan radiologique paraît indispensable chez les sujets à risque.

◆ des mesures de protection : la prévention individuelle par le port d'un masque est généralement mal respectée. Les mesures collectives par aspiration des poussières sont fort onéreuses et difficiles à mettre en place dans le cadre de professions essentiellement artisanales.

◆ la réparation sociale : depuis le 4 mai 1981 (décret n° 81-507) le cancer primitif de l'ethmoïde (sans distinction histologique) chez le travailleur du bois est inscrit au registre des maladies professionnelles sous le numéro 47 (tableau n°1 page 36).

Tableau n°1

Tableau n°47 des maladies professionnelles (54)

DESIGNATION DES MALADIES	DELAI DE PRISE EN CHARGE	TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
Cancer primitif de l'ethmoïde et des sinus de la face	30 ans	Travaux exposant à l'inhalation de poussières de bois, notamment : <ul style="list-style-type: none"> ◆ travaux d'usinage des bois tels que sciage, fraisage, rabotage, perçage et ponçage, ◆ travaux effectués dans les locaux où sont usinés les bois.

2 - ASPECTS CLINIQUES

2.1 - SIGNES D'APPEL

La latence clinique d'une part, et le volume souvent considérable de la tumeur dès le premier examen est caractéristique de ce type de lésion.

Selon les différents auteurs, le délai entre les premiers signes et la première consultation spécialisée est important, de 1 à 36 mois pour une moyenne généralement retenue de 6 mois (5, 136).

Le plus souvent les signes fonctionnels sont peu spécifiques (17). Dans 80 % des cas les signes cliniques d'appel sont situés dans la sphère ORL. Dans 18 % des cas, les signes ophtalmologiques sont prépondérants.

Plus rarement, l'attention est attirée par l'apparition de signes neurologiques à type de céphalées ou d'atteinte de la VI^{ème} paire de nerfs crâniens, signant déjà une extension importante (102).

Dans tous les cas, l'unilatéralité et la persistance des symptômes malgré un traitement médical, doivent faire suspecter le diagnostic (32).

2.1.1 - Signes rhinologiques

L'**obstruction nasale** est le signe le plus fréquent. Elle est unilatérale et permanente. Elle apparaît précocement mais n'est pas spécifique (77).

L'**épistaxis** récidivante et de faible abondance est un signe important car elle inquiète le malade et l'amène à consulter (132).

La **rhinorrhée** peut prendre tous les aspects, uni ou bilatérale, mucopurulente, ou simplement séreuse . Elle n'attire l'attention que par sa chronicité et son unilatéralité (112).

2.1.2 - Signes ophtalmologiques et lacrymaux

L'exophtalmie, de début et d'évolution insidieuse, passe souvent inaperçue. Elle représente 20 % des modes de révélation (54).

Il peut s'y associer :

- ◆ une diminution de l'acuité visuelle du côté de la lésion.
- ◆ une amputation du champ visuel à type de scotome central, d'hémianopsie temporale ou de quadranopsie.

2.1.3 - Signes neurologiques

On retrouve essentiellement une atteinte de la VI^{ème} paire crânienne.

Les douleurs sont fréquentes mais tardives.

- ◆ céphalées frontales.
- ◆ hémicrânie en barre exagérée par la position couchée.
- ◆ névralgie faciale permanente.
- ◆ algies trigéminées vraies dans le territoire du nerf ophtalmique, et spécialement les branches nasales interne et externe.

2.1.4 - Autres signes cliniques

Une adénopathie cervicale est rarement révélatrice de ce type de cancer (5 à 15 % dans la littérature) (18).

La tumeur peut être masquée par un **polype sentinelle**. La règle de l'examen histologique systématique de tout polype nasal unilatéral, surtout s'il récidive et s'il est hémorragique, doit toujours être respectée.

Les déformations faciales sont rencontrées lorsque la tumeur s'extériorise :

- ◆ voussure de l'angle interne de l'œil.
- ◆ élargissement de la pyramide nasale.
- ◆ tuméfaction jugale.

2.2 - EXAMEN CLINIQUE

2.2.1 - Interrogatoire

Il précise les antécédents médico-chirurgicaux et notamment ORL (polypose, sinusites...). On recherche d'autre part une exposition aux poussières de bois.

2.2.2 - Inspection

Elle n'apporte des renseignements qu'aux stades très évolués. Elle permet de remarquer d'emblée :

- ◆ une exophtalmie.
- ◆ une déformation faciale.
- ◆ une infiltration des téguments cutanés.

2.2.3 - Palpation

Elle recherche un trouble de la sensibilité cutanée de la face. Elle explore les aires ganglionnaires cervicales.

2.2.4 - Rhinoscopie

2.2.4.1 - Rhinoscopie antérieure

Elle permet de retrouver :

- ◆ **une volumineuse formation tumorale** recouverte d'un enduit grisâtre et baignant dans le pus, saignant au moindre contact et obstruant la fosse nasale.

- ◆ **un polype banal** masquant la tumeur (notion de polype sentinelle).
- ◆ **une muqueuse inflammatoire** d'aspect non spécifique.

2.2.4.2 - Rhinoscopie postérieure

Indispensable lorsque l'on suspecte une tumeur ethmoïdale, elle permet d'inspecter le cavum et les choanes.

Dans tous les cas des biopsies seront réalisées pour permettre l'analyse histologique de la lésion.

2.2.5 - Examen ophtalmologique

Il recherche une exophtalmie et une éventuelle diplopie. On complète l'examen par une mesure de l'acuité visuelle et du champ visuel.

L'étude de l'oeil controlatéral doit être minutieuse au cas où l'exentération oculaire est envisagée.

2.2.6 - Examen des aires ganglionnaires

Les adénocarcinomes de l'ethmoïde s'accompagnent rarement d'un envahissement ganglionnaire initial.

Des adénopathies satellites sont retrouvées dans 5 à 15% des cas. Il s'agit le plus souvent d'adénopathies hautes, sous-maxillaires et sous-digastriques.

3 - EXAMENS RADIOLOGIQUES

Les différentes techniques d'imagerie vont permettre, de reconnaître le syndrome tumoral, de discuter les diagnostics différentiels, d'établir un bilan d'extension tumorale, d'apprécier la réponse tumorale à une éventuelle chimiothérapie d'induction, et de dépister une possible récurrence locale chez les patients traités (16).

3.1 - RADIOGRAPHIES STANDARDS

Elles doivent se limiter à trois incidences : face haute, Blondeau, profil.

Les modifications à rechercher sont de trois ordres :

- ◆ lyse osseuse.
- ◆ opacité irrégulière, mal limitée.
- ◆ dilatation des cavités.

A l'heure actuelle, elles permettent le plus souvent de dépister une lésion qui nécessite le recours aux examens tomodensitométriques afin d'effectuer un bilan précis.

3.2 - TOMOGRAPHIES

Ces examens ne sont pratiquement plus employés actuellement en raison des progrès de l'imagerie.

3.3 - TOMODENSITOMETRIE

Les cavités sinusiennes et la base du crâne sont explorées selon deux plans de coupe : axial et coronal.

La structure anatomique complexe de cette région nécessite des plans de coupe tous les 5 mm au maximum.

Les coupes sont réalisées avant et après injection intraveineuse de produit de contraste iodé afin de préciser les contours et l'extension de la tumeur.

La tomодensitométrie peut montrer (16) :

- ◆ une opacité tumorale, souvent homogène, isodense aux muscles, mais peu différenciable des réactions inflammatoires associées.
- ◆ une ostéolyse.
- ◆ un refoulement des parois osseuses.
- ◆ une ostéocondensation réactionnelle ou une ostéogenèse tumorale.

La tomодensitométrie permet d'évaluer l'extension à 3 régions « clés » :

- ◆ extension à la région ptérygomaxillaire et à la fosse infra-temporale.
- ◆ extension orbitaire. Le scanner permet de découvrir des atteintes infracliniques.
- ◆ extension intracrânienne.

La tomodynamométrie permet d'orienter le diagnostic mais a cependant des limites. En effet il est difficile de faire la différence entre le tissu tumoral et les atteintes inflammatoires ou rétentionnelles associées (136).

Elle est par contre indispensable pour préciser la lyse de la lame papyracée ou du plancher de l'orbite et de la lame criblée (99).

3.4 - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

C'est une technique atraumatique, non ionisante, qui explore les cavités selon leurs trois axes, axial, frontal et sagittal.

L'imagerie par résonance magnétique apparaît supérieure à la tomodynamométrie pour différencier tissu tumoral, tissu inflammatoire et rétentions sinusiennes (32).

Les structures osseuses denses sont invisibles sur les clichés, et les lyses osseuses peuvent donc être sous-estimées (99).

Elle permet d'évaluer les possibilités d'exérèse tumorale en étudiant l'extension à des zones critiques représentées par la dure mère, le parenchyme cérébral et le chiasma optique.

Pour le globe oculaire, les deux examens sont complémentaires. La tomodynamométrie garde un avantage pour apprécier précisément la lyse de la lame papyracée ou du plancher d'orbite. L'imagerie par résonance magnétique délimite mieux la tumeur des formations musculo-graisseuses, et du cône orbitaire (36).

3.5 - INTÉRÊT DE COMBINER LA TOMODENSITOMETRIE ET L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

Les deux examens combinés vont permettre une analyse fine du processus expansif. Les aspects comparatif des images obtenues par le scanner et la résonance magnétique sont résumés dans le tableau n°2 page 45.

Les avantages de l'imagerie par résonance magnétique par rapport au scanner sont une meilleure délimitation tumorale et une supériorité pour la mise en évidence d'extension intracrânienne ou intraorbitaire (130).

La tomodensitométrie est elle, surtout utile pour l'étude des structures osseuses.

4 - BILAN D'EXTENSION (130)

Il comporte :

- ◆ **une radiographie pulmonaire**, à la recherche de métastases pulmonaires ou costales.
- ◆ **une échographie abdominale**, pour dépister d'éventuelles métastases hépatiques.
- ◆ **une scintigraphie osseuse** pour rechercher des métastases osseuses. Elle n'est pas faite systématiquement mais orientée par la symptomatologie ou la biologie.

Les trois localisations secondaires sont, par ordre de fréquence décroissante, pulmonaires, cérébrales et osseuses.

Tableau n°2

Aspects comparatifs des images obtenues par le scanner et la résonance magnétique (78)

STRUCTURES	TOMODENSITOMETRIE	IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	
		T1	T2
Os	Hyperdense	Corticale : pas de signal Spongieux : hypersignal	Corticale : pas de signal Spongieux : hyposignal
Air	Densité nulle	Absence de signal	Absence de signal
Graisse	Hypodense	Hypersignal	Hyposignal
Muscle	Densité intermédiaire	Signal intermédiaire	Signal intermédiaire
Vaisseaux	Densité intermédiaire avant injection-Hyperdense après injection	Hyposignal	Hyposignal
Muqueuse ethmoïdale	Invisible ou hypodense	Signal intermédiaire	Hypersignal
Parenchyme cérébral	Densité intermédiaire	Signal intermédiaire	Signal intermédiaire
Structure liquidiennne	Hypodense	Hyposignal	Hypersignal

5 - CLASSIFICATION

A l'issue de l'examen clinique et des explorations radiologiques, l'extension tumorale est connue. La classification de ces tumeurs n'est pas unanimement reconnue par tous les auteurs (57).

Les auteurs anglo-saxons utilisent surtout la classification de l'American Joint Comity of Cancer (AJCC) (28).

Certains auteurs utilisent la classification de l'Université de Floride pour les cancers de l'ethmoïde (35) :

- ◆ **Stade I** : tumeur limitée au sinus ethmoïdal et/ou à la cavité nasale et/ou au sinus sphénoïdal, avec ou sans atteinte de la peau.
- ◆ **Stade II** : extension à l'orbite et/ou au nasopharynx.
- ◆ **Stade III** : atteinte de la base du crâne ou intracrânienne ou du processus ptérygoïde.

En France, la plupart des auteurs utilisent la classification proposée par l'Institut Gustave Roussy (IGR) (130).

Le guide TNM récemment mis à jour par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) individualise les tumeurs du sinus ethmoïdal et propose une classification propre à ce site (60).

Le stade tumoral selon les classifications de l'IGR et de l'UICC figure dans tableau n°3 page 47.

Tableau n°3

Classifications du stade d'extension des tumeurs ethmoïdales

	Classification de l'IGR (130)	Classification de l'UICC (60)
T1/pT1	Tumeur sans atteinte osseuse dont la base d'implantation est inférieure à 1cm ² .	Tumeur confinée à l'ethmoïde avec ou sans érosion osseuse.
T2/pT2	Tumeur sans atteinte osseuse dont la base d'implantation est supérieure à 1cm ²	Tumeur étendue à la cavité nasale.
T3/pT3	Atteinte osseuse d'une structure sans dépasser les limites des cavités nasales et sinusiennes.	Tumeur étendue à la partie antérieure de l'orbite et/ou au sinus maxillaire.
T4/pT4	Atteinte osseuse intéressant deux structures ou dépassant les limites des cavités nasales et sinusiennes.	Extension intracrânienne, et/ou à l'orbite en incluant l'apex, et/ou au sphénoïde, et/ou au sinus frontal, et/ou au plan cutané.

La classification des adénopathies et des métastases est celle adoptée conjointement par l'UICC et l'AJCC.

- ◆ **N0** : pas d'adénopathie palpable.
- ◆ **pN0** : ganglions dépourvus d'infiltration tumorale à l'examen histologique.
- ◆ **N1/pN1** : adénopathie unique homolatérale inférieure ou égale à 3cm.
- ◆ **N2/pN2** : adénopathie(s) comprise(s) entre 3 et 6cm.
 - ◆ **N2a /pN2a** : unique, homolatérale.
 - ◆ **N2b/pN2b** : multiples, homolatérales.
 - ◆ **N2c/pN2c** : bilatérales ou controlatérales.
- ◆ **N3** : adénopathie(s) de plus de 6cm de diamètre.

- ◆ **M0** : pas de métastase.
- ◆ **M1** : présence de métastase à distance.

6 - TRAITEMENT

Les différentes méthodes thérapeutiques vont faire appel à :

- la chirurgie, qui reste le traitement de première intention.
- la radiothérapie, utilisée en complément de la chirurgie, ou seule, à visée curative, dans les tumeurs non opérables.
- la chimiothérapie, utilisée, soit en traitement d'induction, soit à titre palliatif.

6.1 - METHODES

6.1.1 - Chirurgie

Les règles de la chirurgie carcinologique, c'est-à-dire l'exérèse en bloc, passant à distance des lésions sans fragmentation de la pièce opératoire, sont difficiles à respecter en ce qui concerne l'adénocarcinome de l'ethmoïde, de par son siège anatomique.

Les voies d'abord chirurgicales varient avec le siège et l'extension de la tumeur.

6.1.1.1 - Voies basses oto-rhino-laryngologiques

6.1.1.1.1 - Rhinotomie latéro-nasale

L'incision cutanée débute au niveau la tête du sourcil du côté de la tumeur, atteint le dos du nez, descend verticalement pour obliquer ensuite dans le sillon nasogénien, contourne l'aile du nez et se termine à l'orifice narinaire.

Le lambeau cutané externe est décollé de l'os en sous-périosté.

Le ligament palpébral est ruginé, le sac lacrymal est décollé puis coupé le plus bas possible. Il est nécessaire de décoller le périoste orbitaire interne pour exposer la lame papyracée jusqu'au niveau des artères ethmoïdales antérieures et postérieures et la jonction sphéno-ethmoïdale en arrière.

Un volet osseux est taillé à la scie oscillante ou à la fraise. Il s'agit d'une crâniotomie à os perdu permettant d'être carcinologique.

L'exérèse se fait d'avant en arrière jusqu'au sphénoïde, si possible sans morcellement excessif. Elle emporte le bloc anatomique comprenant :

- ◆ la masse latérale de l'ethmoïde.
- ◆ les parties antérieures et supéro-internes du maxillaire supérieur
- ◆ toute la cloison intersinusal.

Une fois la tumeur retirée, on contrôle le toit de l'ethmoïde, la paroi orbitaire postérieure, la lame criblée et le sinus sphénoïdal.

On réalise une large méatotomie pour retirer l'extension tumorale et drainer la rétention du sinus maxillaire.

Une ethmoïdectomie controlatérale est le plus souvent pratiquée, ainsi qu'une résection de la lame des cornets controlatérale.

La peau est fermée en deux plans après avoir effectué une canthopexie (fixation du ligament palpébral interne au reste de l'os propre) et un méchage de la cavité.

6.1.1.1.2 - Variantes de la voie para-latéro-nasale

Il existe plusieurs variantes à l'incision classique.

L'incision peut être décalée vers le dorsum nasal pour éviter les brides cicatricielles.

L'extension de l'incision au niveau de la lèvre supérieure permet la réalisation d'une maxillectomie associée.

Pour certains, l'incision peut être prolongée au niveau de la paupière inférieure pour obtenir une meilleure exposition de la région orbitaire.

6.1.1.2 - Voie mixte para-latéro-nasale et neurochirurgicale

Les avantages de cette chirurgie sont :

- ◆ la possibilité d'un contrôle direct de l'ensemble des limites anatomiques de l'ethmoïde, et de l'extension méningée et frontale de la tumeur.
- ◆ la réalisation d'une exérèse en monobloc évitant la fragmentation et le morcellement tumoral.

Il existe deux principaux types d'interventions, la voie sous-frontale associée à une voie transfaciale, et la voie sous-fronto-orbito-nasale.

6.1.1.2.1-Voie mixte frontale extra-durale et para-latéro-nasale

Elle comporte une double incision avec une incision bicoronale qui est soit séparée de l'incision rhinologique para-latéro-nasale, soit reliée à celle-ci par un trait de refend médian qui a le désavantage de conduire à des cicatrices disgracieuses.

On réalise ensuite un volet bifrontal, puis on décolle la dure-mère de la paroi postérieure des sinus frontaux jusqu'au bord libre des petites ailes du sphénoïde.

Les sinus frontaux sont largement crâniatisés et les filets olfactifs sacrifiés. Les lobes frontaux sont réclinés pour obtenir une vision directe.

L'abord transfacial est réalisé par une incision para-latéro-nasale homolatérale à la tumeur, et un volet maxillo-naso-facial est réalisé à la scie oscillante.

L'exérèse tumorale est effectuée en bloc, de haut en bas, sans fragmentation ni morcellement. L'ethmoïde homo et controlatéral est retiré avec la partie supérieure de la cloison nasale ou tout le septum pour d'autres.

La paroi antérieure du sinus sphénoïdal est ouverte de façon à vérifier l'extension tumorale à ce niveau. Le sinus maxillaire est nasalisé.

Selon les extensions tumorales, il est possible d'étendre la résection au plancher orbitaire, et d'effectuer une exérèse limitée du périoste, voire une exentération orbitaire.

En cas d'extension intracrânienne, une cortectomie sous-frontale est également réalisable car cette zone est considérée comme non fonctionnelle.

On assure ensuite la fermeture de la dure-mère et la reconstruction osseuse de l'étage antérieur de la base du crâne à l'aide d'un greffon iliaque autologue ou d'un bloc de corail madréporaire. La fermeture de la voie transfaciale s'effectue selon la technique déjà exposée.

6.1.1.2.2 - Voie sous-fronto-orbito-nasale (121)

L'incision cutanée bifronto-coronale est suivie d'un décollement sous-périosté s'étendant sur toute la largeur du rebord orbitaire supérieur. Il est poursuivi vers le bas afin de dégager la pyramide nasale. Les canaux lacrymaux sont sectionnés.

On réalise alors un volet fronto-nasal. La pyramide nasale est sectionnée. Le bloc fronto-nasal est séparé de la base du crâne en avant de l'apophyse Crista Galli.

Les filets olfactifs sont sectionnés et la dure-mère sous-frontale est décollée de l'étage antérieur jusqu'au jugum.

L'exérèse tumorale est réalisée en bloc avec contrôle du sinus sphénoïdal et des sinus maxillaires.

La reconstruction s'est simplifiée au cours des années. Une lame pédiculée d'épicrâne isolée en début d'intervention est rabattue sur l'étage antérieur et fixée au plan dural sous-frontal. Le volet osseux est remis en place et fixé par deux à trois micro-plaques vissées.

Cette voie d'abord présente des avantages indéniables, avec une ouverture crânienne minimale et un temps opératoire réduit. De plus l'absence d'incision faciale élimine tout risque de cicatrice rétractile inesthétique.

6.1.2 - Radiothérapie

Elle peut être utilisée :

- ◆ seule à visée curative dans les tumeurs non extirpables
- ◆ en postopératoire, cas le plus fréquent
- ◆ en préopératoire

L'irradiation est délivrée après avoir délimité le volume cible à irradier grâce aux techniques d'imagerie.

Selon l'extension tumorale on utilise un champ d'irradiation antérieur, soit isolé, soit associé à un ou deux champs latéraux (78).

Les organes critiques que sont l'oeil (cornée, rétine, nerf optique), le tronc cérébral, le lobe frontal, l'hypophyse, la peau et les tissus mous présents autour de la lésion, imposent des limites techniques à l'irradiation.

La dose d'irradiation est en général de 65 Gy en fractionnement classique (5 séances de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine, pendant 6 à 7 semaines), la qualité de la résection étant souvent difficile à affirmer (82).

Si l'exérèse chirurgicale est considérée comme satisfaisante, on peut se limiter à 50 Gy.

En cas de tumeurs inextirpables, la dose à délivrer est de 70 Gy en 7 semaines. Mais un bilan locorégional à 45 Gy permettra, en fonction de la régression tumorale, de programmer la poursuite de l'irradiation ou l'exérèse chirurgicale (77).

6.1.3 - Chimiothérapie

Rarement utilisée seule, elle vient s'intégrer dans des protocoles d'association avec la radiothérapie, la chirurgie, ou les deux.

Elle peut être utilisée à titre palliatif, lorsque la tumeur est inopérable. De plus en plus d'études montrent l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction, avec une amélioration nette des résultats thérapeutiques mais ces données sont à confirmer (112, 122).

Les drogues les plus fréquemment utilisées sont le cisplatine, le fluorouracil, et la bléomycine.

6.2 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le choix du traitement est fait après une approche multidisciplinaire réunissant les chirurgiens O. R. L. neurochirurgiens, radiothérapeutes et chimiothérapeutes.

Il est fonction de la localisation, du volume tumoral, de l'âge du patient et de son état général. D'une façon générale :

La chirurgie reste le traitement de choix pour l'adénocarcinome de l'ethmoïde.

Schématiquement, on peut retenir (12, 95) :

- ◆ la voie para-latéro-nasale pour les tumeurs de stade T1 /T2
- ◆ la voie mixte, frontale extra-durale et para-latéro-nasale ou sous-fronto-orbito-nasale, pour les tumeurs propagées à l'étage antérieur de la base du crâne de stade T3/T4

La radiothérapie est le plus souvent postopératoire, guidée par la qualité de la résection chirurgicale.

La radiothérapie à visée palliative est à envisager pour les tumeurs évoluées. Son efficacité est limitée et le risque de complication dépend de la dose et du volume irradié (4).

