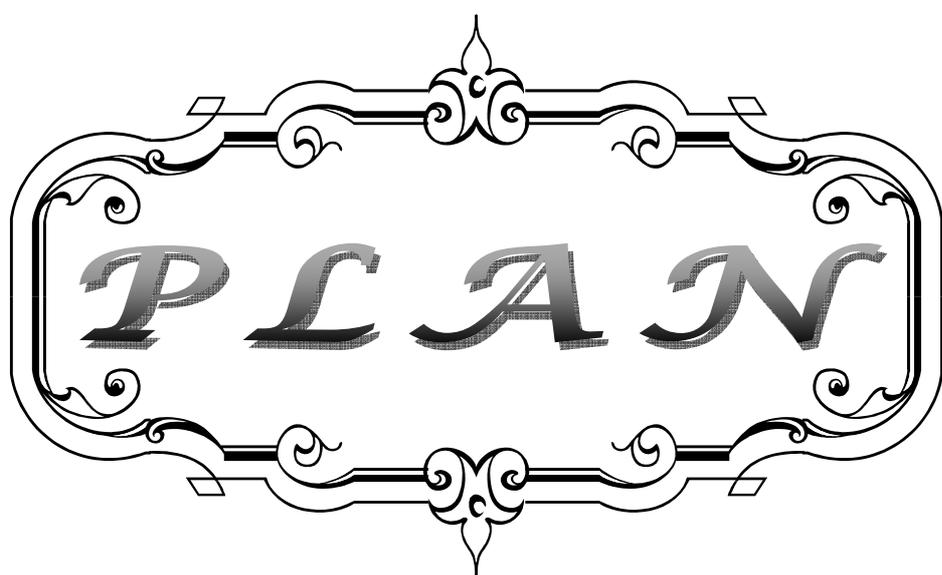


A decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of multiple layers of black lines, creating a sense of depth and elegance. It features intricate scrollwork and flourishes, particularly at the top and bottom centers, and along the sides. The word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, serif, all-caps font, centered within the frame. The overall style is reminiscent of a classic book title page or a decorative label.

ABBREVIATIONS

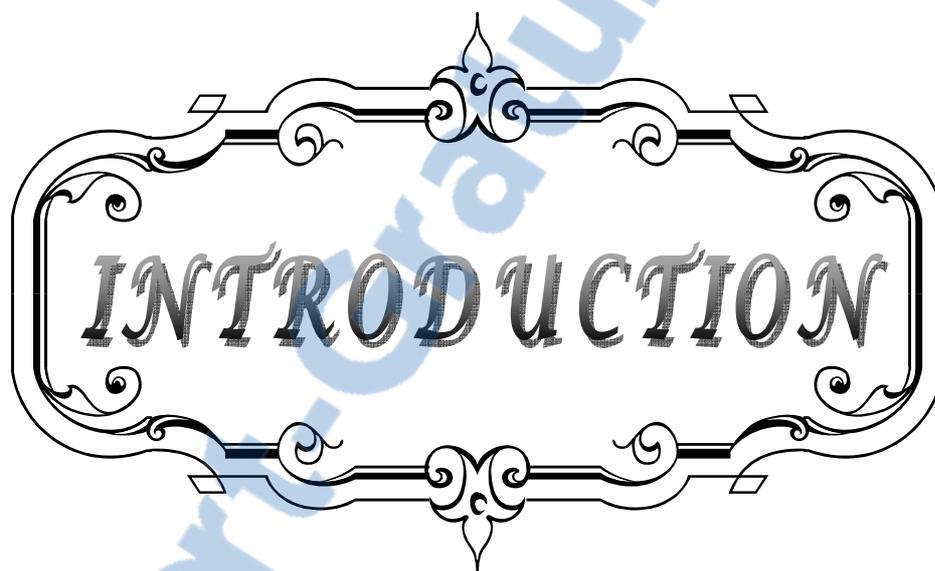
| | |
|-------------|---|
| NPC | : Carcinome du nasopharynx |
| UCNT | : Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type |
| IX | : Nerf Glosso-Pharyngien |
| X | : Nerf Vague |
| XI | : Nerf spinal |
| XII | : Nerf facial |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| VADS | : Voies Aéro-Digestives Supérieures |
| EBV | : Epstein – Barr virus |
| SC | : Carcinomes spinocellulaires |
| UICC | : Union Internationale Contre le Cancer |
| ATCD | : Antécédents |
| ORL | : Oto Rhino Laryngologie |
| TNM | : Tumor, Node, Metastasis |
| BEC | : Epirucine Bléomycine et Cisplatine |
| E+C | : Endoxan et Cisplatine |
| C+A | : Cisplatine et Doxorubicine |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| CMT | : Chimiothérapie |
| USA | : United States of America |
| HLA | : Antigène Leucocytaire Humain |
| HSP | : Heat Shock Protein |
| TR | : Terminal Repeat |
| ADN | : Acide Désoxyribonucléique |
| EBNA | : Antigène nucléaire du virus EB |
| LMP | : Protéine Membranaire Latente du virus EB |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| EBER | : ARN précoce du virus EB |