La chimiothérapie était habituellement utilisée à titre palliatif. Néanmoins de nombreux protocoles utilisent désormais une chimiothérapie d'induction avec une nette amélioration des survies (24, 95, 120).

7 - EVOLUTION ET SURVEILLANCE

Les données de la littérature sont difficiles à analyser car la plupart des études regroupent toutes les tumeurs des fosses nasales et des sinus, quel que soit son site d'origine ou sa nature histologique (24, 136).

D'autre part les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont des tumeurs rares et les séries intéressent le plus souvent un faible effectif.

7.1 - EVOLUTION

Comme le montre la plupart des études, ces tumeurs sont découvertes le plus souvent à des stades évolués, et donc difficiles à traiter (17, 95).

La récurrence locale est la cause la plus fréquente des échecs thérapeutiques. Elle concerne 32 % à 75 % (27, 43) des adénocarcinomes et serait responsable de 55 % à 60% des décès (130). Elle survient en moyenne dans les 18 premiers mois (5, 54).

Les métastases ganglionnaires ou viscérales sont rares. Ainsi l'étude du GETTEC (116) portant sur 138 adénocarcinomes du massif facial supérieur ne retrouve que 8 adénopathies tumorales et 12 métastases viscérales. Les localisations les plus fréquentes sont l'os, le parenchyme cérébral et le poumon.

La survie globale à 3 ans varie de 37 % à 85 % (5, 122). La survie à 5 ans est de 30 % à 65 % (57, 110).

7.2 - SURVEILLANCE

Elle est clinique et paraclinique.

7.2.1 - Surveillance clinique

Le malade doit être vu tous les 3 mois les deux premières années, tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis tous les ans.

Après la recherche de la réapparition de signes rhinologiques, l'examen clinique comprend une endoscopie nasale et la palpation des aires ganglionnaires.

7.2.2 - Surveillance paraclinique

Tous les malades ont un scanner servant de référence 3 mois après le traitement. Une nouvelle tomodensitométrie pourra être réalisée tous les ans à titre systématique pour certains ou en fonction des signes d'appels cliniques pour d'autres.

Bely et al. (15). proposent un scanner tous les 6 mois pendant 5 ans puis 1 par an, avec une imagerie par résonance magnétique complémentaire devant toute lésion suspecte.

HISTOPATHOLOGIE

1 - RAPPELS HISTOLOGIQUES

La surface des fosses nasales et des sinus est tapissée par deux types de muqueuse :

- ◆ une muqueuse respiratoire d'aspect rouge vif, dont le rôle est de filtrer les particules et de régler la température et le degré d'humidité de l'air inspiré.
- ◆ une muqueuse olfactive a la partie postéro-supérieure des fosses nasales contenant les récepteurs de l'olfaction.

1.1 - MUQUEUSE RESPIRATOIRE

1.1.1 - Epithélium

C'est un épithélium cylindrique cilié pseudo-stratifié. Toutes les cellules reposent sur la membrane basale, mais toutes n'atteignent pas la surface de l'épithélium, et les noyaux placés à des hauteurs différentes donnent l'allure d'une stratification.

Il est constitué de six types de cellules.

Les cellules cylindriques ciliées

Ce sont les plus nombreuses. Le noyau, arrondi ou ovalaire, se situe dans la partie moyenne ou basale de la cellule. C'est au niveau de la région apicale qu'existent les structures caractéristiques de la cellule, les cils vibratiles. De 6 à 8 μm de long et d'environ 0,3 μm de diamètre, on en compte 150 à 200 par cellule.

Les cellules à bordure en brosse

De même morphologie que les précédentes, leur différenciation apicale ne comporte que des microvillosités (de 300 à 400 par cellule).

Les cellules caliciformes

Le noyau oblong est situé dans la partie basale étroite. Le pôle apical est renflé par l'accumulation de grains sécrétoires de mucines. On estime qu'en situation physiologique on observe 1 cellule caliciforme pour 4 à 5 cellules ciliées.

Les cellules basales

De forme polyédrique, elles reposent sur la membrane basale sans atteindre la superficie. Elles ne forment pas une couche continue mais se rencontrent de place en place. Elles constituent une population de réserve pouvant renouveler toutes les cellules précédentes.

Les cellules intermédiaires

Ce sont des cellules polyédriques, plus ou moins allongées, en voie de différenciation, et n'atteignant pas la surface du revêtement.

Les cellules neuro-sécrétoires

Elles reposent sur la membrane basale et possèdent des prolongements cytoplasmiques s'étendant entre les cellules épithéliales pour atteindre la surface. Leur cytoplasme est rempli des vésicules neuro-sécrétoires.

1.1.2 - Chorion

D'épaisseur variable, il est constitué par un tissu conjonctif lâche très vascularisé. Les artères forment un plexus à la partie profonde du chorion, qui envoie des branches grêles dirigées vers l'épithélium sous lequel elles se résolvent en un riche réseau capillaire. Il existe de nombreuses anastomoses artério-veineuses, avec des veines disposées en deux plexus : superficiel et profond, avec souvent des veines dilatées à paroi fine, formant un réseau en nappe, notamment au niveau du cornet moyen. Des nerfs adrénergiques fournissent des influx vasoconstricteurs à ce système vasculaire complexe.

Le chorion contient des glandes séro-muqueuses, tubulo-acineuses, qui sont néanmoins moins nombreuses dans les sinus qu'au niveau des fosses nasales.

Il existe, dans les conditions physiologiques, un infiltrat lymphocytaire dense, groupé parfois en amas. On observe de plus des plasmocytes, ainsi que des polynucléaires éosinophiles chez les sujets allergiques.

Dans sa partie profonde le chorion devient plus fibreux et se confond avec le périoste ou le périchondre, rattachant ainsi la muqueuse au plan profond.

1.2 - MUQUEUSE OLFACTIVE

Elle est située à la partie postéro-supérieure des fosses nasales sur la face inférieure de la lame criblée de l'éthmoïde, la région supérieure de la cloison nasale et déborde sur le cornet supérieur. Sa superficie est de 500 mm².

Elle se distingue macroscopiquement de la muqueuse des fosses nasales par sa coloration jaune (tache jaune). La jonction entre l'épithélium respiratoire et l'épithélium olfactif se fait de façon brutale. Il n'existe pas de desmosomes entre les faces latérales des cellules des deux types tissulaires.

Cette muqueuse comprend un épithélium cylindrique pseudo-stratifié reposant sur un chorion richement vascularisé.

1.2.1 - Epithélium olfactif

Les cellules basales

Grossièrement triangulaires, elles sont irrégulièrement disposées à la partie profonde de l'épithélium, reposant sur sa lame basale. Elles ne sont pas au contact de la lumière et constituent les cellules souches à l'origine des cellules olfactives.

Les cellules de soutien ou sustentaculaires

Cylindriques, plus ou moins effilées, à base étroite, elles reposent sur la lame basale avec à leur pôle apical, bordant la lumière, de nombreuses microvillosités. Leurs faces latérales sont reliées aux prolongements dendritiques des cellules neurosensorielles par des complexes de jonction. Leur noyau est ovalaire en situation haute près de la surface. Leur cytoplasme est riche en réticulum endoplasmique granulaire et en mitochondries, et contient des grains de pigment jaunâtre.

Les cellules neurosensorielles olfactives (ou esthésioneurocytes)

Ce sont des neurones bipolaires. Leur corps cellulaire, fusiforme à noyau arrondi, est situé dans la couche moyenne de l'épithélium entre les cellules sustentaculaires et les cellules de soutien.

Du corps cellulaire partent deux prolongements cytoplasmiques.

◆ **Le prolongement périphérique cellulipète (dendritique)** gagne la surface entre les cellules de soutien et s'y termine par un renflement (vésicule olfactive) muni de cils olfactifs (de 6 à 12). La longueur des cils peut être très importante. L'ensemble des cils et des microvillosités des cellules de soutien forme un réseau enchevêtré augmentant la surface de contact avec les substances odorantes.

◆ **Le prolongement central cellulifuge (axonal)** gagne la profondeur entre les cellules basales, franchit la lame basale et pénètre dans le chorion où il se groupe avec d'autres prolongements de même type, pour former avec les cellules de Schwann qui les englobent, les filets nerveux olfactifs visibles dans le chorion.

1.2.2 - Chorion

C'est un tissu conjonctif lâche, bien vascularisé, contenant des filets nerveux amyéliniques constitués par les prolongements axonaux des cellules neurosensorielles, groupés par paquets dans les invaginations des membranes des cellules de Schwann qui les accompagnent. Ces filets nerveux gagnent la région profonde du chorion et traversent la lame criblée de l'ethmoïde pour rejoindre le bulbe olfactif.

On observe d'autre part les terminaisons sensibles des fibres du nerf nasal interne (branche du nerf trijumeau), ainsi que de nombreuses glandes exocrines séreuses, les glandes de Bowmann.

2 - ADENOCARCINOMES

2.1 - ASPECTS MACROSCOPIQUES

Les prélèvements sont soit des biopsies, soit des pièces opératoires qui du fait de la localisation anatomique et de la difficulté d'exérèse arrivent le plus souvent morcelées.

L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse est donc difficile et le plus souvent de peu d'intérêt diagnostique. D'autre part il est rare de pouvoir repérer les limites chirurgicales (111).

Classiquement la tumeur peut être sessile ou pédiculée, molle, friable, de couleur grise ou jaune chamois, avec de fréquents remaniements hémorragiques. On observe parfois un aspect mucoïde (92).

2.2 - TYPES HISTOPATHOLOGIQUES

Le grand nombre de classifications proposées dans la littérature traduit le polymorphisme de ces tumeurs (29).

Néanmoins toutes les descriptions soulignent la ressemblance de beaucoup de ces tumeurs avec les adénocarcinomes du tractus gastro-intestinal. On parle ainsi fréquemment au niveau de l'ethmoïde d'adénocarcinome « de type intestinal », « de type colique », ou « pseudo-Lieberkühnien » (62).

2.2.1 - Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (128)

Cette classification n'est pas spécifique à l'éthmoïde puisqu'elle s'adresse aussi aux autres sinus de la face, au nasopharynx et au larynx, même si ces tumeurs y sont exceptionnelles.

L'adénocarcinome est une tumeur épithéliale maligne de structure glandulaire développée aux dépens de l'épithélium de surface ou des glandes séro-muqueuses du chorion.

Selon la ressemblance de la tumeur avec le tissu d'origine on parle d'adénocarcinome :

- ◆ **bien différencié** si l'histologie est proche du tissu normal.
- ◆ **moyennement différencié** pour un aspect intermédiaire.
- ◆ **peu différencié** si la tumeur ressemble peu au tissu présumé d'origine.

La classification de l'OMS distingue des adénocarcinomes de haut et de bas grade, et individualise deux types architecturaux ; l'adénocarcinome papillaire et l'adénocarcinome de type intestinal.

2.2.1.1 - Adénocarcinome de bas grade

Ces tumeurs sont composées de glandes ou de papilles revêtues par une simple couche de cellules cubiques ou cylindriques. Le noyau est régulier, rond ou ovalaire, avec un nucléole souvent de petite taille. Il y a peu de mitoses. Les glandes sont tassées les une contre les autres et le diagnostic de malignité est affirmé par la présence de foyers infiltrants.

2.2.1.2 - Adénocarcinome de haut grade

La tumeur est formée de glandes d'architecture irrégulière, de travées, ou de nappes diffuses de cellules. On observe de nombreuses atypies cyto-nucléaires et un index mitotique élevé.

2.2.1.3 - Adénocarcinome papillaire

Cette forme particulière d'adénocarcinome de bas grade est décrite au niveau des sinus de la face et du nasopharynx. La tumeur est typiquement en continuité avec l'épithélium de surface. Elle est constituée d'axes papillaires complexes et de glandes tassées les unes contre les autres. Les cellules tumorales sont cylindriques avec par place des aspects de pseudo-stratification. Les noyaux sont vésiculeux et le cytoplasme est éosinophile. Les mitoses ne sont pas habituelles. Du mucus est présent dans le cytoplasme des cellules tumorales et dans les lumières glandulaires.

2.2.1.4 - Adénocarcinome de type intestinal

Cette tumeur décrite uniquement au niveau des sinus de la face présente des aspects histologiques semblables aux adénocarcinomes colorectaux. On ne peut pas différencier histologiquement la tumeur primitive d'une métastase d'un adénocarcinome colorectal.

La tumeur est composée de cellules cylindriques hautes, muco-sécrétantes, ainsi que de cellules caliciformes. Parfois il existe des cellules de Paneth et des cellules argentaffines. Les atypies cellulaires et les mitoses sont fréquentes.

L'architecture tumorale est polymorphe, avec des aspects glandulaires, papillaires, solides ou mucineux. La nécrose est fréquente.

Si l'aspect mucineux occupe plus de 50% de la tumeur on parle d'adénocarcinome mucineux ou colloïde muqueux, composé de glandes très dilatées, bordées de cellules mucosécrétantes, remplies de mucus, de débris épithéliaux, avec parfois des cellules tumorales mucosécrétantes en bague à chaton.

2.2.2 - Autres classifications

Il existe de très nombreuses classifications de ces tumeurs polymorphes. Elles toutes basées sur des critères architecturaux et cytologiques et donc comparables entre elles.

Tableau n°4

Différentes classifications histopathologiques des adénocarcinomes de l'ethmoïde

OMS (128)	Alessi (3)	Heffner (59)	Barnes (7)	Kleinsasser (73, 74)	Batsakis (9)
Bas grade	Bien différencié Moyennement différencié	Bas grade	Papillaire De type colique	Adénocarcinome terminal tubulus Tubulo-papillaire bien et moyennement différencié	Papillaire
Haut grade	Peu différencié	Haut grade	Solide	Tubulo-papillaire peu différencié	Sessile
Papillaire	Bien différencié	Bas grade	Papillaire	Tubulo-papillaire bien différencié	Papillaire
De type intestinal	Mucineux	Haut grade	Mucineux	Alvéolaire à cellules caliciformes A cellules en bague à chaton	Mucineux De type colique

La classification la plus couramment utilisée par les auteurs anlo-saxons est celle de l'Armed Forces Institute of Pathology (62) qui associe aux critères structuraux décrits par Batsakis (9) (aspects papillaires, sessiles et mucineux), la classification proposée par Heffner (59) en tumeurs de bas et de haut grade.

2.3 - HISTOCHIMIE

Certaines colorations spéciales vont aider au diagnostic.

Les colorations par le PAS et le bleu alcian mettent en évidence une mucosécrétion (128).

La coloration de Grimelius met en évidence des cellules argyrophiles et la coloration de **Fontana-Masson** des cellules argentaffines, présentes dans certaines tumeurs de type intestinal (74).

2.4 - IMMUNOHISTOCHIMIE

Comme l'immense majorité des tumeurs d'origine épithéliale les adénocarcinomes de l'ethmoïdes sont marqués par les cytokératines et par l'antigène épithélial de membrane (104).

Seulement quatre études ont étudié l'expression de l'antigène carcino-embryonnaire (20, 70, 104, 133). Les résultats cumulés de ces études montrent 28 tumeurs positives sur 33 étudiées.

Le marquage par le CA 19-9 n'a, à notre connaissance jamais été étudié.

Les marqueurs neuro-endocrines (neurone spécifique éolase, chromogranine A et synaptophysine) ont été étudiés sur les adénocarcinomes de type intestinal par deux auteurs (20, 104). Chacune de ces études met en évidence quelques cellules positives éparses au sein de la tumeur, correspondant à des cellules neuro-sécrétoires semblables à celles observées dans l'épithélium intestinal.

Le type de peptide sécrété par ces cellules a été étudié par plusieurs auteurs (7, 10, 74, 127). Il s'agit le plus souvent de la sérotonine, de la cholecystokinine et de la gastrine.

3 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel histopathologique se pose essentiellement avec les autres tumeurs épithéliales des fosses nasales et des sinus, bénignes ou malignes, un esthésioneuroblastome olfactif, et une possible métastase ethmoïdale d'un adénocarcinome d'un autre organe (59).

3.1 - TUMEURS EPITHELIALES BENIGNES

3.1.1 - Papillomes des fosses nasales

Encore appelés papillomes Schneideriens. Ils constituent la variété la plus fréquente des tumeurs épithéliales des fosses nasales. Ce sont des tumeurs généralement polypoïdes et unilatérales. On distingue 3 principaux types histopathologiques (128).

Le papillome exophytique est une tumeur verruqueuse touchant quasi-exclusivement le septum nasal. Il est composé de papilles recouvertes par un épithélium de type malpighien avec le plus souvent des plages d'épithélium cylindrique de type respiratoire (128). Il n'y a pas d'atypies cyto-nucléaires ni d'invasion du chorion.

Le papillome inversé est le type le plus fréquent de papillome. Il siège habituellement au niveau des parois latérales des fosses nasales ou dans les sinus maxillaires (62). Histologiquement il se traduit par des invaginations épithéliales revêtues d'un épithélium pluri-stratifié de type malpighien alternant avec des plages recouvertes d'un épithélium cylindrique qui peut être mucosécrétant. Au sein de cet épithélium existent presque toujours des cellules mucosécrétantes ou des petits kystes remplis de mucus. Il n'y a pas d'anomalie cytonucléaire mais on peut observer quelques mitoses. La membrane basale est toujours intacte et en continuité avec celle de l'épithélium de surface. La récurrence est possible et on observe une transformation maligne dans 10 % des cas (128).

Le papillome à cellules cylindriques est la variété la plus rare des papillomes des fosses nasales. Il se développe au niveau des parois latérales des fosses nasales et dans les sinus. Histologiquement il s'agit de fines papilles souvent ramifiées, recouvertes d'un épithélium cylindrique, creusé de cavités contenant du mucus. Les cellules sont éosinophiles avec souvent des éléments oncocytaires (8, 105).

Le diagnostic différentiel avec un adénocarcinome de bas grade est souvent très difficile (75). Les arguments en faveur de la bénignité sont :

- ◆ l'intégrité de la membrane basale,
- ◆ l'absence d'atypie cytonucléaire franches,
- ◆ l'absence de véritable structure glandulaire,
- ◆ la présence de kystes intra-épithéliaux remplis de mucus (barnes84).

3.1.2 - Tumeurs épithéliales bénignes d'origine salivaire

L'adénome pléomorphe ou tumeur mixte n'est pas exceptionnel dans cette localisation, siégeant habituellement au niveau de la cloison nasale.

L'aspect histopathologique est très variable d'une tumeur à l'autre, mais aussi au sein d'une même tumeur. Il est caractérisé par l'association d'une prolifération épithéliale et myoépithéliale au sein d'un stroma myxo-chondroïde (37).

L'adénome à cellules myoépithéliales ou myoépithéliome est composé de cellules myoépithéliales, fusiformes, organisées en faisceaux ou en nappes, sans composante ductulaire épithéliale (128).

L'adénome à cellules oxyphiles ou oncocytome est caractérisé par de grandes cellules polyédriques ou cylindriques à cytoplasme abondant, éosinophile et finement granuleux. Le noyau est central, vésiculaire ou hyperchromatique (37, 128).

L'adénome à cellules basales est une tumeur rare composée de cellules basaloïdes de petite taille, régulières, sans atypie cyto-nucléaire ni mitose (128).

3.2 - TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES

3.2.1 - Tumeurs malignes d'origine salivaire (37).

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur des fosses nasales qui s'étend au niveau de l'ethmoïde.

Le carcinome adénoïde kystique ou cylindrome est dans sa forme habituelle constitué de cordons ou de massifs épithéliaux creusés de cavités de tailles diverses, réalisant un aspect cribriforme caractéristique

Le carcinome mucoépidermoïde se caractérise par une double composante épithéliale, mucosécrétante et épidermoïde, associée à des cellules intermédiaires. Le diagnostic différentiel avec un adénocarcinome peut être très difficile si la biopsie n'intéresse que la zone mucosécrétante.

Le carcinome à cellules acineuses est constitué de cellules polyédriques à cytoplasme granuleux, à noyaux réguliers, excentrés. La différenciation acineuse est le plus souvent nette.

3.2.2 - Carcinome indifférencié

Ces tumeurs ne présentent par définition aucune différenciation épidermoïde (ponts d'union) ou glandulaire (mucosécrétion). La nature carcinomateuse est prouvée par l'immunomarquage avec des anticorps dirigés contre les cytokératines (47).

3.2.3 - Tumeurs neuro-endocrines

Le carcinoïde typique (tumeur neuro-endocrine très bien différenciée) se caractérise par des nappes et cordons de cellules régulières, arrondies, à noyau central dépourvu d'atypie. Lorsqu'on observe des mitoses et un pléomorphisme nucléaire important ces tumeurs sont classées en **carcinome neuro-endocrine bien différencié (carcinoïde atypique)**. Le diagnostic est confirmé par la coloration de Grimélius et surtout par l'immunohistochimie (128).

Le carcinome neuro-endocrine à petites cellules est composé de cellules de petite taille avec peu de cytoplasme et un noyau hyperchromatique. On observe souvent des artéfacts d'écrasement (117).

L'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine est une tumeur rare présentant dans certaines zones une différenciation neuro-endocrine et dans d'autres une différenciation glandulaire. Il existe des zones de transition entre ces deux aspects. Il convient de distinguer ces tumeurs de l'éventuelle présence de quelques cellules argentaffines au sein d'un adénocarcinome (155). Le diagnostic différentiel avec un adénocarcinome peu différencié ou un carcinome neuro-endocrine « pur » peut être difficile, notamment sur biopsie (30).

3.2.3 - Autres tumeurs épithéliales malignes

Le carcinome à cellules claires est formé de cellules polygonales, à cytoplasme clair et à noyaux vésiculeux. La tumeur s'organise en nappes avec parfois des formations glandulaires (128).

3.3 - ESTHESIONEUROBLASTOME OLFACTIF

Encore appelée neuroblastome olfactif, cette tumeur rare se développe à partir de la région olfactive, à la face dorso-supérieure des fosses nasales. Bien que leur aspect soit histologiquement polymorphe d'un cas à l'autre, ces tumeurs ont des caractéristiques communes.

L'architecture est le plus souvent en nappes diffuses, avec des cellules de taille petite à moyenne. Leurs noyaux sont arrondis, souvent nucléolés. Le cytoplasme est mal limité, peu ou moyennement abondant (72).

La tumeur se caractérise classiquement par un fond fibrillaire abondant et des arrangements cellulaires en rosettes associés à des cellules sustentaculaires(62).

D'un point de vue immunohistochimique les cellules tumorales expriment les marqueurs neuro-endocrines (neurone spécifique éolase, chromogranine, synaptophysine). Elles n'expriment pas les cytokératines. Les cellules sustentaculaires expriment la protéine S100 (128).

L'esthésioneurome olfactif peut être composite avec un contingent adénocarcinomateux, ce qui rend le diagnostic différentiel difficile, notamment sur biopsie (72).

3.4 - METASTASES

Les métastases ethmoïdales sont rares. En 1991 Bonnin et Guerrier (19) ont recensés, dans la littérature, 176 cas de métastases au niveau du massif facial, dont 30% concernaient l'ethmoïde.

Les tumeurs primitives les plus fréquentes étaient, par ordre décroissant, le rein, le poumon, le sein et le tube digestif.