| | |
|--------------|--|
| CD | : Cluster of Différenciation |
| CAM | : Molécule d'adhésion intracellulaire |
| ZEBRA | : Activateur de la réplication du virus EB |
| MA | : Membrane Antigen |
| VCA | : Antigène de la capsid du virus EB |
| Ig | : Immunoglobulines |
| EA | : Early Antigen |
| FDG | : Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose |
| TEP | : Positron emission tomographie |
| Ho | : Classification of Hip |
| AJCC | : American Joint Committe on Cancer |
| RMCI | : Radiothérapie modulation d'intensité |
| PBF | : Cisplatine, Bléomycine et Fluoro-uracile |
| IV | : Intraveineuse |
| IVD | : Intraveineuse directe |
| RLR | : Rechute Locorégional |



| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| RAPPELS | 3 |
| I. Rappel anatomique..... | 4 |
| 1. Situation topographique et rapports..... | 4 |
| 2. Vascularisation..... | 7 |
| 3. Innervation..... | 8 |
| 4. Drainage lymphatique..... | 9 |
| 5. Anatomie radiologique..... | 9 |
| 6. Anatomie endoscopique..... | 10 |
| II. Rappel anatomopathologique..... | 12 |
| 1. Carcinomes..... | 12 |
| 2. Lymphomes..... | 13 |
| 3. Autres tumeurs..... | 14 |
| 4. Modalités d'extension..... | 14 |
| PATIENTS ET METHODES | 16 |
| I. Patients..... | 17 |
| II. Méthodes..... | 17 |
| 1. Les critères d'inclusion..... | 17 |
| 2. Les critères d'exclusion..... | 17 |
| 3. Méthode de recueil des données..... | 17 |
| 4. Définition des variables analysées..... | 18 |
| 5. Analyse des données..... | 18 |
| RESULTATS | 19 |
| I. Profil épidémiologique..... | 20 |
| 1. La fréquence du cancer du cavum chez le sujet jeune | 20 |
| 2. L'origine des patients..... | 20 |
| 3. L'âge..... | 20 |
| 4. Le sexe..... | 21 |
| 5. Les antécédents..... | 21 |
| II. Données cliniques..... | 22 |
| 1. Délai de consultation..... | 22 |
| 2. Signes cliniques..... | 22 |
| III. Etude anatomopathologique..... | 24 |
| 1. Siège de la biopsie..... | 24 |
| 2. Type histologique..... | 24 |
| IV. Données paracliniques..... | 24 |
| V. Classification TNM (UICC 2002)..... | 25 |
| VI. Données thérapeutiques..... | 27 |