D'un point de vue histopathologique le diagnostic différentiel entre un adénocarcinome primitif de type intestinal de l'ethmoïde et une métastase d'un adénocarcinome digestif est impossible à réaliser. Cette éventualité est néanmoins très rare avec seulement 10 cas décrits dans la littérature (3, 7, 20, 48, 59, 114).

3.5 - PATHOLOGIES NON TUMORALES

Une sinusite peut parfois s'accompagner d'une hyperplasie épithéliale papillaire, mais sans atypie cyto-nucléaire (7).

Une mucocele ou un kyste rétentionnel peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec un adénocarcinome de type mucineux, notamment sur biopsie (62).

MATERIELS ET METHODES

1 - MATERIELS

Cette étude est rétrospective et porte sur 42 cas d'adénocarcinome de l'ethmoïde.

Les données du registre informatisé ADICAP (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologique) du service d'Anatomie Pathologique du CHRU de Limoges nous ont permis de colliger 42 adénocarcinomes de l'ethmoïde sur 10 ans (du 1^{er} janvier 1988 au 1^{er} janvier 1998).

Parmi ces 42 observations 17 avaient déjà été incluses dans l'étude de Moreau et al. (108). Ont été exclus de l'étude tous les autres types tumoraux et notamment les tumeurs indifférenciées, les carcinomes neuro-endocrines et les esthésioneuroblastomes.

Les dossiers des malades hospitalisés dans les services d'Oto-Rhino-Laryngologie, de Neurochirurgie, et de Radiothérapie ont été étudiés. Deux malades ont été exclus de l'étude car ils présentaient dans leurs antécédents un adénocarcinome colorectal.

2 - METHODES

2.1 - ETUDE DES DOSSIERS

Pour chaque malade ont été recueillis :

- ◆ l'âge au moment du diagnostic,
- ◆ le sexe,
- ◆ les antécédents médico-chirurgicaux,
- ◆ la notion d'exposition au bois et sa durée,

- ◆ le stade d'extension de la tumeur au moment du diagnostic selon la classification de l'IGR,
- ◆ le traitement initial,
- ◆ l'évolution et les récurrences et/ou métastases.

Les renseignements concernant la survie ont été obtenus dans les dossiers des malades régulièrement suivis au CHRU de Limoges, ou par contact téléphonique auprès du médecin traitant.

2.2 - EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD

Dans cette étude rétrospective différents fixateurs ont été utilisés : formol tamponné à 10% et liquide de Bouin.

Après inclusion en paraffine des prélèvements, l'examen histopathologique standard a été réalisé par coloration à l'hématéine-éosine-safran (HES).

Deux colorations spéciales ont été réalisées ; le PAS (periodic acid schiff) et le bleu alcian.

Chaque cas a été revu par deux anatomo-pathologistes.

Pour chaque observation les critères suivants ont été analysés :

- ◆ architecture tumorale,
- ◆ différenciation,
- ◆ type tumoral selon la classification de l'OMS,
- ◆ présence de cellules caliciformes et de cellules en bague à chaton,
- ◆ nombre de mitoses pour 10 champs au grossissement 400,
- ◆ pourcentage de nécrose,
- ◆ envahissement osseux,
- ◆ infiltrations tumorales péri-nerveuses,

- ◆ embols tumoraux,
- ◆ présence de métaplasie et/ou de dysplasie au niveau de l'épithélium adjacent à la tumeur.

2.3 - EXAMEN IMMUNOHISTOCHIMIQUE

2.3.1 - Technique standard

L'étude a été effectuée sur coupes en paraffine. La technique immunohistochimique indirecte amplificatrice streptavidine-biotine a été réalisée à l'aide de l'automate Gen II (Ventana Medical Systems).

Le principe est de détecter de façon spécifique une immunoglobuline, G ou M de souris ou G de lapin, liée à un antigène présent dans les coupes de tissu inclus en paraffine. L'anticorps spécifique est localisé grâce à un anticorps secondaire universel qui reconnaît les immunoglobulines de lapin ou de souris. Cet anticorps universel est lié à la biotine. On ajoute ensuite un conjugué avidine-enzyme qui se fixe à la biotine présente sur l'anticorps secondaire. Le complexe anticorps spécifique, anticorps secondaire et enzyme-avidine est alors visualisé après réaction de précipitation enzymatique.

Les différentes étapes sont :

Préparation des coupes

- ◆ Déparaffinage des coupes : toluène 2 bains de 10 minutes, puis alcool à 100° 3x3 minutes.
- ◆ Démasquage des sites antigéniques par un prétraitement à la chaleur (micro-ondes). Cette étape est facultative et ne s'adresse qu'à certains anticorps.

Automate Gen II

Les lames sont chargées dans l'appareil. Chaque étape nécessite une incubation pendant une durée précise à une température donnée. A la fin de chaque incubation l'instrument procède au lavage des coupes, afin de stopper la réaction et d'éliminer les produits non fixés qui pourraient gêner les étapes suivantes.

Chaque anticorps spécifique doit être optimisé en fonction de la sensibilité et du bruit de fond souhaités. Cette optimisation est réalisée en faisant varier la durée d'incubation et la concentration de l'anticorps spécifique.

- ◆ Inhibition des peroxydases endogènes : immersion des lames dans une solution d'inhibiteur (eau oxygénée et azoture de sodium) pendant 4 minutes à 37°C.
- ◆ Incubation avec l'anticorps spécifique optimisé, à 37°C pendant 4 à 32 minutes selon l'anticorps.
- ◆ Incubation avec l'anticorps universel biotinylé pendant 8 minutes à 37°C (anti-immunoglobuline de souris pour les anticorps monoclonaux, anti-immunoglobuline de lapin pour les polyclonaux).
- ◆ Incubation avec le conjugué avidine-HPRO (peroxydase de raifort couplée à l'avidine dans un stabilisant protéique et un conservateur) pendant 8 minutes à 37°C.
- ◆ Révélation de l'activité peroxydasique : incubation de tétrachlorourure de diamino benzidine (DAB) dans une solution de stabilisant et un conservateur, pendant 4 minutes à 37°C.

Les coupes sont alors retirées de l'appareil, rincées abondamment à l'eau courante et contre-colorées dans l'hématoxyline pendant 1 minute. Les lames sont ensuite montées à l'Eukitt (Prolabo).

2.3.2 - Anticorps utilisés

Les différents anticorps utilisés et leurs caractéristiques principales sont résumés dans le tableau n°5 ci-dessous.

Tableau n°5
Principales caractéristiques des anticorps utilisés

Anticorps	Origine	Clone	Dilution	Micro-onde	Spécificité
Cytokératine	Immunotech	KL1	1/25	oui	monoclonal
EMA	Dako	E29	1/25	oui	monoclonal
ACE	Dako	A5B7	1/100	oui	monoclonal
CA 19.9	Biotest	NS 19.9	1/10	non	monoclonal
NSE	Dako	BBS/NC/VI	1/200	oui	monoclonal
Chromogranine A	Immunotech	LK2H10	pur	non	monoclonal
Synaptophysine	Dako	polyclonal	1/300	oui	polyclonal
p53	Dako	DO-7	1/20	oui	monoclonal
Bcl-2	Dako	124	1/10	oui	monoclonal
MIB-1	Immunotech	MIB-1	1/25	oui	monoclonal

L'anticorps **KL1** est un anticorps anti-cytokératine de large spectre réagissant avec les polypeptides de 65,5, 58, 56, 52,5, 45, et 40 kD.

L'antigène épithélial de membrane (**EMA**) est une protéine glycosylée fréquemment exprimé par les tumeurs épithéliales et notamment par les adénocarcinomes.

L'antigène carcino-embryonnaire (**ACE**) est une protéine glycosylée, synthétisée durant le développement de l'intestin foetal, exprimée par l'intestin normal et par divers carcinomes, notamment intestinaux (58).

Le carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) est exprimé dans les adénocarcinomes notamment du pancréas, de l'estomac, de l'ovaire et du sein.

La neuron spécifique enolase(NSE) est un isomère d'une enzyme glycolytique, la 2 phospho-D glycérate hydrolase. Elle est présente de façon diffuse dans le cytoplasme des cellules endocrines. Elle est sensible mais peu spécifique des tumeurs neuro-endocrines du fait de l'existence de plusieurs isomères de l'énolase qui sont présents dans de nombreuses cellules non neuro-endocrines (86).

La chromogranine est considéré comme un précurseur hormonal présent dans les granules sécrétoires des cellules neuro-endocrines. Des différents types de chromogranine, la chromogranine A est la plus utile car présente dans la plupart des tumeurs neuro-endocrines. C'est un marqueur très spécifique mais sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic de tumeur neuro-endocrine (86).

La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire que l'on retrouve dans la plupart des tumeurs neuro-endocrines (86).

La protéine p53 est une nucléophosphoprotéine de 393 acides aminés de demi-vie courte (39). Elle est le produit d'un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 17 dans la région 13.1. La protéine p53 agit comme inhibiteur du cycle cellulaire en phase G1, comme inducteur de la différenciation cellulaire et comme inducteur de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Lorsque l'ADN est endommagé par des génotoxiques endogènes ou exogènes, le taux de protéine p53 augmente dans la cellule qui se bloque en phase G1. Ce blocage fournit à la cellule le temps nécessaire à la réparation de l'ADN. Si les dégâts ne sont pas réparables, p53 oriente la cellule vers l'apoptose (38).

Les mutations de ce gène constituent les défauts génétiques les plus fréquemment observés dans les cancers humains. L'inactivation du gène par mutation aboutit à une protéine p53 fonctionnellement déficitaire favorisant le développement des néoplasies. Cette protéine anormale à une demi-vie plus longue. Elle s'accumule dans la cellule et devient détectable en immunohistochimie. Le marquage est nucléaire (100).

Le gène Bcl-2 a été isolé et cloné en 1984 à partir de la translocation 14-18 des lymphomes folliculaires (6). La protéine Bcl-2 est localisée au niveau des membranes intracellulaires (mitochondrie, réticulum endoplasmique, noyau) et bloque l'apoptose (21). Le gène Bcl-2 appartient en fait à une famille de gènes impliqués dans la régulation de la mort et de la survie cellulaires. Les produits de ces gènes se combinent pour former des homodimères ou des hétérodimères aux effets pro- ou anti-apoptotiques. Le marquage en immunohistochimie est cytoplasmique et parfois membranaire (51).

L'anticorps monoclonal MIB-1 réagit avec l'antigène nucléaire Ki-67 qui est exprimé durant tout le cycle cellulaire (phases G1, S, G2, mitose) mais absent quand la cellule est en phase de repos G0 (52). L'immunomarquage permet d'établir un index MIB-1 reflétant le pourcentage de cellules en mitose.

2.3.3 - Modalités d'analyse

Toutes les coupes d'immunohistochimie ont été examinées par deux anatomo-pathologistes.

Pour les anticorps anti-cytokératine, EMA, ACE, CA 19-9, NSE, chromogranine A et synaptophysine, les résultats sont exprimés selon une analyse semi-quantitative :

- ◆ 0 : négatif.
- ◆ + : 10 % ou moins de cellules positives.
- ◆ ++ : de 11 % à 50 % de cellules positives.
- ◆ +++ : de 51 % à 75 % de cellules positives.
- ◆ ++++ : plus de 75 % de cellules positives.

Pour p53, Bcl-2 et MIB-1, les résultats ont été exprimés selon une analyse quantitative avec un pourcentage de cellules positives sur 500 cellules tumorales comptées. Dans cette étude un seuil de positivité de 5 % a été choisi pour la protéine p53.

2.4 - ETUDE STATISTIQUE

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel 5 (Microsoft®) puis exportées et analysées sur le logiciel Statview 4.5 (Abacus Concept Inc.).

Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement.

Les comparaisons de fréquences ont fait appel aux tests du chi-2 de Pearson, chi-2 de Yates et test exact de Fisher selon les effectifs théoriques.

Les comparaisons de moyennes ont été réalisées grâce au test t de Student, à l'analyse de variance, aux tests U de Mann-Whitney ou H de Kruskal-Wallis selon les effectifs et le nombre de groupes à comparer.

Les taux de survie ont été calculés par la méthode de Kaplan-Meier (69) et comparés par le test du Logrank (115). Les intervalles de confiance ont été estimés au risque $\alpha = 5 \%$

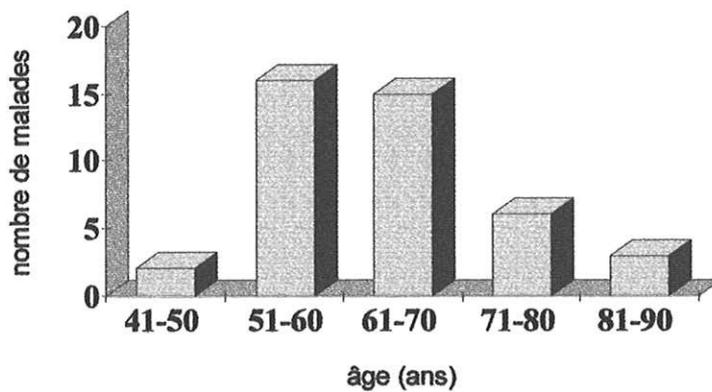
Une analyse multivariée a été réalisée par un modèle de Cox. L'ensemble des variables significatives à $p < 0,25$ ont été utilisées dans l'analyse, puis une régression pas à pas descendant a été effectuée (33). Une méthode graphique a été utilisée pour valider le modèle.

RESULTATS

1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION

L'âge moyen des 42 malades était $64,3 \pm 9,7$ ans (extrêmes 45-84). Tous étaient de sexe masculin.

Figure n°4 : répartition par âge des malades



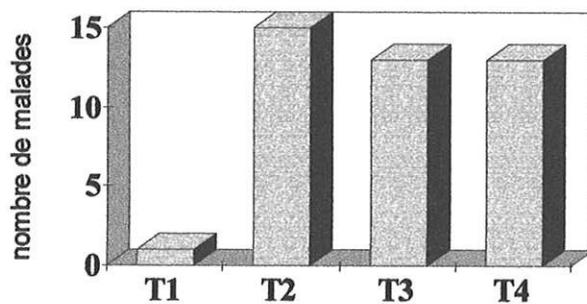
La notion d'exposition aux poussières de bois était présente chez 39 malades, soit dans 92,8% des cas. Un patient n'avait pas été exposé. Pour deux malades la notion d'exposition n'a pu être établie. La durée moyenne d'exposition était de $30,6 \pm 10,4$ ans (extrêmes 5-46). Chez 3 malades l'exposition ne dépassait pas 10 ans.

Stade d'extension tumorale au moment du diagnostic

Le nombre de patients par stade était :

- ◆ **Stade T1** : 1 patient (2,4%)
- ◆ **Stade T2** : 15 patients (35,8%)
- ◆ **Stade T3** : 13 patients (30,9%)
- ◆ **Stade T4** : 13 patients (30,9%)

Figure n°5 : nombre de malades par stade d'extension tumorale



Il n'y avait pas de différence significative d'âge entre les malades classés en T1 ou T2 et les malades classés en T3 ou T4 ($66,6 \pm 8,7$ ans contre $62,9 \pm 10,2$ ans avec $p = 0,1$)

Statut ganglionnaire

Tous les malades étaient classés N0 à l'exception d'un patient classé N2b.

Métastase

Tous les malades étaient classés M0 au moment du diagnostic.

Traitement

Sur le plan thérapeutique la population de cette série était homogène avec 39 malades (92,8%) traités par chirurgie et radiothérapie postopératoire. Un de ces patients avait bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire. Les techniques chirurgicales étaient une voie para-latéro-nasale pour 11 malades et une voie mixte, O. R. L. et neurochirurgicale, pour 29 malades. Les doses d'irradiation délivrées en radiothérapie s'échelonnaient entre 40 Gy et 70 Gy en fractionnement classique (5 séances de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 à 7 semaines).

Un malade a bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire puis d'une chirurgie par voie mixte, car il présentait une extension ganglionnaire au moment du diagnostic.

Pour deux malades la chirurgie a été refusée du fait d'une extension intracrânienne trop importante au moment du diagnostic.

Suivi

La durée moyenne du suivi, de la date du diagnostic au décès ou à la date point du 01 - 06 - 1998, a été $40,8 \pm 30,5$ mois (extrêmes 4-113).

Le délai moyen de survie des 26 malades vivants à la date de point a été 43,9 mois (extrêmes 4-113).

Aucun malade n'a été perdu de vue.

Récidives locales et métastases

Neuf malades (21,4%) ont présenté, à la suite du traitement, une récurrence locale. Deux de ces malades ont présenté deux récurrences itératives. Le délai moyen de récurrence était $20,7 \pm 15,9$ mois (extrêmes 8-59).

Sept malades (16,6%) ont présenté, dans leur évolution, une ou plusieurs métastases. Les sites de ces métastases étaient :

- ◆ les ganglions pour 2 patients
- ◆ l'os pour 5 patients
- ◆ la moelle osseuse pour 1 patient
- ◆ le poumon pour 1 patient

Le délai moyen d'apparition des métastases était de $27,1 \pm 23,3$ mois (extrêmes 0-60).

Il n'existait pas de différence significative d'âge entre les malades ayant présenté une récurrence locale et/ou une métastase et les autres ($62,4 \pm 7,2$ ans contre $65,2 \pm 10,7$ ans avec $p = 0,4$).

Dans cette étude, l'apparition d'une récurrence locale et/ou d'une métastase n'était pas liée au stade ($p = 0,2$), ni à l'invasion osseuse histologique ($p = 0,08$), ni au type histologique de l'adénocarcinome ($p = 0,5$).

2 - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD

Toutes les tumeurs étaient des adénocarcinomes haut grade selon la classification de l'OMS.

On observait des adénocarcinomes de type intestinal, des adénocarcinomes de haut grade de type non intestinal et un adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine.

Adénocarcinomes de type intestinal

Ils constituaient la très grande majorité des types tumoraux de la série étudiée avec 37 cas (88 %) au total.

◆ **22 (52,4 %) étaient des adénocarcinomes mucineux** avec dans 17 cas des cellules en bague à chaton. Ils ne survenaient pas à un âge significativement différent de celui des autres types d'adénocarcinome ($p = 0,7$). Les mitoses étaient plus rares que dans les autres types tumoraux ($p < 0,05$).

◆ **15 (35,7 %) étaient des adénocarcinomes intestinaux non mucineux** composés de cellules cylindriques hautes, de cellules caliciformes et de cellules neuro-endocrines éparses.

- 10 présentaient une architecture tubulaire
- 5 présentaient une architecture tubulo-papillaire

Parmi ces tumeurs, 9 présentaient des zones de différenciation mucineuse, occupant moins de 50 % du volume tumoral, avec dans 3 cas des cellules en bague à chaton..

Adénocarcinomes de haut grade de type non intestinal

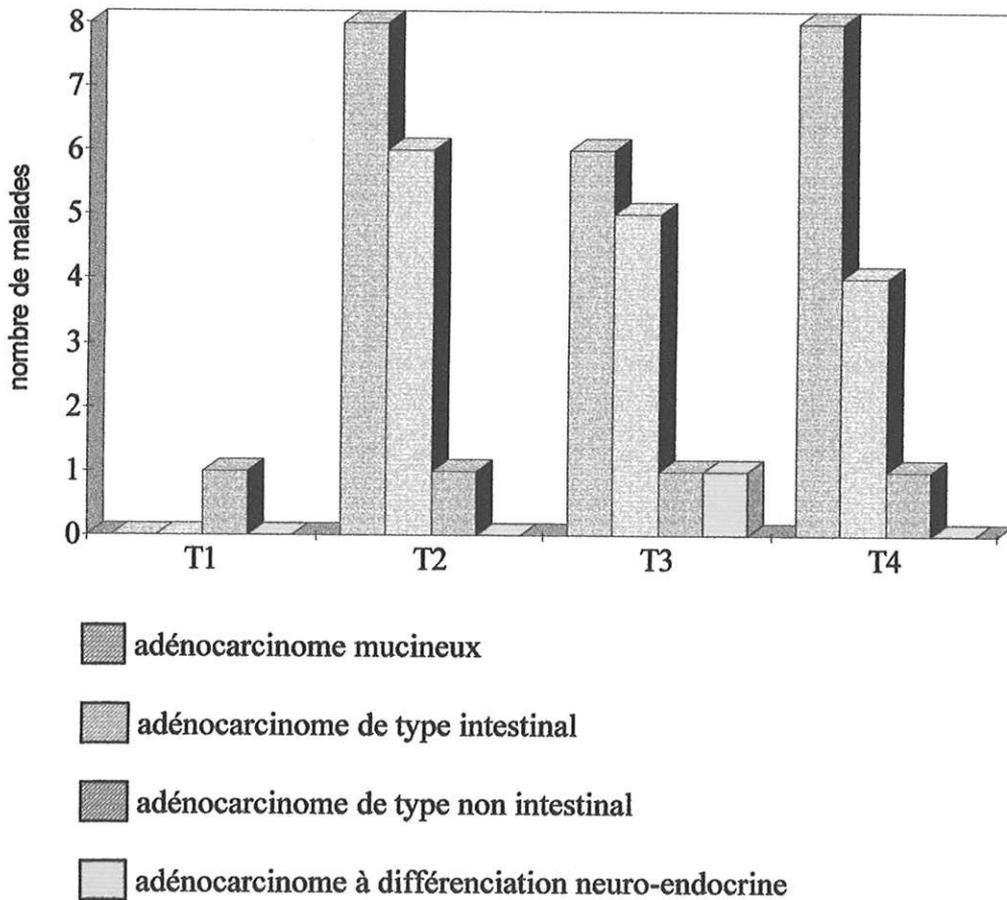
Ils représentaient 9,5 % (4 cas) des adénocarcinomes de la série. Ils étaient moyennement à peu différenciés, constitués de cellules cubiques ou cubo-cylindriques à cytoplasme éosinophile, sans cellules caliciformes ou neuro-endocrines. L'architecture était tubulaire dans 2 cas et cribriforme dans 2 cas.

Adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine.

Un seul adénocarcinome présentait une différenciation neuro-endocrine avec un secteur d'architecture glandulaire, une zone de transition et un secteur constitué de petites cellules en nappes. Le décès est survenu 10 mois après la chirurgie malgré une chimiothérapie préopératoire.

La répartition par stade d'extension tumorale au moment du diagnostic de ces différents types d'adénocarcinome est représenté dans la figure n°3 ci-dessous. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différentes variétés d'adénocarcinome et le stade.

Figure n°6 : répartition par stade des différents types d'adénocarcinomes



Le nombre de mitoses était supérieur à 20 pour 10 champs au fort grossissement dans 24 cas (57,1 %). Il était significativement moins élevé dans les adénocarcinomes mucineux que dans les autres tumeurs ($p = 0,0007$).

Des embols tumoraux, capillaires ou lymphatiques, étaient observés dans 11 cas (26,2 %). Il n'existait pas de différence d'âge significative entre les sujets présentant des embols et les autres ($61,7 \pm 8,4$ ans contre $65,2 \pm 10,1$ ans avec $p = 0,4$).