| | |
|---|----|
| 1. la chimiothérapie..... | 27 |
| 2. la radiothérapie..... | 28 |
| VII. Suivi des malades..... | 30 |
| DISCUSSION | 32 |
| I. Profil épidémiologique..... | 33 |
| 1. Fréquence des cancers du cavum et variation géographique | 33 |
| 2. Répartition selon l'âge..... | 34 |
| 3. Répartition selon le sexe..... | 35 |
| II. Etiopathogénie..... | 35 |
| 1. Facteurs environnementaux..... | 35 |
| 2. Facteurs génétiques..... | 37 |
| 3. Facteur viral..... | 38 |
| III. Examen clinique..... | 42 |
| IV. Etude anatomopathologique..... | 45 |
| V. Les examens paracliniques..... | 46 |
| 1. Examens radiologiques..... | 46 |
| 2. Etudes sérologiques anti EBV..... | 49 |
| 3. Bilan d'extension..... | 50 |
| 4. Bilan pré thérapeutique..... | 50 |
| VI. Classification..... | 50 |
| VIII. Facteurs pronostiques..... | 53 |
| 1. L'âge..... | 53 |
| 2. Le sexe..... | 53 |
| 3. Le type histologique..... | 53 |
| 4. L'extension tumorale..... | 54 |
| 5. L'extension ganglionnaire..... | 54 |
| 6. La sérologie du virus Epstein Barr..... | 54 |
| VII. Traitement..... | 54 |
| 1. But..... | 55 |
| 2. Moyens..... | 55 |
| 3. Indications..... | 63 |
| 4. Toxicité thérapeutique..... | 66 |
| 5. Evolution post thérapeutique..... | 69 |
| 6. Prise en charge et accompagnement psychologique..... | 72 |
| CONCLUSION | 73 |
| ANNEXES | 75 |
| RESUMES | 84 |
| BIBLIOGRAPHIE | 88 |



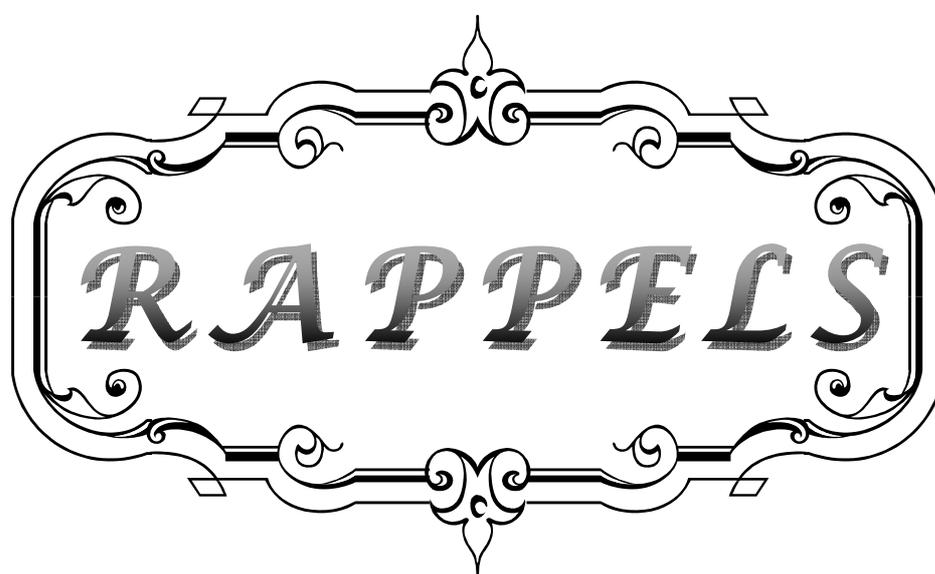
INTRODUCTION

Les carcinomes du nasopharynx (NPC) représentent une maladie rare avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisée par trois niveaux d'incidence [1, 2,3]. Cette maladie est endémique dans les régions où prédomine la forme histologique indifférenciée ou UCNT (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type*), tel que le sud-est asiatique et le sud de la Chine avec une incidence annuelle supérieure à 20 cas/100000 habitants/an [1]. Le bassin méditerranéen et le Maghreb représentent des zones d'incidence intermédiaire (< 10 cas/100 000 habitants/an) [2]. En Europe et aux États-Unis, le NPC est une maladie plus rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1 cas/100 000 habitants/an [3].

Le Maroc fait partie de la zone à risque intermédiaire avec une incidence de 3,7cas/100000 habitants et par an selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca.

Chez le sujet jeune de moins de 40 ans, le cancer du cavum est relativement fréquent dans notre pays et représente 31% des cancers du cavum [4]. Il est caractérisé par le diagnostic tardif souvent à un stade localement avancé, la fréquence des récurrences locorégionale et des rechutes métastatiques.