Les embols tumoraux n'étaient liés, ni à la variété d'adénocarcinome, ni au stade d'extension de la tumeur.

Une invasion péri-nerveuse était présente dans 1 seul cas.

Le tissu osseux était envahi dans 8 cas (19 %). Il n'existait pas de différence d'âge significative entre les sujets dont le tissu osseux était envahi et les autres ($65,1 \pm 7,4$ ans contre $64,1 \pm 10,2$ ans avec $p = 0,6$). L'invasion osseuse n'était pas liée à la variété d'adénocarcinome.

La répartition des invasions osseuses en fonction du stade était :

- ◆ 3 cas pour une tumeur de stade T2
- ◆ 1 cas pour une tumeur de stade T3
- ◆ 4 cas pour une tumeur de stade T4

Des foyers de nécrose étaient présents dans 33 cas (78,5 %). De ces 33 tumeurs 14 (42,4 %) étaient nécrosées à plus de 30 %. Sur les 9 tumeurs non nécrosées 8 étaient des adénocarcinomes mucineux.

L'épithélium adjacent à la tumeur était le siège :

- ◆ d'une métaplasie malpighienne dans 9 cas (21,4 %)
- ◆ d'une métaplasie cubique dans 9 cas (21,4 %)
- ◆ de lésions de dysplasie sévère dans 9 cas (21,4 %)

Ces lésions n'étaient pas liées à la variété de l'adénocarcinome.

Les colorations complémentaires par le PAS et le bleu alcian ont permis de confirmer la présence de cellules mucosécrétantes et de nappes de mucus extra-cellulaires.

3 - ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Les résultats sont résumés dans les tableaux n°6 et n°7 pages 93 et 94.

Les cytokératines et l'EMA étaient exprimés dans tous les cas, quelque soit le type d'adénocarcinome.

Les cellules tumorales exprimaient toujours les cytokératines (plus de 75 % des cellules tumorales marquées par le KL1 dans 69 % des tumeurs).

Le marquage par l'EMA était moins abondant avec dans 21 % des cas moins de 50 % des cellules tumorales marquées.

L'ACE était exprimé par 72 % des tumeurs. Un marquage de plus de 50 % des cellules tumorales s'observait dans 47,6 % des cas. Dans 70 % des adénocarcinomes de type intestinal plus de 10 % des cellules tumorales étaient marquées. L'ACE n'était pas exprimé par l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine.

Le CA 19-9 était exprimé dans 79 % des cas. On observait au moins 10 % de cellules tumorales marquées dans 56,7 % des adénocarcinomes de type intestinal et dans 50 % des adénocarcinomes de type non intestinal. Moins de 10 % des cellules de la composante glandulaire de l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine étaient marquées.

La NSE était exprimée par 36 % des tumeurs. Les adénocarcinomes mucineux étaient marqués dans 18 % des cas. Environ un tiers des cellules de la composante neuro-endocrine de l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine exprimaient la NSE.

Tableau n°6

Résultats de l'étude immunohistochimique semi-quantitative

	0	+	++	+++	++++
CK				13 cas dont 8 mucineux	29 cas dont 14 mucineux
EMA			9 cas dont 2 mucineux	18 cas dont 9 mucineux	15 cas dont 11 mucineux
ACE	12 cas dont 6 mucineux	2 cas tous mucineux	8 cas dont 6 mucineux	18 cas dont 7 mucineux	2cas dont 1 mucineux
CA 19.9	9 cas dont 5 mucineux	9 cas dont 5 mucineux	15 cas dont 8 mucineux	8 cas dont 4 mucineux	1 cas non mucineux
NSE	27 cas dont 18 mucineux	11 cas dont 3 mucineux	4 cas dont 1 mucineux		
chg A	18 cas dont 12 mucineux	20 cas dont 9 mucineux	3 cas dont 1 mucineux	1 cas non mucineux	
syn	35 cas dont 21 mucineux	6 cas dont 1 mucineux		1 cas non mucineux	

Légende :

chg A : chromogranine A

syn : synaptophysine

CK : cytokératine

0 : négatif

+ : ≤ 10 %

++ : de 11 à 50 %

+++ : de 51 à 75 %

++++ : > 75 %

Tableau n°7

Résultats de l'étude immunohistochimique quantitative

	0	≤ 5 %	de 6 à 25 %	de 26 à 50 %	> 50 %
p 53	16 cas dont 8 mucineux		6 cas dont 5 mucineux	5 cas dont 4 mucineux	15 cas dont 5 mucineux
Bcl-2	39 cas dont les 22 mucineux			2 cas aucun mucineux	1 cas non mucineux
MIB 1		17 cas dont 12 mucineux	15 cas dont 6 mucineux	6 cas dont 3 mucineux	4 cas dont 1 mucineux

La **chromogranine A** était exprimée par 57 % des tumeurs, toutes variétés confondus, et par 54,5 % des adénocarcinomes mucineux. Le plus souvent un marquage de moins de 10 % des cellules tumorales était observé, sur des cellules éparées, dispersées au sein de la tumeur, sans secteur d'aspect neuro-endocrine. L'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine était la seule tumeur ou plus de 50 % des cellules tumorales étaient marquées.

La **synaptophysine** était exprimée par 17 % des tumeurs au total et par 5 % des adénocarcinomes mucineux. Le marquage était le même que celui obtenu avec la chromogranine. Le seul cas ou plus de 50 % des cellules tumorales étaient marquées concernait l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine.

Figure n°7

Histopathologie - Adénocarcinome de type intestinal (HES x 100)

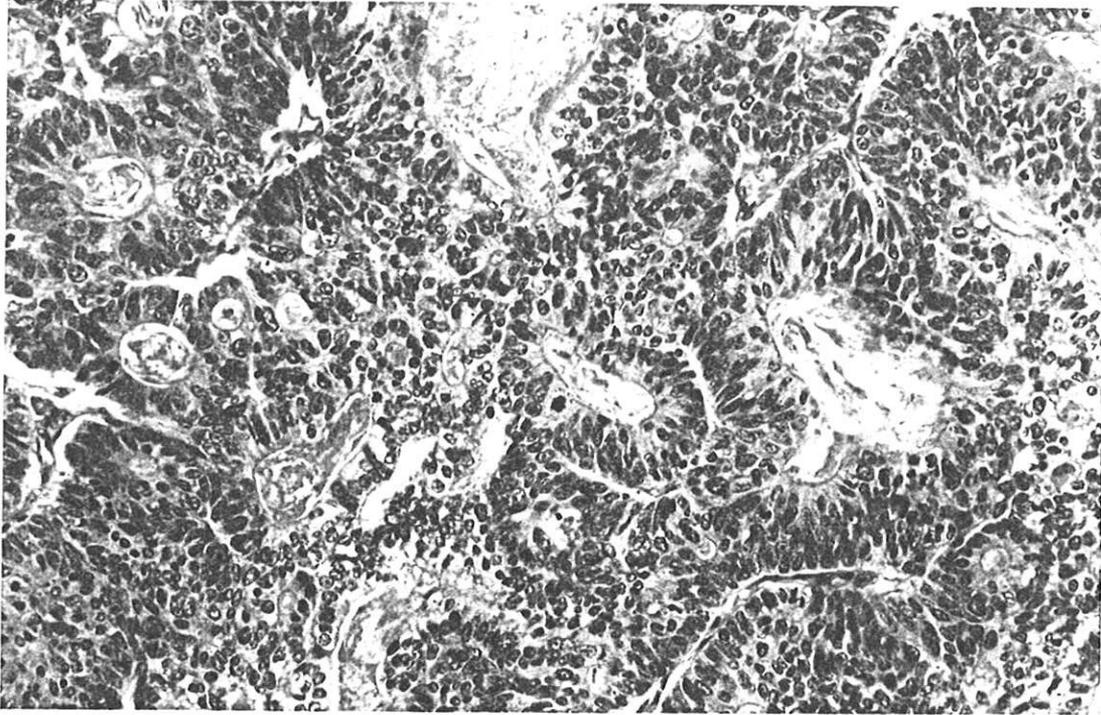


Figure n°8

Histopathologie - Adénocarcinome mucineux (HES x 100)

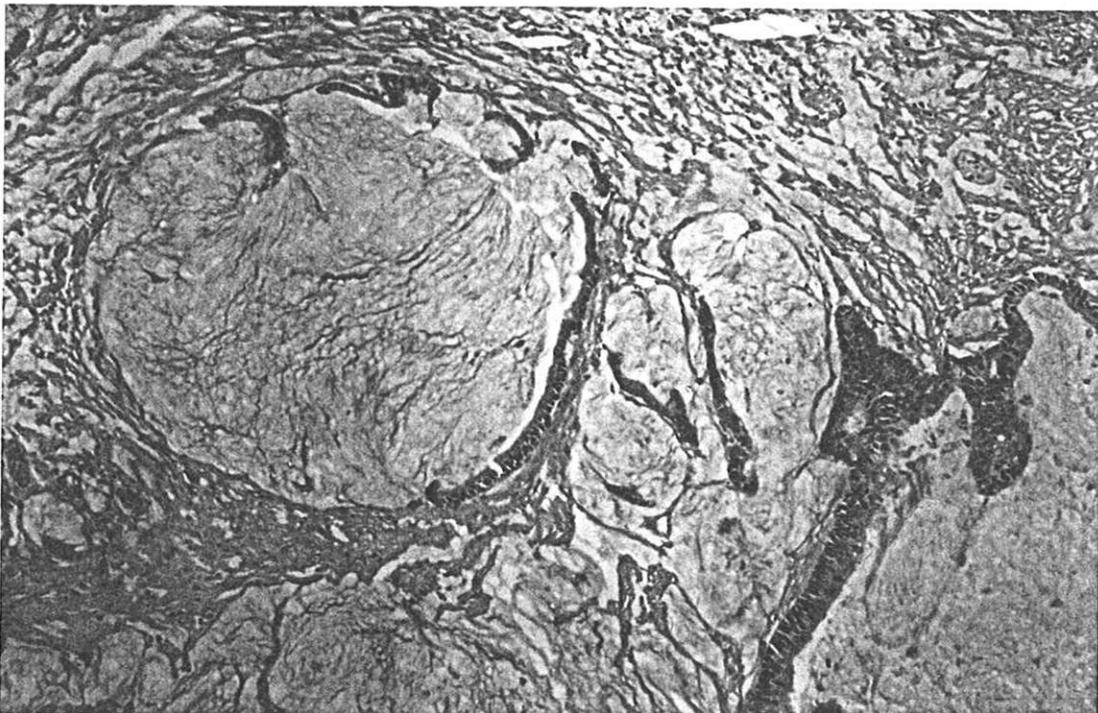


Figure n°9

Histopathologie - Adénocarcinome de haut grade de type non intestinal (HESx200)

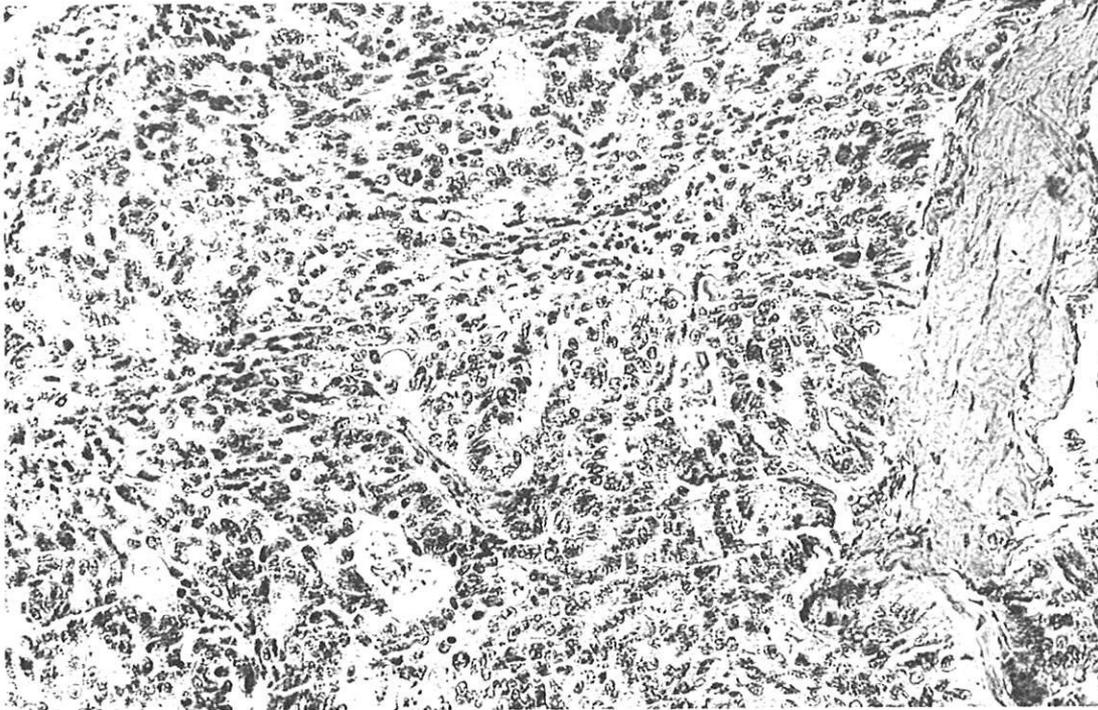


Figure n°10

Histopathologie - Adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine (HES x 100)

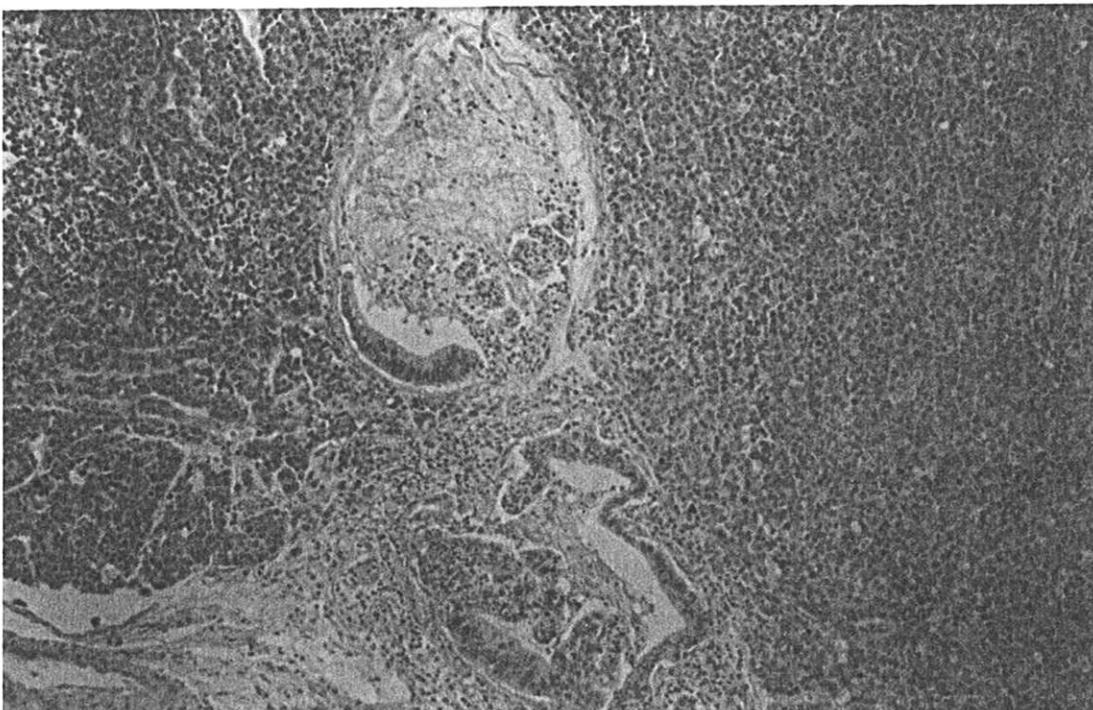


Figure n°11
Histopathologie - Embol tumoral (HES x 400)



Figure n°12
Histopathologie - Infiltration du tissu osseux (HES x 200)

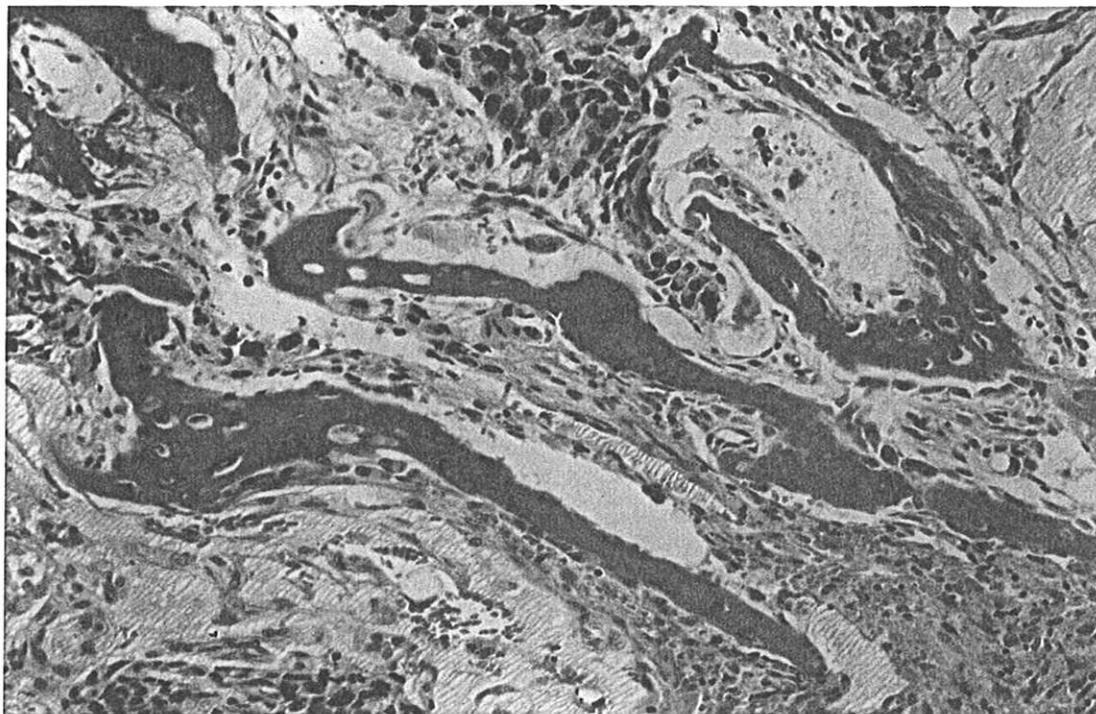


Figure n°14

**Histochimie - Adénocarcinome de type intestinal - Cellules caliciformes -
(bleu alcian x 200)**

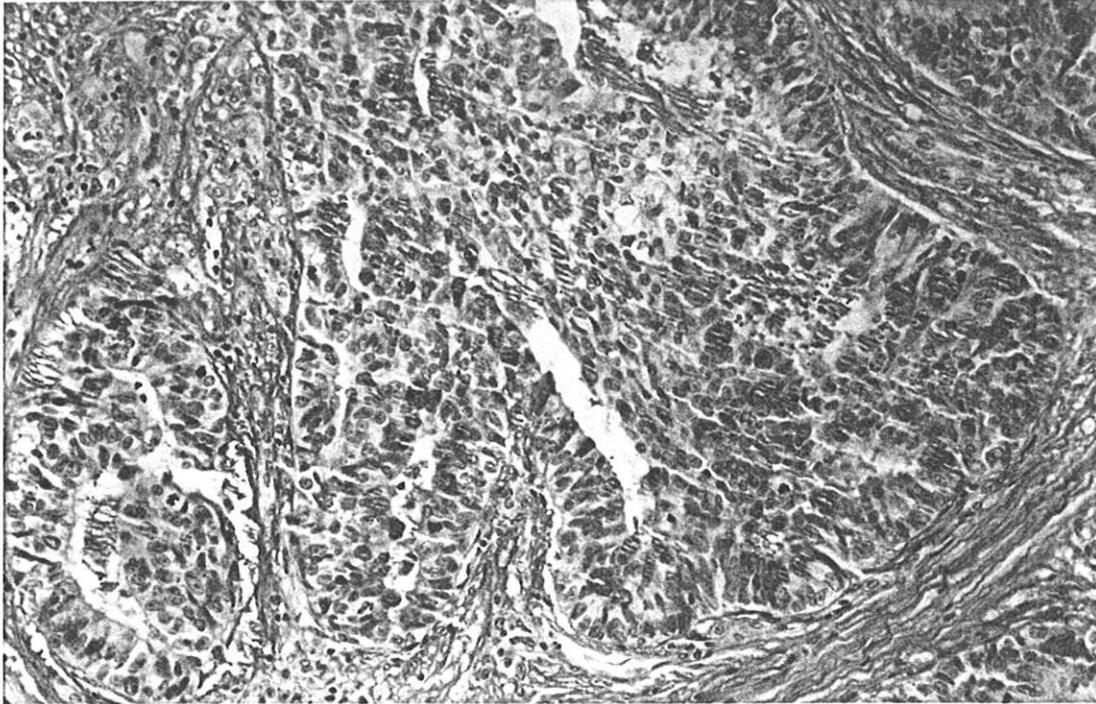


Figure n°13

**Histochimie - Adénocarcinome mucineux - Cellules en bague à chaton
(bleu alcian x 400)**

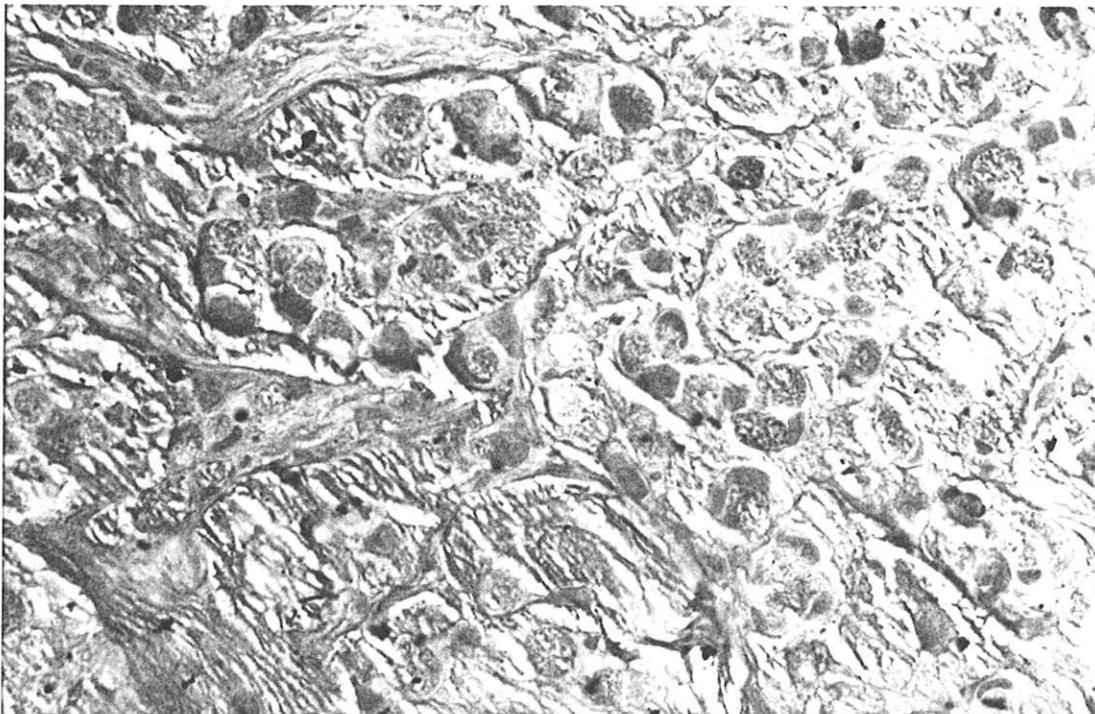


Figure n°15

Immunohistochimie - Adénocarcinome de
type intestinal (ACE x 200)



Figure n°16

Immunohistochimie - Adénocarcinome de
type intestinal (CA 19-9 x 400)



Figure n°17 - Immunohistochimie -
Adénocarcinome de type intestinal -
Cellules neuro-endocrines éparses
(chromogranine A x 200)

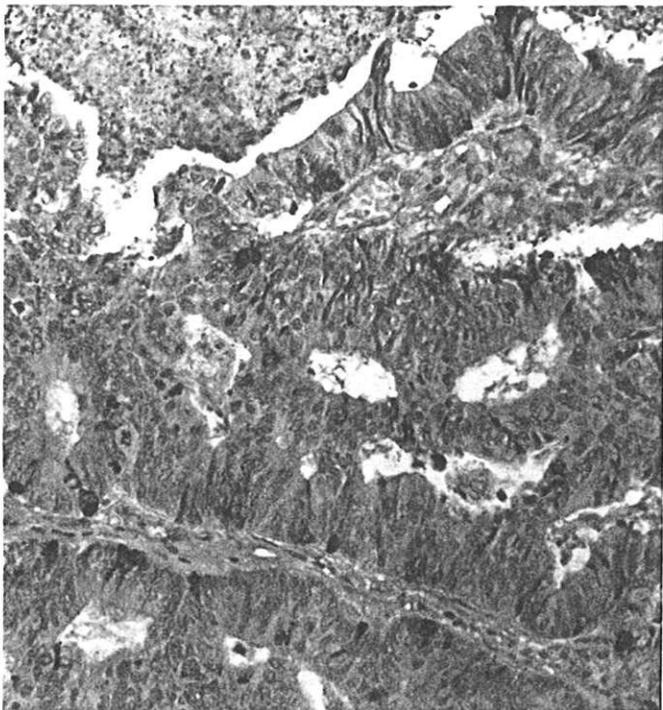


Figure n°18 - Immunohistochimie -
Adénocarcinome de type intestinal
(protéine p53 x 100)



La protéine p53 était exprimée par 26 tumeurs (61,9 %) avec un seuil de positivité de 5 %. Dans 47,6 % des cas, tous types tumoraux confondus, on observait plus de 25 % de cellules tumorales marquées.. Il n'y avait pas de différence significative d'expression de la p53 selon les différents types d'adénocarcinomes.

Bcl-2 n'était exprimé que par 7,1 % des tumeurs. L'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine, ainsi que tous les adénocarcinomes mucineux, n'exprimaient pas la protéine Bcl-2.

Le MIB 1 était exprimé par l'ensemble des tumeurs étudiées, permettant ainsi de calculer l'index de prolifération de chaque tumeur. Dans 40,4 % des cas il était inférieur à 5 %. Rarement (9,5 % des cas) l'index dépassait 50 %.

4 - ETUDE PRONOSTIQUE

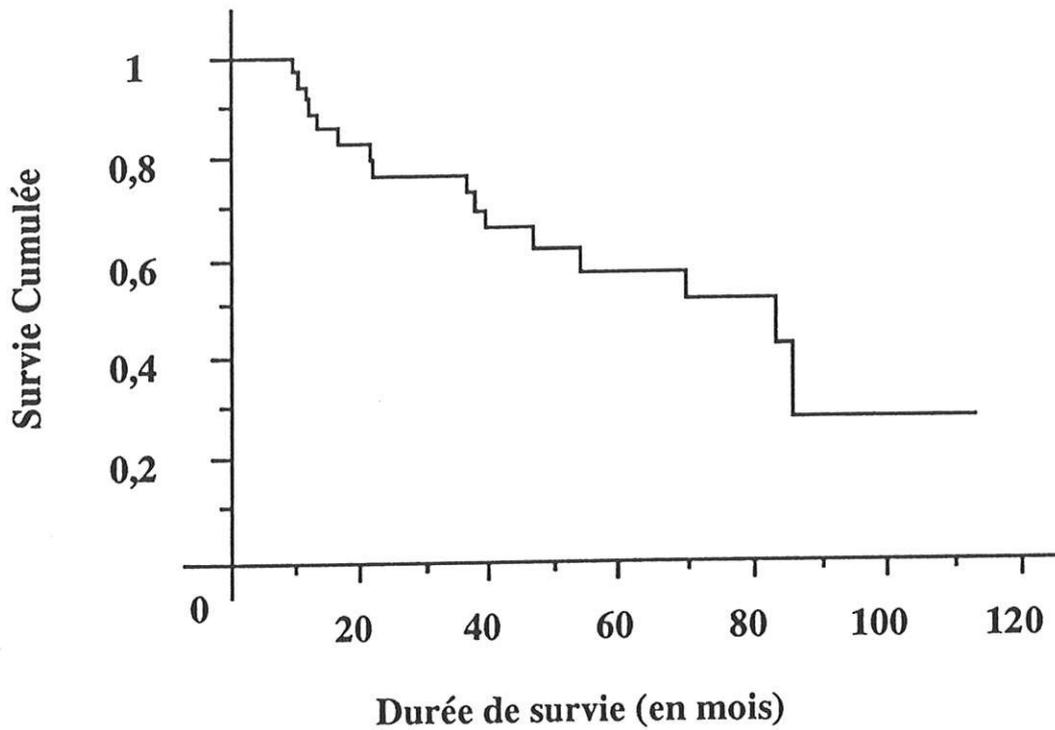
L'étude des facteurs pronostiques et le calcul des taux de survie ont été effectués chez les 42 patients avec une durée moyenne du suivi de $40,8 \pm 30,5$ mois (extrêmes 4-113).

La courbe de survie globale obtenue par la méthode de Kaplan Meier est représenté sur la figure n°19 page 101.

Le taux de survie globale était :

- ◆ 92 % à 1 an
- ◆ 73,3 % à 3 ans
- ◆ 57,6 % à 5 ans

Figure n°19 : courbe de survie globale



La médiane de survie était de $83 \pm 8,16$ mois.

16 patients sont décédés durant l'étude soit 38,1 % de l'effectif. Le délai moyen des décès était de 35,6 mois (extrêmes 10-86).

- ◆ 3 patients (18,7 %) sont décédés au cours des 12 premiers mois.
- ◆ 9 patients (56,25 %) sont décédés au cours des 36 premiers mois.

L'analyse univariée par le test du logrank a montré que certains facteurs étudiés indépendamment les uns des autres étaient significativement liés à la durée de survie.

Ces facteurs pronostiques étaient :

- ◆ **le stade T4 au moment du diagnostic** (45 % de survie à 5 ans vs 63% pour les stades T1 T2 T3 avec $p < 0,05$)
- ◆ **l'apparition d'une récurrence et/ou d'une métastase** (30 % de survie à 5 ans vs 80 % avec $p = 0,01$)
- ◆ **l'invasion histologique du tissu osseux** (30 % de survie à 5 ans vs 65 % avec $p = 0,03$)
- ◆ **le type histologique mucineux** (40 % de survie à 5 ans vs 80 % avec $p = 0,02$)
- ◆ **la présence de cellules en bague à chaton** (44 % de survie à 5 ans vs 70 % avec $p = 0,02$)
- ◆ **l'expression de la protéine p53** (40 % de survie à 5 ans vs 80 % avec $p = 0,01$)

Tous ces facteurs étaient de mauvais pronostic.

Les courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier sont représentés pages 103, 104 et 105.

Les taux de survie de ces facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée sont représentés dans le tableau n°8 page106.

Figure n°20 : courbes de survies en fonction du stade

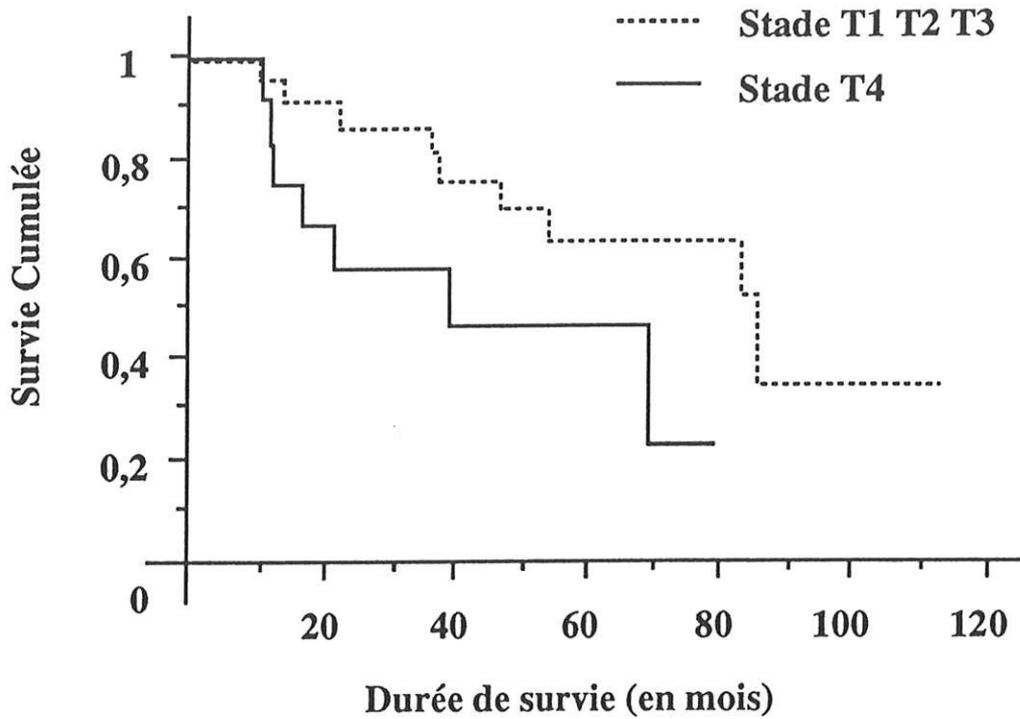


Figure n°21 : courbes de survies en fonction des récidives et/ou métastases

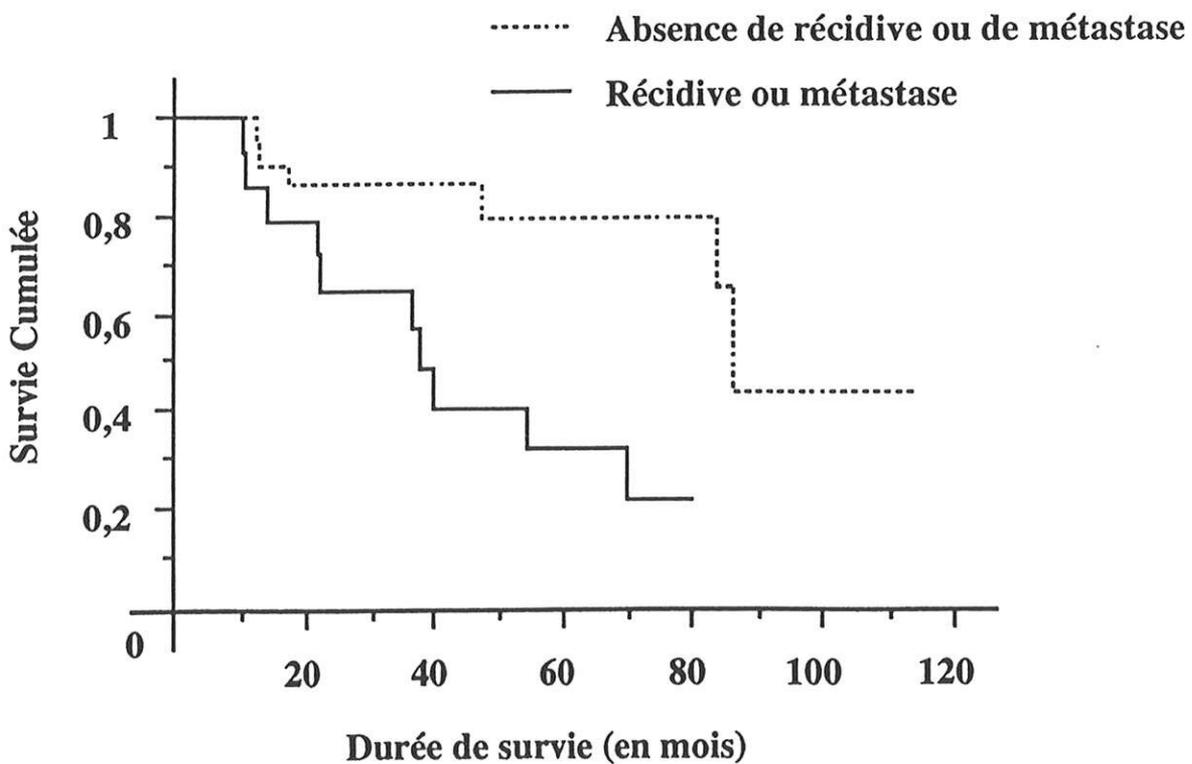


Figure n°22 : courbes de survies en fonction du type mucineux

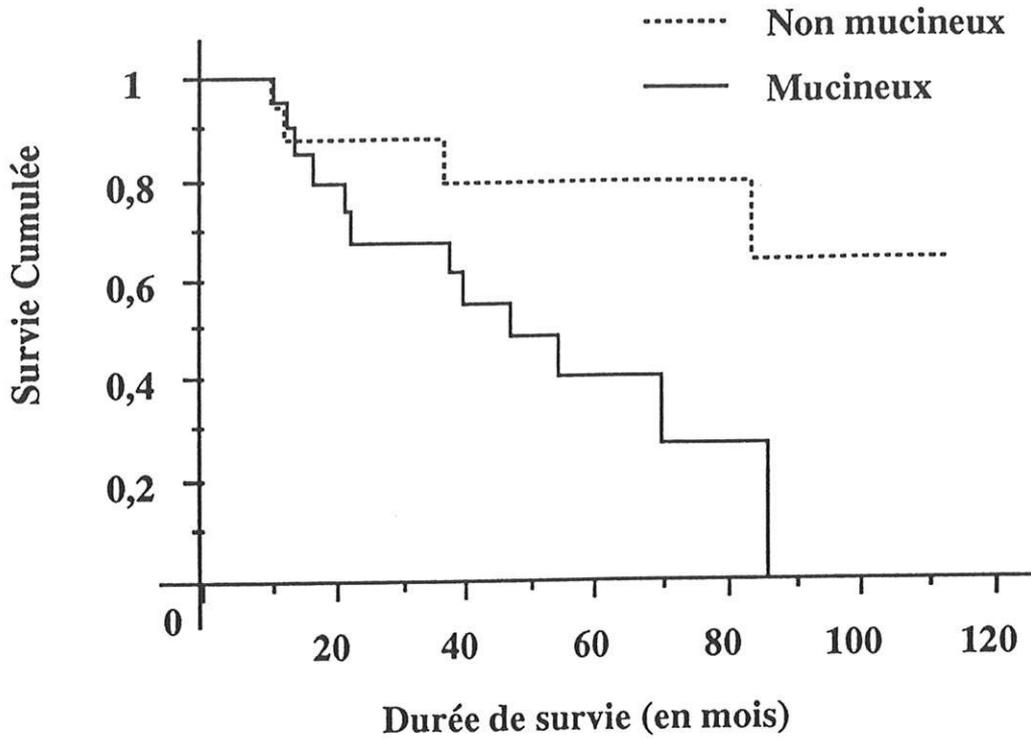


Figure n°23 : courbes de survies en fonction de la présence de cellules en bague à chaton

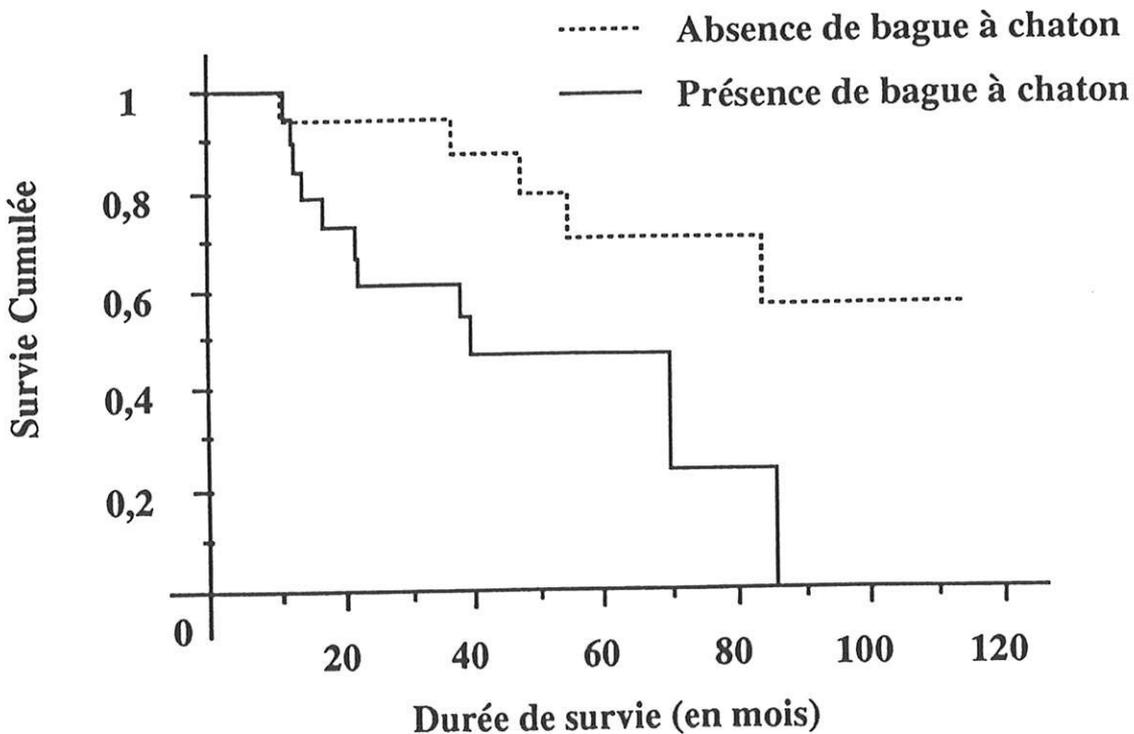


Figure n°24 : courbes de survies en fonction de l'invasion osseuse histologique

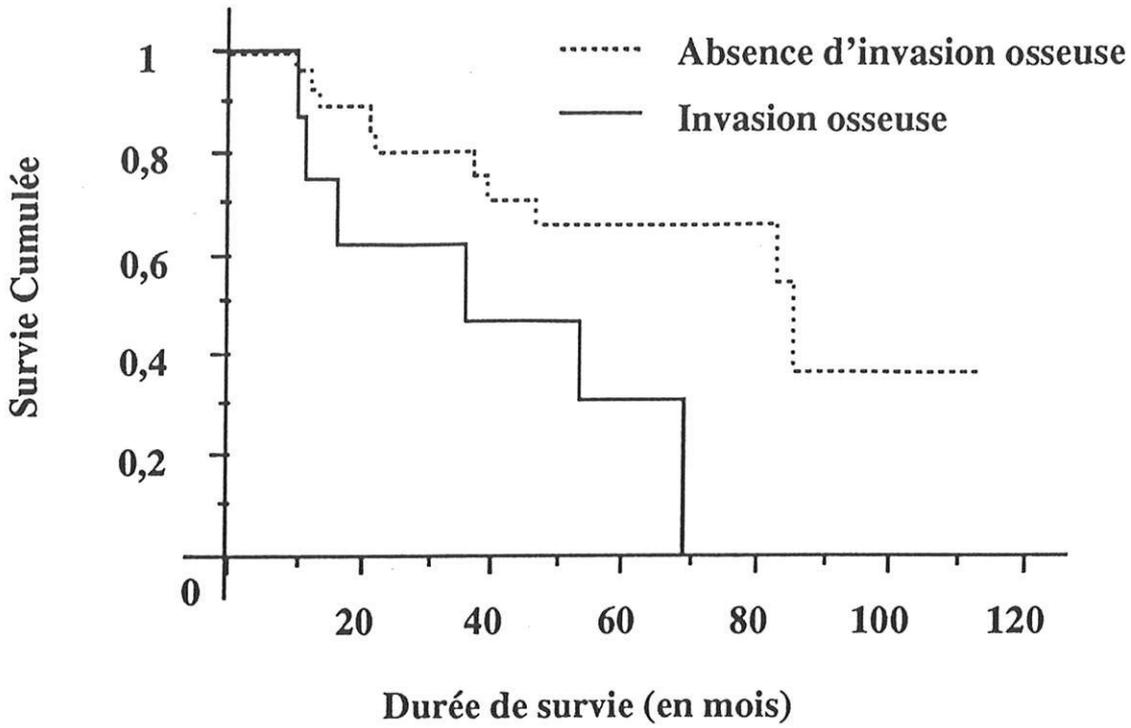


Figure n°25 : courbes de survies en fonction de l'expression de p53

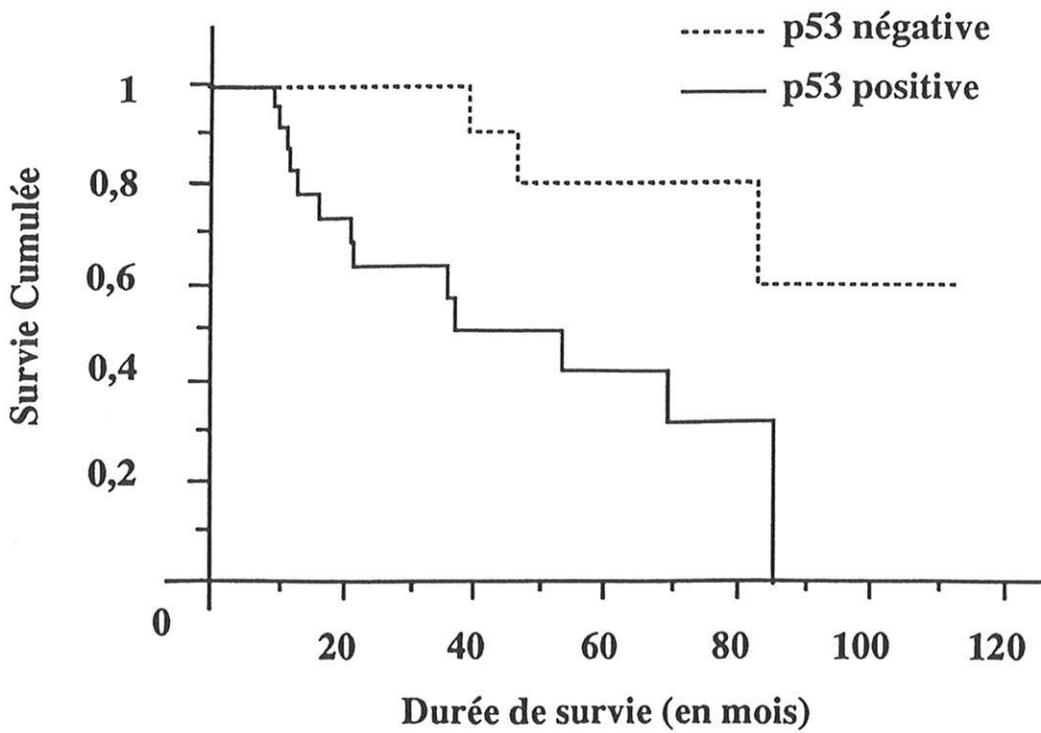


Tableau n°8

Taux de survie des principaux facteurs pronostiques

	nombre	survie à 1 an (%)	survie à 3 ans (%)	survie à 5 ans (%)	médiane de survie (mois)
survie globale	42	92	73	58	83 ± 8
adénocarcinomes mucineux	22	90	66	40	47 ± 12
récidive et/ou métastase	14	82	63	30	37 ± 2
invasion osseuse	8	73	60	30	36 ± 22
stade T4	13	73	57	45	39 ± 22
expression de p53	26	90	60	40	54 ± 21
cellules en bague à chaton	20	80	60	44	39 ± 13

Le nombre de mitoses, la présence d'embols tumoraux, de nécrose, d'un contingent mucineux inférieur à 50 %, la présence de cellules neuro-endocrines dispersées, l'expression de Bcl-2 et l'index MIB1, n'avaient pas de valeur pronostique significative. Les taux de survie des malades traités par voie chirurgicale paralatéronasale (médiane de survie de 83 mois) et des malades traités par voie chirurgicale mixte (médiane de survie de 70 mois) n'étaient pas significativement différents ($p = 0,4$).

Afin de savoir si les facteurs pronostiques ayant une valeur significative en analyse unidimensionnelle étaient liés entre eux, une analyse en régression selon la méthode de Cox a été ensuite effectuée. En effet le modèle de Cox exprime une relation entre le risque instantané associé à la survenue d'un événement (décès) et les variables analysées.

Deux variables ayant une valeur pronostique indépendante ont été isolées :

- ◆ le type histologique mucineux
- ◆ l'apparition d'une récidive et/ou d'une métastase

Tableau n°9 : résultats de l'analyse multivariée

	Odds Ratio	I C à 95 %	Significativité
mucineux (réf = oui)	2,78	0,85 - 9,19	p = 0,09
R+M (réf = oui)	3,63	1,12 - 11,80	p = 0,03

I C = intervalle de confiance ; réf = référence ; R+M = récidive et/ou métastase

Ces résultats indiquent seulement une tendance pour ces 2 variables à être des facteurs pronostiques indépendants. En effet le modèle de Cox n'a pas été validé par la méthode graphique. D'autre part la significativité pour les adénocarcinomes mucineux est proche de la valeur limite (tolérance jusqu'à $p = 0,10$).

Les autres facteurs ayant une valeur pronostique significative en analyse univariée (stade, invasion osseuse, présence de cellules en bague à chaton et expression de la protéine p53) n'avaient pas de valeur pronostique indépendante.

DISCUSSION

1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION

Les données cliniques sur les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont souvent difficiles à préciser car, du fait de leur rareté, la plupart des études regroupent ces tumeurs avec l'ensemble des tumeurs malignes des fosses nasales et des sinus quel que soit leur type histologique (24).

L'âge moyen des 42 malades était $64,3 \pm 9,7$ ans (extrêmes 45-84). Ce chiffre est comparable à ceux rapportés dans la littérature (tableau n°10 page 110). Il n'y avait pas de relation entre l'âge et le stade, l'apparition de récurrence et /ou de métastase, la variété d'adénocarcinome, le nombre de mitoses, la présence d'embols tumoraux et l'invasion osseuse histologique

Tous les malades étaient de sexe masculin. Une nette prédominance masculine est rapportée par tous les auteurs. Elle est probablement liée au fait que l'adénocarcinome de l'ethmoïde est fortement corrélé au travail du bois, et les métiers en cause sont rarement exercés par des femmes. Dans l'étude de Wax et al. (136) le sex ratio H / F était de 1, mais les 8 cas étudiés étaient tous des cas sporadiques sans notion d'exposition au bois.

Une exposition aux poussières de bois était présente chez 39 malades, soit dans 92,8% des cas. Ce chiffre est en accord avec les données de la littérature. La durée moyenne d'exposition était de $30,6 \pm 10,4$ ans (extrêmes 5-46). Ce chiffre est proche de ceux rapportés dans la littérature (tableau n°10 page 110). En effet le temps d'exposition à la poussière de bois est en général très long et dépasse 30 ans dans 90% des cas (119). Certaines publications font mention de durées beaucoup plus courtes (108, 122), parfois inférieures à 18 mois (107).

Dans notre étude la durée d'exposition ne dépassait pas 10 ans pour 3 malades (5 ans, 7 ans et 10 ans). Le fait que ces durées d'expositions relativement courtes aient été à l'origine d'un adénocarcinome peut s'expliquer par le fait que le risque semble plus lié au niveau d'exposition qu'à la durée d'exposition (89).

Tableau n°10

Epidémiologie des adénocarcinomes de l'ethmoïde - Revue de la littérature

Premier auteur (référence)	nombre de cas	localisation	âge moyen (ans)	sexe masculin (%)	exposition au bois (%)	durée d'exposition (ans)
Harbo (57)	37	fosse nasale et sinus	65	81		
Kleinsasser (74)	89	fosse nasale et sinus		95	89	30
Klintonberg (77)	28	ethmoïde	66 (43-84)	86	64	40
Leclerc (87)	195	fosse nasale et sinus		87	80	
Mayot (102)	54	ethmoïde	60	93	81	
Moreau (108)	25	ethmoïde	57 (39-68)	100	100	24 (2-46)
Richard (116)	138	massif facial	59 (21-85)	74	70	
Roux (122)	96	ethmoïde		100	98	31 (4-50)
Vigneau (135)	27	fosse nasale et sinus	58	85	48	
Wax (136)	8	ethmoïde	50 (26-73)	50	0	
CHU Limoges	42	ethmoïde	64 (45-84)	100	93	31 (5-46)

Le travail du cuir, et en particulier l'industrie de la chaussure, semble lui aussi favoriser l'apparition d'un adénocarcinome de l'ethmoïde (53, 133). L'exposition au nickel est également signalée comme facteur de risque (110).

Dans une récente étude multicentrique portant sur 930 tumeurs des fosses nasales et des sinus, dont 195 adénocarcinomes, Leclerc et al. (87) mettent en évidence de nouvelles professions à risque :

- ◆ les agriculteurs avec un risque de développer un adénocarcinome multiplié par 3 par rapport à la population générale,
- ◆ les femmes travaillant dans le textile (risque multiplié par 2,6)
- ◆ les hommes employés dans l'industrie alimentaire (risque multiplié par 3,25),
- ◆ les hommes conducteurs d'engins à moteur (risque multiplié par 2,5).

Ainsi si le rôle des tanins, facteurs commun entre le travail du bois et du cuir, semble bien établi dans l'apparition des adénocarcinomes de l'ethmoïde, il est probable que d'autres facteurs environnementaux interviennent (97, 110).

La répartition par stade était conforme aux données de la littérature (tableau n°11 page 112) avec une large majorité de stades T3 et T4. Néanmoins on observait dans notre étude un pourcentage de stade T1 + T2 parmi les plus élevé de la littérature.

Certains auteurs ont remarqué une augmentation des tumeurs découvertes au stade T1 grâce à l'endoscopie et à l'amélioration des techniques d'imagerie (5, 54).

Néanmoins la plupart des adénocarcinomes sont diagnostiqués au stade T3 ou T4 car ces tumeurs demeurent longtemps asymptomatiques (102) et les signes fonctionnels banals inquiètent peu les patients souvent atteint de sinusite chronique (53).

Tableau n°11

Répartition des stades tumoraux au moment du diagnostic. Revue de la littérature

	T1+T2 (%)	T3+T4 (%)
Alvarez et al. (5)	40	60
Carinci et al. (28)	27	73
Harbo et al. (57)	15	85
Londero et al. (95)	25	75
Moreau et al. (108)	28	72
Nunez et al. (110)	35	65
Roux et al. (122)	11	89
CHU Limoges	38	62

Dans notre série les **récidives locales** survenaient dans 21,4 % des cas, ce qui est inférieur aux données de la littérature. En effet le pourcentage de récidives locales varie selon les séries entre 32 % et 55 % (4, 5, 7, 27, 57, 116, 132).

Le délais moyen de récidive était $20,7 \pm 15,9$ mois (extrêmes 8-59), ce qui est conforme aux données de la littérature (43, 54).

L'apparition de ces récidives n'était liée ni au stade, ni au type histologique de l'adénocarcinome. La fréquence et la rapidité d'apparition de ces récidives a fait émettre l'hypothèse que ces tumeurs devaient être considérées comme des maladies multifocales. Il s'agirait de lésions concomitantes ou d'apparition successives précoces, d'une même pathologie à des stades différents, crée par les mêmes facteurs toxiques en plusieurs points du même organe (43). Dans notre série, pour les 9 malades ayant présentés une récidive, on observait au niveau de la muqueuse adjacente, une dysplasie dans 2 cas, une métaplasie cubique dans 2 cas, une métaplasie malpighienne dans 4 cas.

Des métastases ganglionnaires étaient présentes dans 4,7 % des cas. Selon les séries on décrit entre 0 % et 10 % d'adénopathies métastatiques au cours de l'évolution de la tumeur(7, 27, 57, 122, 130). Malgré le pourcentage élevé de volumineuses tumeurs, un envahissement ganglionnaire est peu fréquent dans ces adénocarcinomes réputés peu lymphophiles.

Des métastases à distance sont survenues chez 7 malades (16,6 %). Elles étaient essentiellement osseuses. Selon les séries on rapporte entre 0 % et 31 % de métastases essentiellement de siège pulmonaire et osseux (7, 27, 122, 132).

2 - HISTOPATHOLOGIE

Les types histopathologiques des adénocarcinomes sont, dans cette étude classés selon l'OMS. Dans la littérature les classifications sont nombreuses et la terminologie n'est pas uniforme, ce qui est source de confusion (133).

Certains auteurs considèrent que tous les adénocarcinomes de l'ethmoïde sont de type intestinal (7, 11). Dans notre étude d'autres types histopathologiques ont été observés.

D'autres auteurs considèrent qu'après exposition au bois tous les adénocarcinomes sont de type intestinal (74). Ceci n'est pas vérifié dans notre étude ou 3 des 4 adénocarcinomes de haut grade de type non intestinal étaient survenu chez des malades exposés au bois.

Salassa et al. (123) et Moran et al. (107) considèrent les adénocarcinomes de type intestinal comme des tumeurs de bas grade, au contraire de la plupart des auteurs (59, 62, 128, 136).

Les critères de définition des adénocarcinomes de type intestinal sont les mêmes pour tous les auteurs. Ces critères sont ceux définis par l'OMS (128) :

- ◆ architecture variable avec des aspects papillaires, glandulaires, solides ou mucineux.
- ◆ présence de cellules cylindriques hautes et de cellules caliciformes.
- ◆ présence non obligatoire de cellules neuro-endocrines isolées.
- ◆ atypies cyto-nucléaires et mitoses fréquentes.

Peu d'études se sont intéressées à la répartition par types histopathologiques des adénocarcinomes de l'ethmoïde (tableau n°12). Du fait des multiples classifications utilisées dans la littérature il est parfois difficile de reclasser ces tumeurs selon l'OMS.

Tableau n°12

Répartition des types histopathologiques d'adénocarcinomes - Revue de la littérature

Premier auteur (référence)	Cas	Adénocarcino- me de bas grade (%)	Adénocarcino- me de haut grade (%)	Adénocarcinome de type intestinal (%)		Autres
				mucineux	autres	
Barnes (7)	17	29	23	6	30	12
Franquemont (41)	15	26		27	47	
Gamez-Araujo (45)	18	28		17	55	
Heffner (59)	50	46	30	6	18	
Kleinsasser (74)	82	17		15	60	8
Mc Kinney (104)	12	25		25	42	8
Moran (107)	8	25		38	25	12
Nunez (110)	34	67	9	9	15	
Urso (133)	18	16	28		56	
CHU Limoges	42		10	52	36	2

Notre étude mettait en évidence :

- ◆ un pourcentage beaucoup plus élevé d'adénocarcinomes mucineux que dans la plupart des autres études (tableau n°12 page 114).
- ◆ une absence d'adénocarcinome de bas grade. Les critères définis par l'OMS pour classer un adénocarcinome de l'ethmoïde en tumeur de bas grade sont très stricts (128). Toutes les tumeurs de cette étude étaient constituées de glandes ou de papilles revêtues par un épithélium pseudo-stratifié (et non unistratifié comme dans la définition des tumeurs de bas grade de l'OMS). D'autre part on observait dans tous les cas des atypies cyto-nucléaires importantes à modérées. Dans les tumeurs de bas grade selon l'OMS les mitoses doivent être « peu nombreuses ». Dans cette étude un taux de mitose au moins supérieur ou égal à 10 pour 10 champs au fort grossissement était observé pour toutes les tumeurs en dehors des adénocarcinomes mucineux.
- ◆ un cas d'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine. L'existence de cette tumeur au niveau des voies respiratoires hautes est mentionnée dans l'Atlas de Pathologie de l'Armed Forces Institute of Pathology (62). Seulement 16 tumeurs neuro-endocrines pures de l'ethmoïde ont été rapportés dans la littérature (31).

Dans notre étude les différentes variétés d'adénocarcinomes de l'ethmoïde se répartissaient de façon homogène par rapport au stade d'extension. Il n'y avait pas non plus de relation significative entre l'apparition de récurrence et/ou de métastases et la variété d'adénocarcinome.

Les embols tumoraux, les engainements péri-nerveux et l'invasion histologique du tissu osseux ne sont mentionnés que dans 3 études (7, 45, 107). Gamez

Araujo et al. (45) rapporte une invasion osseuse histologique dans 16 cas sur 18. Barnes (7) a décrit un envahissement nerveux dans 1 cas sur 17. Aucune étude détaillée ne concerne les embols tumoraux.

La muqueuse adjacente à la tumeur était dans 9 cas le siège d'une métaplasie cubique définie par la présence d'un épithélium formé d'une ou de plusieurs couches de cellules cubiques (76). Boysen et al. (22, 23) et Wilhelmsson et al. (137) ont émis l'hypothèse que cette métaplasie cubique peut être le siège de dysplasie et être à l'origine d'un adénocarcinome. La séquence de cancérisation proposée par ces auteurs était la suivante : hyperplasie des cellules caliciformes → métaplasie cubique → métaplasie cubique avec dysplasie → adénocarcinome. Cette hypothèse est réfutée par Kleinsasser (76) qui considère que la métaplasie est une réaction non spécifique que l'on peut trouver à proximité de n'importe quelle tumeur. Pour cet auteur, les adénocarcinomes de l'ethmoïde dérivent de l'épithélium de revêtement des fosses nasales et des sinus, sans métaplasie préalable. L'origine des adénocarcinomes de type intestinal serait confinée à une petite région située au niveau du cornet moyen et des cellules ethmoïdales adjacentes (75).

En fait, en raison d'un diagnostic souvent tardif, les lésions précoces et l'histogénèse de ces tumeurs sont mal connues et controversées. Dans notre étude on observait une métaplasie cubique dans 9 cas et des lésions de dysplasie sévère dans 9 cas. L'origine des adénocarcinomes de type intestinal en particulier, a été l'objet de différentes hypothèses :

- ◆ ils dériveraient de l'endoderme (comme le tractus gastro-intestinal) qui aurait été déplacé dans le tractus sinonasal pendant le développement embryonnaire (7).
- ◆ hypothèse d'une cellule souche quadripotentielle qui pourrait se différencier en cellule caliciforme, en cellule adsorbante, en cellule de Paneth et en cellule argentaffine (106).
- ◆ certains évoquent un possible rôle du virus d'Epstein Barr (94).

La recherche d'altérations génétiques communes aux adénocarcinomes de l'ethmoïde et du côlon pourrait être un argument en faveur d'une origine proche. Une étude des mutations des gènes k-ras-2 et p53 de 12 adénocarcinomes de type intestinal

des fosses nasales et des sinus a été effectuée afin de comparer les mutations avec celles décrites au niveau des adénocarcinomes colorectaux (139). Les résultats étaient :

- ◆ aucune mutation du gène k-ras-2.
- ◆ 2 mutations non-sens du gène p53 (une au niveau de l'exon 5 et une au niveau de l'exon 8) sur 12 tumeurs.

Ces résultats ont été comparé aux altérations génétiques des adénocarcinomes colorectaux qui présentent une mutation de k-ras-2 dans 50 % des cas, et une mutation de p53 dans 75 % des cas. Ainsi l'absence de mutation de k-ras-2 et la fréquence plus faible des mutations de p53 entre les adénocarcinomes de type intestinal de l'ethmoïde et les adénocarcinomes colorectaux montrent que ces 2 tumeurs ont un profil génétique différent. Ces résultats sont à prendre avec réserve du fait du faible effectif de l'étude.

3 - ASPECTS IMMUNOHISTOCHIMIQUES

Huit travaux concernent le profil immunohistochimique des adénocarcinomes de l'ethmoïde (7, 9, 20, 70, 74, 104, 127, 133).

Le plus souvent les auteurs se sont intéressés au produit de sécrétion des cellules argentaffines présentes dans les adénocarcinomes de type intestinal (7, 9, 74, 127). Ainsi ont été mis en évidence des sécrétions de sérotonine, cholecystokinine, gastrine, somatostatine et glucagon.

Dans notre étude tous les adénocarcinomes exprimaient les marqueurs épithéliaux (cytokératines et EMA), ce qui confirme les résultats de Mc Kinney et al. (104). Boor et al. (20) décrivait, à propos d'un cas d'adénocarcinome de type intestinal, une positivité des cytokératines et une négativité de l'EMA.

Dans notre étude on observait un marquage par l'ACE, de plus de 10 % des cellules tumorales dans 28 tumeurs. Le marquage était différent selon le type d'adénocarcinome.

Il était exprimé par :

- ◆ 80 % des adénocarcinomes de type intestinal non mucineux (12 cas)
- ◆ 63,6 % des adénocarcinomes de type intestinal mucineux (14 cas)
- ◆ 25 % des adénocarcinomes de type non intestinal (1 cas)

Seules 4 études concernent l'expression de l'ACE (20, 70, 104, 133). Les résultats étaient :

- ◆ 1 cas d'adénocarcinome de type intestinal positif sur 1 cas testé (20)
- ◆ 3 cas d'adénocarcinome de type intestinal positifs sur 3 cas testés (70)
- ◆ 8 cas d'adénocarcinome de type intestinal positifs sur 12 cas testés (104)
- ◆ 16 cas positifs sur 17 cas testés (133)

Ainsi l'ACE était exprimé au total (cas de la littérature et de notre étude) dans 63 % (44 / 70) des adénocarcinomes de l'ethmoïde de type intestinal. Ceci est à rapprocher de l'expression quasi constante de l'ACE par les adénocarcinomes colorectaux (133).

L'étude de l'expression du CA 19-9 n'avait, à notre connaissance, jamais été réalisée. Les résultats selon le type histologique étaient :

- ◆ 60 % des adénocarcinomes de type intestinal non mucineux
- ◆ 54,5 % des adénocarcinome de type intestinal mucineux
- ◆ 50 % des adénocarcinomes de type non intestinal

Il n'y avait pas de différence significative d'expression du CA 19-9 entre les différents types d'adénocarcinome.

Dans notre étude **les marqueurs neuro-endocrines** ont permis de mettre en évidence des cellules neuro-sécrétoires éparses dans 62 % des adénocarcinomes de type intestinal. Les deux seuls auteurs à avoir étudié les marqueurs neuro-endocrines sur des adénocarcinomes de type intestinal trouvaient des cellules éparses exprimant la

chromogranine dans 1 cas sur 1 tumeur pour Böör et al. (20), et dans 9 cas sur 12 pour McKinney et al. (104).

En microscopie électronique ces cellules neuro-endocrines sont comparables à celles du tractus gastro-intestinal (127). Elles sont caractérisées par la présence au sein du cytoplasme, surtout au niveau du pôle basal de la cellule, de vésicules renfermant des granules sécrétoires denses (9).

Ces cellules neuro-endocrines seraient plus nombreuses dans les adénocarcinomes de l'ethmoïde que dans les adénocarcinomes du côlon (104).

Dans notre étude les marqueurs neuro-endocrines n'étaient exprimés par aucun des adénocarcinomes de type non intestinal. L'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine présentait une forte expression (plus de 50 % des cellules tumorales marquées) de ces marqueurs au niveau du contingent neuro-endocrine. Le contingent adénocarcinomateux était dépourvu de cellules neuro-endocrines éparses.

L'expression de la protéine p53 au niveau des adénocarcinomes des fosses nasales et des sinus n'avait été étudiée que par un seul auteur (139). Les résultats étaient :

- ◆ sur 11 adénocarcinomes, 1 était négatif, 7 étaient faiblement positifs (<5 %) et 3 fortement positifs.
- ◆ il n'y avait pas de différence significative d'expression de la p53 selon le type histologique d'adénocarcinome.
- ◆ une mutation du gène de la p53 a été mise en évidence dans 2 cas, au niveau de l'exon 5 et de l'exon 8.

Ainsi les mutations du gène p53 apparaissent moins fréquentes que dans les adénocarcinomes colorectaux où elles existent dans environ 75 % des cas (139).

Dans notre étude la protéine p53 était exprimée (plus de 5 % de cellules tumorales marquées) par 62 % des adénocarcinomes. Ce chiffre se rapproche de ceux retrouvés par la plupart des études au niveau des adénocarcinomes du côlon et du rectum, où plus de 50 % des adénocarcinomes expriment la protéine p53 (2, 56).

Il n'y avait pas de différence d'expression de la protéine p53 selon les différents types d'adénocarcinomes de l'ethmoïde. Il n'a pas été retrouvé de relation significative entre l'expression de la protéine p53 et l'expression de Bcl-2 d'une part, et l'index de prolifération d'autre part.

Dans notre étude **Bcl-2** n'a été exprimé que par 3 adénocarcinomes de l'ethmoïde. L'expression de Bcl-2 au niveau des adénocarcinomes de l'ethmoïde n'avait à notre connaissance jamais été rapporté.

Au niveau du côlon Bcl-2 semble jouer un rôle dans la phase précoce de la cancérogenèse. En effet il est fortement exprimé au niveau des adénomes en dysplasie de bas et de haut grade puis disparaît dans les adénocarcinomes invasifs (6, 68, 109).

Si l'on admet que le mécanisme est le même pour les adénocarcinomes de l'ethmoïde, on peut expliquer le faible nombre de cas positifs pour ces tumeurs de l'ethmoïde diagnostiquées le plus souvent à un stade évolué.

Le marquage par MIB-1 a permis de déterminer un index de prolifération pour chaque tumeur. L'étude de l'index de prolifération sur les adénocarcinomes de l'ethmoïde n'avait à notre connaissance jamais été réalisée. L'index de prolifération était en moyenne de 17 % pour l'ensemble des 42 adénocarcinomes de notre série. Il n'y avait pas de différence significative d'expression du MIB-1 entre les différents types histologiques d'adénocarcinome.

4 - ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES

Notre étude est basée sur une série de 42 malades, homogène sur le plan thérapeutique, sans aucun perdu de vue.

Dans notre étude les **taux de survies** étaient sensiblement meilleurs que ceux rapportés dans la littérature (tableau n°13). Ceci ne peut être expliqué par l'âge moyen des malades qui était comparable aux données de la littérature. Peut être la proportion relativement importante de stades T1 et T2 (38 %) intervient elle dans ces résultats.

Tableau n°13

Taux de survie globale - Revue de la littérature

	Survie à 1 an (%)	Survie à 3 ans (%)	Survie à 5 ans (%)
Alvarez et al. (5)		37	31
Brugere et al. (27)		59	44
Carinci et al. (28)	73		54
Mayot et al. (102)		60	45
Moreau et al. (108)	84	63	44
Nunez et al. (110)		48	30
Vigneau et al. (135)		52	30
CHU Limoges	92	73	58

La survie peut être influencée par de nombreux facteurs. Certains sont unanimement reconnus comme facteurs pronostiques, d'autres font encore l'objet de controverse.

Certains facteurs pronostiques sont reconnus par la plupart des études :

Le stade d'extension au moment du diagnostic est le facteur principal (5, 27, 57, 122). Comme le montre le tableau n°14, plus la tumeur est étendue et plus le pronostic est sombre.

Tableau n°14

Survie en fonction du stade d'extension. Revue de la littérature

	T1		T2		T3		T4	
	survie à 3ans (%)	survie à 5ans (%)						
Alvarez et al. (5)	75		75		40		7	
Brugère et al. (27)	85	71	85	71	72	61	44	28
Harbo et al. (57)				68		37		29
Roux et al. (122)						71		43
CHU Limoges	100	100	80	60	81	64	57	45

L'invasion de l'orbite (103,108) et l'extension dure-mérienne ou intracrânienne (24, 28, 43, 110) apparaissent particulièrement de mauvais pronostic.

Notre étude confirme le caractère péjoratif d'un stade d'extension élevé au moment du diagnostic. En fait les courbes de survie des stades T2 et T3 tendent à se chevaucher. Dans notre étude c'est le stade T4 qui apparaît particulièrement de mauvais pronostic. Il en était de même dans la série de Carinci et al. (28).

Les récurrences locales grèvent le pronostic dans la plupart des séries (35, 95). Ceci est confirmé dans notre étude où la présence d'une récurrence et/ou d'une métastase était un facteur de mauvais pronostic dans l'analyse univariée avec une tendance à être un facteur pronostique indépendant dans l'analyse multivariée.

L'exérèse chirurgicale incomplète est un facteur de mauvais pronostic parfois difficile à évaluer. Dans notre étude rétrospective les limites chirurgicales n'ont pu être évaluées que dans 3 cas ce qui a rendu impossible toute étude statistique de survie.

D'autres facteurs pronostiques sont plus discutés et ne sont pas validés par toutes les études.

L'exposition au bois serait de bon pronostic (7, 96). Dans notre étude, du fait de la très forte proportion de malades ayant été exposés au bois, il n'a pas été possible de réaliser une analyse de survie en fonction de ce critère.

Le grade histologique de la tumeur aurait une influence, avec un pronostic plus sombre pour les adénocarcinomes de haut grade (3, 49, 52). Notre étude ne comportait que des tumeurs de haut grade.

La variété histologique de l'adénocarcinome semble intervenir sur la survie dans plusieurs études. Ainsi l'adénocarcinome colloïde muqueux serait de moins bon pronostic (62, 75, 97, 137).

Ceci est confirmé par notre étude dans laquelle les adénocarcinomes mucineux étaient de plus mauvais pronostic que les autres types d'adénocarcinomes (40 % de survie à 5 ans vs 80 %, $p = 0,02$). De plus le type mucineux est un des deux facteurs

indépendants retrouvés par l'analyse multivariée. Ceci pourrait permettre de définir des groupes de malades de pronostic différent et de comparer ainsi de façon plus précise les résultats des différents protocoles thérapeutiques.

La présence d'un contingent mucineux occupant moins de 50 % de la tumeur a été retrouvé dans 9 cas. Cela n'avait pas d'influence pronostique significative.

La présence de cellules en bague à chaton dans un adénocarcinome mucineux ou au sein du contingent mucineux d'un autre type d'adénocarcinome était aussi un facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif. Ceci avait déjà été mentionné (75). Il semble donc important de signaler la présence de ces cellules en bague à chaton.

La présence au sein d'un adénocarcinome d'une **différenciation neuro-endocrine** serait de mauvais pronostic (104). Dans notre série le seul adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine a présenté une évolution rapide avec un décès 10 mois après le diagnostic.

D'autre part dans l'étude de Mc Kinney et al. (104) la présence de plus d'une cellule neuro-endocrine par millimètre de tumeur était un facteur de mauvais pronostic indépendant du grade histologique et du stade clinique. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude ou la présence de cellules neuro-endocrines éparses au sein d'un adénocarcinome de type intestinal n'avait aucune influence sur le pronostic de la tumeur (55 % de survie à 5 ans vs 60 %, $p > 0,05$).

L'invasion osseuse histologique était dans notre étude un facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif. Aucune étude n'avait, à notre connaissance, isolé ce facteur pronostique.

Il n'y avait pas de relation significative entre l'envahissement osseux histologique et le type d'adénocarcinome.

Il semble logique que l'invasion osseuse histologique soit liée au pronostic. En effet le stade d'extension, en partie lié à l'envahissement macroscopique des structures osseuses avoisinantes, est lui même un facteur de mauvais pronostic.

Néanmoins dans cette étude la répartition des invasions osseuses en fonction du stade était :

- ◆ 3 cas pour une tumeur de stade T2
- ◆ 1 cas pour une tumeur de stade T3
- ◆ 4 cas pour une tumeur de stade T4

Ainsi pour les 3 tumeurs classées au stade T2 selon la classification de l'IGR et qui, par définition, ne comportent pas d'extension osseuse clinique, l'examen histopathologique a permis d'affirmer la présence d'une extension osseuse infra-clinique qui n'avait pu être mise en évidence par les techniques d'imagerie.

La protéine p53 était exprimée dans 26 cas (61,9 %) sans distinction de variété d'adénocarcinome. L'analyse statistique univariée mettait en évidence le caractère pronostique de l'expression de p53 (40 % de survie à 5 ans vs 80 %, $p = 0,01$).

L'expression de la protéine p53 était corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreuses tumeurs. A titre d'exemple on peut citer, les adénocarcinomes du sein (101), les carcinomes épidermoïdes de l'oesophage (38), les adénocarcinomes pulmonaires (64), les tumeurs des voies biliaires (101) et les adénocarcinomes rectocoliques (55).

Au niveau du côlon certains auteurs ont montré que les adénocarcinomes exprimant la protéine p53 étaient plus résistants à la chimiothérapie et à la radiothérapie que ceux n'exprimant pas la protéine p53 (2, 131). La notion de chimiorésistance pour les tumeurs exprimant la protéine p53 est retrouvée au niveau de l'ovaire (129).

Ainsi l'expression de la protéine p53 pourrait être informative sur le pronostic des adénocarcinomes de l'ethmoïde mais aussi isoler des tumeurs plus résistantes aux traitements adjuvants.

Néanmoins malgré les très nombreuses études concernant la p53 les applications cliniques utiles n'ont pas encore émergées de façon indiscutable (39).

Les répondeurs complets ou même partiels à une chimiothérapie d'induction formeraient un groupe de meilleur pronostic (24, 95).

Dans cette étude un seul malade a bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire ce qui ne permet pas une étude de survie.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective portant sur 42 cas d'adénocarcinomes de l'ethmoïde hospitalisés au CHRU de Limoges a permis une description détaillée des lésions histologiques présentes sur les pièces de résection.

Dix paramètres histologiques et les résultats de l'étude immunohistochimique de 10 anticorps ont été recueillis ou mesurés. Les tumeurs ont été classées selon la classification de l'OMS. L'ensemble des données a été comparé à la durée de survie des malades par une analyse statistique uni- et multidimensionnelle (régression multiple pas à pas), permettant ainsi la mise en évidence de facteurs pronostiques.

L'étude microscopique montrait uniquement des tumeurs de haut grade avec une proportion importante (52,4 %) d'adénocarcinomes mucineux. Outre l'aspect morphologique, comparable à celui des adénocarcinomes colorectaux, les adénocarcinomes de type intestinal présentaient, une positivité pour l'ACE dans 86,4 % des cas et des cellules neuro-endocrines éparses dans 62,1 % des cas, qui renforçaient leur ressemblance avec les tumeurs rectocoliques.

L'analyse de la littérature montre le faible nombre d'études histopathologiques comportant, les données de survie et la recherche de facteurs histopronostiques.

L'analyse statistique univariée a montrée que la survie des malades était liée de façon significative, à des facteurs cliniques (stade, récurrence et/ou métastases) et à des facteurs histopathologiques (type mucineux, présence de cellules en bague à chaton, envahissement histologique du tissu osseux et expression de la p53).

L'étude statistique multivariée retrouvait une tendance pour le type mucineux à être un facteur pronostique indépendant.

Il apparaît donc important sur le plan histologique de différencier les adénocarcinomes mucineux et les adénocarcinomes non mucineux. D'autre part il est utile de signaler, la présence de cellules en bague a chaton (même au sein d'un contingent mucineux occupant moins de 50 % de la tumeur), un envahissement microscopique du tissu osseux et une expression de la protéine p53.

Ainsi il est possible, à l'aide de critères simples, de définir des groupes de malades de pronostic différent. Ceci pourrait permettre d'apprécier de façon plus précise l'efficacité des divers protocoles thérapeutiques et éventuellement de surveiller plus étroitement certains malades à haut risque.

Néanmoins les résultats obtenus dans cette série doivent être validés par une étude prospective, et pourraient être comparés à l'étude de tumeurs ethmoïdales de types histologiques différents, afin de confronter les taux de survie et les facteurs pronostiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield EH, Macbeth RG. Carcinoma of the nasal cavity and accessory sinuses in woodworkers. *Lancet* 1967; 1: 311-312.
2. Ahnen DJ, Feigl P, Quan G, Fenoglio-Preiser C, Lovato LC, Bunn PA, Stemmerman G, Wells JD, Macdonald JS, Meyskens FL. Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer : a southwest oncology group study. *Cancer Res* 1998; 58: 1149-1158.
3. Alessi DM, Trapp TK, Fu YS, Calcaterra TC. Nonsalivary sinonasal adenocarcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 996-999.
4. Allal AS, Dilhuydy JM, Lagarde P, Stoll D, Benhaddou M, Richaud P, Traissac L, Becouarn Y, Faucher A. Place de la radiothérapie dans le cancer de l'ethmoïde. Etude rétrospective d'une série de vingt-quatre cas. *Ann Radiol* 1991; 34: 221-225.
5. Alvarez I, Suarez C, Rodrigo JP, Nunez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. *Am J Otolaryngol* 1995; 16: 109-114.
6. Bareton GB, Diebold J, Christoforis G, Vogt M, Müller C, Dopfer K, Schneiderbanger K, Schmidt M, Löhns U. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspects of carcinogenesis and prognostic significance. *Cancer* 1996; 77: 255-264.
7. Barnes L. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 192-202.
8. Barnes L, Bedetti C. Oncocytic Schneiderian papilloma: a reappraisal of cylindrical cell papilloma of the sinonasal tract. *Hum Pathol* 1984; 15: 344-351.

9. Batsakis JG Mucous gland tumors of the nose and paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79: 557-562.
10. Batsakis JG, Mackay B, Ordonez NG. Enteric-type adenocarcinoma of the nasal cavity. An electron microscopic and immunocytochemical study. *Cancer* 1984; 54: 855-860.
11. Batsakis JG, Rice DH, Solomon AR. The pathology of head and neck tumors: squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and larynx, part 6. *Head Neck Surg* 1980; 2: 497-508.
12. Bébéar JP, Bagot d'Arc M. L'ethmoïdectomie totale par voie mixte : frontale extradurale et paralatéro-nasale. Principes, technique, indications et résultats pour les tumeurs malignes du bloc ethmoïdal. A propos de 28 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1982; 103: 179-188.
13. Bébéar JP, Stoll D. Epidémiologie des cancers de l'ethmoïde. *Revue Laryng* 1982; 103: 173-176.
14. Becker SP, Atiyah RA. Nasal and paranasal malignancies. Carcinoma of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18: 491-497.
15. Bely N, Zanoun M, Laccourreye O, Halimi P. Surveillance radiologique des cancers ethmoïdaux opérés. *Neurochirurgie* 1997; 43: 76-84.
16. Bensimon JL. Imagerie du massif facial. O.R.L. Paris Marketing Ellipses 1996; 314-322.
17. Bessede JP, Orsel S, Chassagnac F, Deguine O, Vergnolles P, Sauvage JP. Le bilan d'extension des tumeurs malignes des fosses nasales et des sinus (tumeurs conjonctives exclues), l'histologie et la chirurgie classique (voie paralatéro-nasale). *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1986; 107: 365-370.

18. Bonfils P. Tumeurs des fosses nasales et des cavités sinusiennes. O.R.L. Paris Marketing Ellipses 1996; 348-362.
19. Bonnin P, Guerrier Y. Les cancers secondaires du massif facial supérieur. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris : Masson 1991; 219-222.
20. Böör A, Jurkovic I, Dudrikova K, Kavecansky V, Friedmann I. Intestinal-type sinonasal adenocarcinoma : a sporadic case. J Laryngol Otol 1996; 110: 805-810.
21. Bosari S, Moneghini L, Graziani D, Lee AKC, Murray JJ, Coggi G, Viale G. bcl-2 oncoprotein in colorectal hyperplastic polyps, adenomas, and adenocarcinomas. Hum Pathol 1995; 26: 534-540.
22. Boysen M. Histopathology of the nasal mucosa in furniture workers. Rhinology 1985; 23: 109-113.
23. Boysen M, Solberg LA. Changes in the nasal mucosa of furniture workers. A pilot study. Scand J Work Environ Health 1982; 8: 273-282.
24. Brasnu D, Laccourreye O, Bassot V, Laccourreye L, Naudo P, Roux FX. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and/or invading the skull base. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 765-768.
25. Brasnu D, Laccourreye O, Menard M, Devaux B, Roux FX. Les voies d'abord transfaciales des cancers de l'ethmoïde. Neurochirurgie 1997; 43: 88-91.
26. Bridger GP, Baldwin M. Anterior craniofacial resection for ethmoid and nasal cancer with free flap reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115: 308-312.

27. Brugère J, Marandas P, David JM, Ton Van J, Banal A, Vallicioni J, Bismuth P, Asselain B. Bilan des adénocarcinomes des cavités naso-sinusiennes. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris :Masson 1991; 54-59.
28. Carinci F, Curioni C, Padula E, Calearo C. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses : a new staging system. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 34-39.
29. Carnot F. Aspects histologiques des tumeurs naso-éthmoïdales. *Neurochirurgie* 1997; 43: 64-67.
30. Caruana SM, Zwiebel N, Cocker R, McCormick SA, Eberle RC, Lazarus P. p53 alteration and human papilloma virus infection in paranasal sinus cancer. *Cancer* 1997; 79(7): 1320-1328.
31. Chaudhry MR, Akhtar S, Kim DS. Neuroendocrine carcinoma of the ethmoid sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 461-463.
32. Chow JM, Leonetti JP, Mafee MF. Epithelial tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 61-73.
33. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-202.
34. Dehesdin D. Cancers des cavités naso-sinusiennes. Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Paris Flammarion 1987; 371-386.
35. Dilhuydy JM, Lagarde P, Allal AS, Becouarn Y, Soubeyran P, Richaud P, Faucher A, Traissac L, Stoll D. Ethmoidal cancers: a retrospective study of 22 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 113-116.

36. Elkeslassy A, Meder JF, Lafitte F, Rezeai K, Frey D. Imagerie des tumeurs malignes non osseuses de l'étage antérieur de la base du crâne. *Neurochirurgie* 1997; 43: 68-75.
37. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology. Armed Force Institute of Pathology, Washington DC 1996; 468p.
38. Feldmann G. L'apoptose ou la mort cellulaire programmée. *Ann Pathol* 1995; 15: 92-109.
39. Fléjou JF, Laurent-Puig P. Etudier la protéine p53. Pourquoi, comment ? *Ann Pathol* 1995; 15: 165-167.
40. Flohil CC, Janssen PA, Bosman FT. Expression of bcl-2 protein in hyperplastic polyps, adenomas, and carcinomas of the colon. *J Pathol* 1996; 178: 393-397.
41. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE. Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 15: 368-375.
42. Gaillard J. Le cancer professionnel ethmoïdo-nasal chez les travailleurs du bois. *J Français ORL* 1984; 33: 491-493.
43. Gaillard J, Haguenaer JP, Pignat JC, Long C. Plurifocalité et notion de récurrence dans les cancers glandulaires ethmoïdo-nasaux. *Rev Laryng* 1988; 109: 31-33.
44. Gallo O, Graziani P, Fini-Storchi O. Undifferentiated carcinoma of the nose and paranasal sinuses. An immunohistochemical and clinical study. *Ear Nose Throat J* 1993; 72: 588-590.
45. Gamez-Araujo JJ, Ayala AG, Guillaumondegui O. Mucinous adenocarcinomas of nose and paranasal sinuses. *Cancer* 1975; 36: 1100-1105.

46. George B, Salvan D, Luboinski B, Boissonnet H, Lot G. Tumeurs malignes de l'ethmoïde. Série homogène de 41 cas opérés par voie mixte. Neurochirurgie 1997; 43: 121-124.
47. Gignoux M, Bernard P. Tumeurs malignes de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois. J Med Lyon 1969; 50: 731-736.
48. Gilmore JR, Gillespie CA, Hudson WR. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses. Ear Nose Throat J 1987; 66: 120-123.
49. Goepfert H, Luna MA, Lindberg RD, White AK. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. Arch Otolaryngol 1983; 109: 662-668.
50. Guerrier Y, Rouvier P. Anatomie des sinus. Encycl Méd Chir (Paris-France), Oto-rhino-laryngologie, 20266A¹⁰, 4.13.02, 20p.
51. Guettier C, Ziol M. L'apoptose dans le foie normal et pathologique. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22: 381-393.
52. Guinebretière JM, Sabourin JC. Ki-67 marqueur de prolifération. Ann Pathol 1997; 17; 25-30.
53. Haguenoer JM, Frimat P, Bonnetterre J, Vennin P. Cancers des cavités nasales et sinusiennes. Les cancers professionnels. Technique et Documentation 1982; 192-215.
54. Haguenaer JP, Margotton A, Pignat JC, Ardiet JM, Leval J, Gignoux B. Tumeurs malignes ethmoïdo-nasales. A propos d'une série de 104 observations. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris : Masson 1991; 35-42.

- 55.Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jegu N, Asselain B, Remvikos Y, Girodet J, Salmon RJ, Thomas G. Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994; 106: 42-48.
- 56.Hao XP, Günther T, Roessner A, Price AB, Talbot IC. Expression of mdm2 and p53 in epithelial neoplasm of the colorectum. *J Clin Pathol :Mol Pathol* 1998; 51: 26-29.
- 57.Harbo G, Grau C, Bundgaard T, Overgaard M, Elbrond O, Sogaard H, Overgaard J. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 1997; 36: 45-50.
- 58.Harwood PJ, Britton DW, Southwall PJ, Boxer GM, Rawlins G, Rogers GT. Mapping epitope characteristics of carcinoembryonic antigen. *Br J Cancer* 1986; 54: 75-82.
- 59.Heffner DK, Hyams VJ, Hauck KW, Lingeman C. Low-grade adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Cancer* 1982; 50: 312-322.
- 60.Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind C. TNM atlas. illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. UICC 4th ed, Berlin, Springer-Verlag 1997; 371p.
- 61.Housset M, Huart J. Place de la radiothérapie dans le traitement des épithéliomas de l'étage antérieur de la base du crâne. *Neurochirurgie* 1997; 43: 85-87.
- 62.Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L. Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 25. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology 1988; 343p.
- 63.Ironside P, Matthews J. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria, Australia. *Cancer* 1975; 36: 1115-1124.

64. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997; 80: 1034-1045.
65. Jakobsen MH, Larsen SK, Kirkegaard J, Hansen HS. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. Prognosis and outcome of treatment. *Acta Oncol* 1997; 36: 27-31.
66. Jankowski R. Bases anatomo-physiologiques rhino-sinusiennes. O.R.L. Paris Marketing Ellipses 1996; 295-307.
67. Jin Y, Mertens F, Arheden K, Mandahl N, Wennerberg J, Dictor M, Heim S, Mitelman F. Karyotypic features of malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Cancer* 1995; 60: 637-641.
68. Kaklamanis L, Savage A, Mortensen N, Tsiotos P, Doussis-Anagnostopoulou I, Biddolph S, Whitehouse R, Harris AL, Gatter KC. Early expression of bcl-2 protein in the adenoma-carcinoma sequence of colorectal neoplasia. *J Pathol* 1996; 79: 10-14.
69. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
70. Kawakami T, Ogawa T, Koike S, Yamamoto Y, Moriwaki S. Three cases of colonic-type adenocarcinoma in the head and neck region with positive CEA. *Gan No Rinsho* 1985; 31: 78-82.
71. Kernohan NM, Cox LS. Regulation of apoptosis by Bcl-2 and its related proteins : immunochemical challenges and therapeutic implications. *J Pathol* 1996; 179: 1-3.
72. Kleinclaus J, Floquet J, Champigneulle J, Perrin C, Simon C, Vignaud JM. Les esthésioneuromes (esthésioneuroblastomes) olfactifs. Etude anatomopathologique à propos de 7 observations. *Ann Pathol* 1993; 13: 241-246.

73. Kleinsasser O. Terminal tubulus adenocarcinoma of the nasal seromucous glands. A specific entity. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 241: 183-193.
74. Kleinsasser O, Schroeder HG. Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1988; 245: 1-15.
75. Kleinsasser O, Schroeder HG. What's new in tumors of the nasal cavity? Adenocarcinomas arising after exposure to wood dust. *Pathol Res Pract* 1989; 184: 554-558.
76. Kleinsasser O, Schroeder HG, Mayer-Brix J. Preinvasive stages of adenocarcinoma of the nose after exposure to wood dust. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248: 222-229.
77. Klintenberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sökjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. *Cancer* 1984; 54: 482-488.
78. Klossek JM, Bataille B, Fontanel JP. Tumeurs malignes de l'ethmoïde. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie* 1998; 20-405-C-10: 1-7.
79. Klossek JM, Fontanel JP, Bataille B, De Larrard J, Muckensturm B, Salles M. Problèmes pratiques de l'ethmoïdectomie par voie mixte. *Ann Oto-Laryng* 1988; 105: 211-214.
80. Klossek JM, Serrano E, Desmons C, Percodani J. Anatomie des cavités nasosinusiennes. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie* 1997; 20-265-A-10: 13p.

- 81.Kraus DH, Roberts JK, Medendorp SV, Levine HL, Wood BG, Tucker HM, Lavertu P. Nonsquamous cell malignancies of the paranasal sinuses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 90: 5-11.
- 82.Kraus DH, Sterman BM, Levine HL, Wood BG, Tucker HM, Lavertu P. Factors influencing survival in ethmoid sinus cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 367-372.
- 83.Kubota Y, Petras RE, Easley KA, Bauer TW, Tubbs RR, Fazio VW. Ki-67 determined growth fraction versus standard staging and grading parameters in colorectal carcinoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1992; 70: 2602-2609.
- 84.Lampe HB, St Pierre S, Baker SR. Carcinoma of the ethmoid sinus. *Am J Otolaryngol* 1986; 7: 209-212.
- 85.Larsen WJ. Développement de la tête et du cou. *Embryologie humaine. De Boeck Université Bruxelles* 1996; 311-332.
- 86.Le Bodic MF. Les tumeurs neuro-endocrines : généralités, marqueurs. *Lyon Bulletin de la division Française de l'académie internationale de pathologie* 1994; 20: 8-20.
- 87.Leclerc A, Luce D, Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Belli S, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Gerin M, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Morcet JF, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W. Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med* 1997; 31: 153-165.
- 88.Leclerc A, Martinez Cortes M, Gerin M, Luce D, Brugere J. Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 15: 340-349.

89. Leclerc A, Luce D, Gerin M, Martinez M, Casal Lareo A, Brugere J. Antécédents et expositions professionnelles dans les cancers naso-sinusiens. Résultats d'une enquête cas-témoins réalisée dans 27 centres hospitaliers Français. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris : Masson 1991; 1-8.
90. Legend F, Perlemuter L, Vandembrouk CL. Fosses nasales et pharynx. Cahiers d'anatomie O.R.L. tome 2. Paris 4^{ème} éd. Masson 1986; 131p.
91. Leroux-Robert J. Le cancer de l'ethmoïde chez le travailleur du bois. Cahiers d'O.R.L. 1974; 9: 585-594.
92. Leroux-Robert J, De-Bruix J. Histopathologie O.R.L. et cervico-faciale : fosse nasale et sinus. Paris Masson 1976; 237-281.
93. Letournieux M, Caillard JF, Andrieu-Guitrancourt J. Pathologie ORL professionnelle. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), intoxications, Pathologie du travail, 16535A10, 3-1989, 12p.
94. Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Kwong WK, Wong MP, Chan SY. Epstein-Barr virus is present in a wide histological spectrum of sinonasal carcinomas. Am J Surg Pathol 1995; 19: 994-1001.
95. Londero A, Laccourreye O, Chabardes E, Roux FX, Brasnu D, Laccourreye H. Tumeurs malignes de l'ethmoïde. A propos d'une série de 140 cas. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris : Masson 1991; 43-53.
96. Lopez JI. Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1992; 16: 89.
97. Lopez JI, Nevado M, Eizaguirre B, Perez A. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathologic study of 6 cases. Tumori 1990; 76: 250-254.

98. Macbeth R. Malignant disease of the paranasal sinuses. *J Laryngol* 1965; 79: 592-612.
99. Marsot-Dupuch K, Meyer B, Chabolle F, Michel G. Intérêt et limites de l'IRM dans le bilan des tumeurs du massif facial. Les tumeurs du massif facial supérieur. *Actualités de carcinologie cervico-faciale*. Paris : Masson 1991; 9-22.
100. Martin A. Le gène suppresseur de tumeur p53 (1^{re} partie). Structure, fonction et mécanismes d'activation. *Ann Pathol* 1995; 15:178-183.
101. Martin A. Le gène suppresseur de tumeur p53 (2^e partie). Applications en pathologie humaine. *Ann Pathol* 1995; 15:184-191.
102. Mayot D, Perrin C, Beurton R, Simon C, Czorny A, Owaka G, Bounaas B. Etude d'une série de cent tumeurs malignes de l'ethmoïde. Les tumeurs du massif facial supérieur. *Actualités de carcinologie cervico-faciale*. Paris : Masson 1991; 29-34.
103. Mc Caffrey TV, Olsen KD, Yohanan JM, Lewis JE, Ebersold MJ, Piegras DG. Factors affecting survival of patients with tumors of the anterior skull base. *Laryngoscope* 1994; 104: 940-945.
104. McKinney CD, Mills SE, Franquemont DW. Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma : immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1995; 8: 421-426 .
105. Michaels L. Benign mucosal tumors of the nose and paranasal sinuses. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 113-117.
106. Mills SE, Fechner RE, Cantrell RW. Aggressive sinonasal lesion resembling normal intestinal mucosa. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 803-809.

- 107.Moran CA, Wenig BM, Mullick FG. Primary adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Ear Nose Throat J* 1991; 70: 821-828.
- 108.Moreau JJ, Bessede JP, Heurtebise F, Moufid A, Veysset P, Sauvage JP, Rhein B, Rouillet B. Adénocarcinomes de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois. Etude rétrospective de 25 cas. *Neurochirurgie* 1997; 43: 111-117.
- 109.Mosnier JF, Gentil-Perret A, Vindimian M, Dumollard JM, Balique JG, Perpoint B, Boucheron S. An immunohistochemical study of the simultaneous expression of bcl-2 and p53 oncoproteins in epithelial tumors of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 654-659.
- 110.Nunez F, Suarez C, Alvarez I, Losa JL, Barthe P, Fresno M. Sino-nasal adenocarcinoma: epidemiological and clinico-pathological study of 34 cases. *J Otolaryngol* 1993; 22: 86-90.
- 111.O'D McGee J, Isaacson PG, Wright NA. *Oxford Textbook of Pathology*. Oxford University Press 1992; 1112-19.
- 112.Osguthorpe JD. Sinus neoplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 19-25.
- 113.Ordenez NG, Mackay B. Neuroendocrine tumors of the nasal cavity. *Pathol Annu* 1993; 28: 77-111.
- 114.Owa AO, Gallimore AP, Ajulo SO, Cheesman AD. Metastatic adenocarcinoma of the ethmoid in a patient with previous gastric adenocarcinoma: a case report. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 759-761.
- 115.Peto R, Pike MC, Armitrage P, et al. Design and analyses of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. Part II. Analysis and exemples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.

116. Richard JM. Résultats de l'enquête prospective sur les carcinomes du massif facial. Les tumeurs du massif facial supérieur. Actualités de carcinologie cervico-faciale. Paris :Masson 1991; 23-28.
117. Righi PD, Francis F, Aron BS, Weitzner S, Wilson KM, Gluckman J. Sinonasal undifferentiated carcinoma: a 10-year experience. *Am J Otolaryngol* 1996; 17(3): 167-171.
118. Robin PE, Powell DJ, Stansbie JM. Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: incidence and presentation of different histological types. *Clin Otolaryngol* 1979; 4: 431-456.
119. Rodriguez J. Stratégie du dépistage des cancers O.R.L. dus aux poussières de bois. *Arch Mal Prof* 1998; 59: 176-180.
120. Rosen A, Vokes EE, Scher N, Haraf D, Weichselbaum RR, Panje WR. Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma. Favorable survival with multimodality therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 743-746.
121. Roux FX, Devaux B, Nataf F, Pages JC, Laccourreye O, Menard M, Brasnu D. Tumeurs malignes de la région ethmoïdale. Techniques neurochirurgicales. *Neurochirurgie* 1997; 43: 92-99.
122. Roux FX, Pages JC, Nataf F, Devaux B, Laccourreye O, Menard M, Brasnu D. Les tumeurs malignes ethmoïdo-sphénoïdales. Cent trente cas. Etude rétrospective. *Neurochirurgie* 1997; 43: 100-110.
123. Salassa JR, Mc Donald TJ, Weiland LH. "Colonic type" adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980; 88(2): 133-135.

124. Sanchez-Cassis G, Devine KD, Weiland LH. Nasal adenocarcinomas that closely simulate colonic carcinomas. *Cancer* 1971; 714-720.
125. Schwaab G, Julieron M, Janot F. Epidémiologie des cancers du massif facial supérieur. *Neurochirurgie* 1997; 43: 61-63.
126. Schwaab G, Lefebvre JL, Julieron M. Les carcinomes adénoïdes kystiques (cylindromes) et les esthésioneuromes olfactifs du massif facial supérieur. *Neurochirurgie* 1997; 43: 118-120.
127. Schmid KO, Aubock L, Albegger K. Endocrine-amphicrine enteric carcinoma of the nasal mucosa. *Virch Arch* 1979; 383: 329-343.
128. Shan mugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. *International histological classification of tumours*. 2^e ed. Heidelberg : Springer-Verlag 1991.
129. Siddik ZH, Mims B, Lozano G, Thai G. Indépendant pathways of p53 induction by cisplatin and X-rays in a cisplatin-resistant ovarian tumor cell line. *Cancer Res* 1998; 58: 698-703.
130. Simon C, Toussaint B, Coffinet L. Tumeurs malignes des cavités nasales et paranasales. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie* 1997; 20-405-A-10: 1-19.
131. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995; 55: 237-241.
132. Spiro JD, Soo KS, Spiro RH. Nonsquamous cell malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Head Neck* 1995; 17: 114-118.

133. Urso C, Ninu MB, Franchi A, Paglierani M, Bondi R. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract : a clinicopathologic study of 18 cases. *Tumori* 1993; 79(3): 205-210.
134. Vignaud JM, Duprez A. Prolifération cellulaire : approche pratique. *Ann Pathol* 1997; 17: 58-61.
135. Vigneau D, David JM, Calvet H, Pessey JJ, Lacomme Y. A propos de 63 tumeurs malignes des fosses nasales et des sinus. *Rev Laryngol* 1986; 107: 373-376.
136. Wax MK, Yun KJ, Wetmore SJ, Lu X, Kaufman HH. Adenocarcinoma of the ethmoid sinus. *Head Neck* 1995; 17: 303-311.
137. Wilhelmsson B, Hellquist H, Olofsson J, Klintonberg C. Nasal cuboidal metaplasia with dysplasia. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985; 99: 641-648.
138. Williams ED, Siebenman RE, Sobin LH. Classification histologique internationale des tumeurs. Types histologiques des tumeurs endocriniennes. Genève Organisation Mondiale de la Santé 1980.
139. Wu TT, Barnes L, Bakker A Swalsky PA, Finkelstein SD. K-ras-2 and p53 genotyping of intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Mod Pathol* 1996; 9: 199-204.

TABLE DES MATIERES

PLAN.....	11
INTRODUCTION.....	13
ANATOMIE	16
1 - RAPPELS D'EMBRYOLOGIE	17
2 - ANATOMIE DESCRIPTIVE.....	18
2.1 - LAME VERTICALE.....	18
2.2 - LAME HORIZONTALE OU LAME CRIBLEE	19
2.3 - MASSES LATERALES	19
2.3.1 - Face latérale ou orbitaire	20
2.3.2 - Face antérieure ou maxillo-unguéale.....	20
2.3.3 - Face supérieure ou cranio-frontale	20
2.3.4 - Face inférieure ou maxillaire.....	21
2.3.5 - Face postérieure ou sphénoïdale.....	21
2.3.6 - Face médiale ou lame des cornets	21
3 - SYSTEMATISATION ETHMOIDALE.....	24
3.1 - ETHMOIDE ANTERIEUR.....	26
3.2 - ETHMOIDE POSTERIEUR	26
4 - RAPPORTS DU MASSIF ETHMOIDAL.....	27
4.1 - RAPPORTS SUPERIEURS	27
4.2 - RAPPORTS INFERIEURS	27
4.3 - RAPPORTS ANTERIEURS	27
4.4 - RAPPORTS POSTERIEURS.....	29
4.5 - RAPPORTS EXTERNES.....	29

5 - VASCULARISATION	30
5.1 - VASCULARISATION ARTERIELLE.....	30
5.1.1 - Système carotidien externe	30
5.1.2 - Système carotidien interne.....	31
5.2 - VASCULARISATION VEINEUSE	31
5.3 - VASCULARISATION LYMPHATIQUE.....	31
6 - INNERVATION	32
6.1 - INNERVATION SENSITIVE ET VEGETATIVE.....	32
6.2 - INNERVATION SENSORIELLE	32
RAPPELS CLINIQUES	33
1 - FACTEURS DE RISQUE.....	34
2 - ASPECTS CLINIQUE.....	36
2.1 - SIGNES D'APPEL	36
2.1.1 - Signes rhinologiques	37
2.1.2 - Signes ophtalmologiques et lacrymaux	37
2.1.3 - Signes neurologiques.....	38
2.1.4 - Autres signes cliniques.....	38
2.2 - EXAMEN CLINIQUE	39
2.2.1 - Interrogatoire	39
2.2.2 - Inspection	39
2.2.3 - Palpation.....	39
2.2.4 - Rhinoscopie	39
2.2.4.1 - <i>Rhinoscopie antérieure</i>	39
2.2.4.2 - <i>Rhinoscopie postérieure</i>	40
2.2.5 - Examen ophtalmologique	40
2.2.6 - Examen des aires ganglionnaires.....	40
3 - EXAMENS RADIOLOGIQUES.....	41
3.1 - RADIOGRAPHIES STANDARDS	41
3.2 - TOMOGRAPHIES	41
3.3 - TOMODENSITOMETRIE.....	42
3.4 - IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE.....	43

3.5 - INTÉRÊT DE COMBINER LA TOMODENSITOMETRIE ET L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	44
4 - BILAN D'EXTENSION	44
5 - CLASSIFICATION	46
6 - TRAITEMENT	48
6.1 - METHODES	48
6.1.1 - Chirurgie	48
6.1.1.1 - Voies basses oto-rhino-laryngologiques	48
6.1.1.1.1 - Rhinotomie latéro-nasale	48
6.1.1.1.2 - Variantes de la voie paralatéronasale	49
6.1.1.2 - Voie mixte para-latéro-nasale et neurochirurgicale	50
6.1.1.2.1 - Voie mixte frontale extra-durale et para-latéro-nasale	50
6.1.1.2.2 - Voie sous-fronto-orbito-nasale (SFON)	51
6.1.2 - Radiothérapie	52
6.1.3 - Chimiothérapie	52
6.2 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES	53
7 - EVOLUTION ET SURVEILLANCE	54
7.1 - EVOLUTION	54
7.2 - SURVEILLANCE	55
7.2.1 - Surveillance clinique	55
7.2.2 - Surveillance paraclinique	55
HISTOPATHOLOGIE	56
1 - RAPPELS HISTOLOGIQUES	57
1.1 - MUQUEUSE RESPIRATOIRE	57
1.1.1 - Epithélium	57
1.1.2 - Chorion	59
1.2 - MUQUEUSE OLFACTIVE	60
1.2.1 - Epithélium olfactif	60
1.2.2 - Chorion	61
2 - ADENOCARCINOMES	62
2.1 - ASPECTS MACROSCOPIQUES	62

2.2 - TYPES HISTOPATHOLOGIQUES	62
2.2.1 - Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)	63
2.2.1.1 - Adénocarcinome de bas grade.....	63
2.2.1.2 - Adénocarcinome de haut grade	64
2.2.1.3 - Adénocarcinome papillaire.....	64
2.2.1.4 - Adénocarcinome de type intestinal.....	64
2.2.2 - Autres classifications.....	65
2.3 - HISTOCHIMIE	66
2.4 - IMMUNOHISTOCHIMIE	66
3 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	67
3.1 - TUMEURS EPITHELIALES BENIGNES	67
3.1.1 - Papillomes des fosses nasales ou papillomes Schneideriens.....	67
3.1.2 - Tumeurs épithéliales bénignes d'origine salivaire	69
3.2 - TUMEURS EPITHELIALES MALIGNES	70
3.2.1 - Tumeurs malignes d'origine salivaire	70
3.2.2 - Carcinome indifférencié	70
3.2.3 - Tumeurs neuro-endocrines	71
3.2.4 - Autres tumeurs épithéliales malignes	71
3.3 - ESTHESIONEUROME OLFACTIF.....	72
3.4 - METASTASES.....	72
3.5 - PATHOLOGIES NON TUMORALES.....	73
MATERIELS ET METHODES	74
1 - MATERIELS.....	75
2 - METHODES	75
2.1 - ETUDE DES DOSSIERS	75
2.2 - EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD.....	76
2.3 - EXAMEN IMMUNOHISTOCHIMIQUE	77
2.3.1 - Technique standard.....	77

2.3.2 - Anticorps utilisés	79
2.3.3 - Modalités d'analyse	81
2.4 - ETUDE STATISTIQUE.....	82
RESULTATS.....	84
1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION	85
2 - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE STANDARD	88
3 - ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	92
4 - ETUDE PRONOSTIQUE	100
DISCUSSION	108
1 - DONNEES CLINIQUES ET EVOLUTION	109
2 - HISTOPATHOLOGIE.....	113
3 - ASPECTS IMMUNOHISTOCHIMIQUES.....	117
4 - ETUDE DES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	121
CONCLUSION.....	127
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	130
TABLE DES MATIERES	147
TABLE DES ILLUSTRATIONS	153
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	157

**TABLE DES
ILLUSTRATIONS**

TABLEAUX*pages*

Tableau n°1 :	Tableau n°47 des maladies professionnelles	36
Tableau n°2 :	Aspects comparatifs des images obtenues par le scanner et la résonance magnétique	45
Tableau n°3 :	Classifications du stade d'extension des tumeurs ethmoïdales.....	47
Tableau n°4 :	Différentes classifications histopathologiques des adénocarcinomes de l'ethmoïde	65
Tableau n°5 :	Principales caractéristiques des anticorps utilisés	79
Tableau n°6 :	Résultats de l'étude immunohistochimique semi-quantitative.....	93
Tableau n°7 :	Résultats de l'étude immunohistochimique quantitative.....	94
Tableau n°8 :	Taux de survie des principaux facteurs pronostiques.....	106
Tableau n°9 :	Résultats de l'analyse multivariée	107
Tableau n°10 :	Epidémiologie des adénocarcinomes de l'ethmoïde Revue de la littérature.....	110
Tableau n°11 :	Répartition des stades tumoraux au moment du diagnostic - Revue de la littérature	112
Tableau n°12 :	Répartition des types histopathologiques d'adénocarcinomes - revue de la littérature.....	114
Tableau n°13 :	Taux de survie globale - Revue de la littérature.....	121
Tableau n°14 :	Survie en fonction du stade d'extension - Revue de la littérature.....	122

FIGURES

Figure n°1 :	Vue médiale de la lame des cornets.....	22
Figure n°2 :	Drainage des différents systèmes cellulaires de l'ethmoïde.....	25
Figure n°3	Rapports de l'ethmoïde avec les os voisins.....	28

Figure n°4 :	Répartition par âge des malades	85
Figure n°5 :	Nombre de malades par stade d'extension tumorale	86
Figure n°6 :	Répartition par stade des différents types d'adénocarcinomes	90
Figure n°7 :	Histopathologie - Adénocarcinome de type intestinal (HES x 100)	95
Figure n°8 :	Histopathologie - Adénocarcinome mucineux (HES x 100)	95
Figure n°9 :	Histopathologie - Adénocarcinome de haut grade de type non intestinal (HES x 200)	96
Figure n°10 :	Histopathologie - Adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine (HES x 100)	96
Figure n°11 :	Histopathologie - Embol tumoral (HES x 400)	97
Figure n°12 :	Histopathologie - infiltration du tissu osseux (HES x 200)	97
Figure n°13 :	Histochimie - Adénocarcinome de type intestinal - Cellules caliciformes (bleu alcian x 200)	98
Figure n°14 :	Histochimie - Adénocarcinome mucineux - Cellules en bague à chaton (bleu alcian x 400)	98
Figure n°15 :	Immunohistochimie - Adénocarcinome de type intestinal (ACEx 200)	99
Figure n°16 :	Immunohistochimie - Adénocarcinome de type intestinal (CA 19-9 x 400)	99
Figure n°17 :	Immunohistochimie - adénocarcinome de type intestinal - Cellules neuro-endocrines éparses (chromogranine A x 200)	99
Figure n°18 :	Immunohistochimie - adénocarcinome de type intestinal (protéine p53 x 100)	99
Figure n°19 :	Courbe de survie globale	101
Figure n°20 :	Courbes de survies en fonction du stade	103
Figure n°21 :	Courbes de survies en fonction des récidives et/ou métastases	103

Figure n°22 :	Courbes de survies en fonction du type mucineux	104
Figure n°23 :	Courbes de survies en fonction de la présence de cellules en bague à chaton	104
Figure n°24 :	Courbes de survies en fonction de l'invasion osseuse histologique.....	105
Figure n°25 :	Courbes de survies en fonction de l'expression de p53.....	105

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

ON A IMPRIMER N° 32

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUX (Jérôme). — Facteurs histopronostiques des adénocarcinomes de l'ethmoïde. Etude de 42 cas. — 157 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

L'adénocarcinome de l'ethmoïde représente 4 à 8 % des tumeurs des fosses nasales et des sinus. Il est fréquemment lié à l'exposition aux poussières de bois. Le but de cette étude a été l'analyse des facteurs histopronostiques des adénocarcinomes de l'ethmoïde, sur une série de 42 malades vus en dix ans.

L'âge moyen des malades était de 64 ± 10 ans, tous étaient des hommes dont 93 % ont été exposés aux poussières de bois. La médiane de survie (ms) globale, était de 83 ± 8 mois, avec 16 malades décédés à la date de point. Toutes les tumeurs étaient des adénocarcinomes de haut grade dont 52 % de type mucineux. Une différenciation neuro-endocrine n'a été mise en évidence que dans un seul cas. Il existait un envahissement osseux dans 19 % des cas, une infiltration péri-nerveuse dans un cas, et des embols tumoraux dans 26 % des cas. La protéine p53 était exprimée dans 62 % des cas.

Les facteurs de mauvais pronostic statistiquement significatifs étaient le stade T4 (ms = 39 mois), le type mucineux (ms = 47 mois), l'invasion osseuse (ms = 36 mois), et l'expression de la protéine p53 (ms = 54 mois). L'analyse multivariée retrouvait une tendance pour le type mucineux à être un facteur pronostique indépendant.

En conclusion, cette étude permet de définir, à l'aide de critères simples, des groupes de malades de pronostic différent. Ceci pourrait permettre d'apprécier de façon plus précise l'efficacité des divers protocoles thérapeutiques.

MOTS-CLES :

- Ethmoïde.
- Adénocarcinome.
- Anatomie pathologique.
- Facteurs histopronostiques.
- Protéine p53.

JURY : Président : Monsieur le Professeur CATANZANO.
Juges : Monsieur le Professeur BESSEDE.
Monsieur le Professeur CLAVERE.
Monsieur le Professeur LABROUSSE.
Monsieur le Professeur MOREAU.
Membre invité : Monsieur le Docteur PARAF.