Le but de notre travail est d'étudier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du cancer du cavum chez le sujet jeune de moins de 40 ans.



I. Rappel anatomique [5, 6, 7,8]:

1. Situation topographique et rapports :

Le rhinopharynx appelé cavum ou nasopharynx est situé en arrière des choanes au contact de la base du crane, au dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales. C'est un organe impair et médian sous forme d'un cube. Les rapports anatomiques de cette cavité profondément située permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des lésions cancéreuses du cavum dite symptomatologie d'empreint. Il comporte six parois.

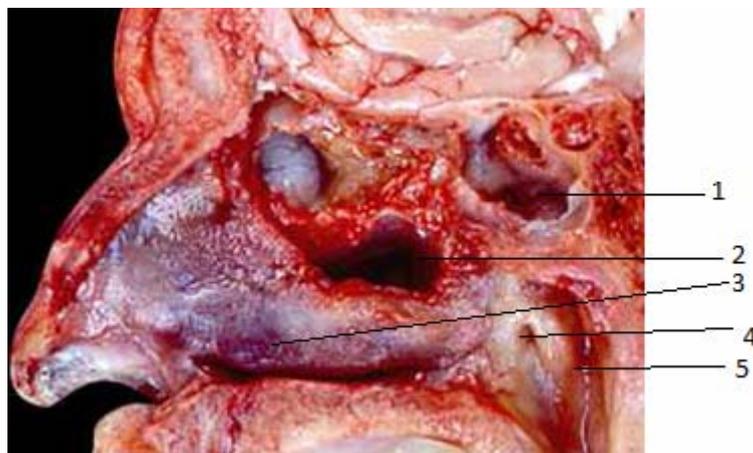


Figure 1 : Coupe anatomique sagittale de la face montrant les rapports anatomiques du cavum [8]

1-Sphénoïde

2-Sinus maxillaire

3-Cornet inférieur

4-Orifice tubaire

5-Cavum

1.1 Parois latérales

Les parois latérales du cavum sont musculo-aponévrotiques, elles le séparent des espaces para pharyngés rétrostyliens et préstyliens et leur contenu vasculaire et nerveux. La paroi latérale est en grande partie constituée par l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde et la trompe d'eustache.

Entre l'éminence tubaire ou pli salpingo-pharyngien et la paroi postérieure du nasopharynx se trouve une dépression profonde, c'est la fossette de Rosenmüller. Cette excavation a deux versants : l'un postérieur formé par la paroi postérieure du rhinopharynx, l'autre antérieure constituée par la paroi postéro interne saillante de la trompe d'Eustache fibro cartilagineuse.

1.2 La paroi antérieure

En avant le cavum communique directement avec les fosses nasales par les choanes séparées par la cloison médiane ou septum.

1.3 La paroi inférieure

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, presque verticale au repos, qui prolonge le plancher des cavités nasales.

En arrière du voile du palais, l'ostium intra pharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

1.4 La paroi postéro supérieure

Elle répond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito atloïdien antérieur. La partie supérieure ou toit du cavum répond au dessus au plancher du sinus sphénoïdal, il est incliné en bas et en arrière. La paroi postérieure repose sur l'aponévrose pré vertébrale et les deux premières vertèbres cervicales, elle se continue avec la paroi supérieure en décrivant une courbe concave en avant plus ou moins cintrée.

La paroi supérieure : présente un amas de follicules clos formant l'amygdale pharyngienne, celle-ci longue de 3cm, peut se prolonger en bas sur toute la hauteur de la paroi postérieure du rhinopharynx. Sa surface plissée est parcourue de bourrelets irréguliers séparés les uns des autres par des sillons : l'une médian antéro postérieure, les autres latéraux obliques en arrière et en dedans.

La paroi postérieure : sur la ligne médiane, elle est formée par la partie basilaire de l'occipital, situé juste en arrière du tubercule pharyngien et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngo-basilaire. Latéralement, elle est formé par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des recessus pharyngiens (ou

Fossettes de Rosenmuller

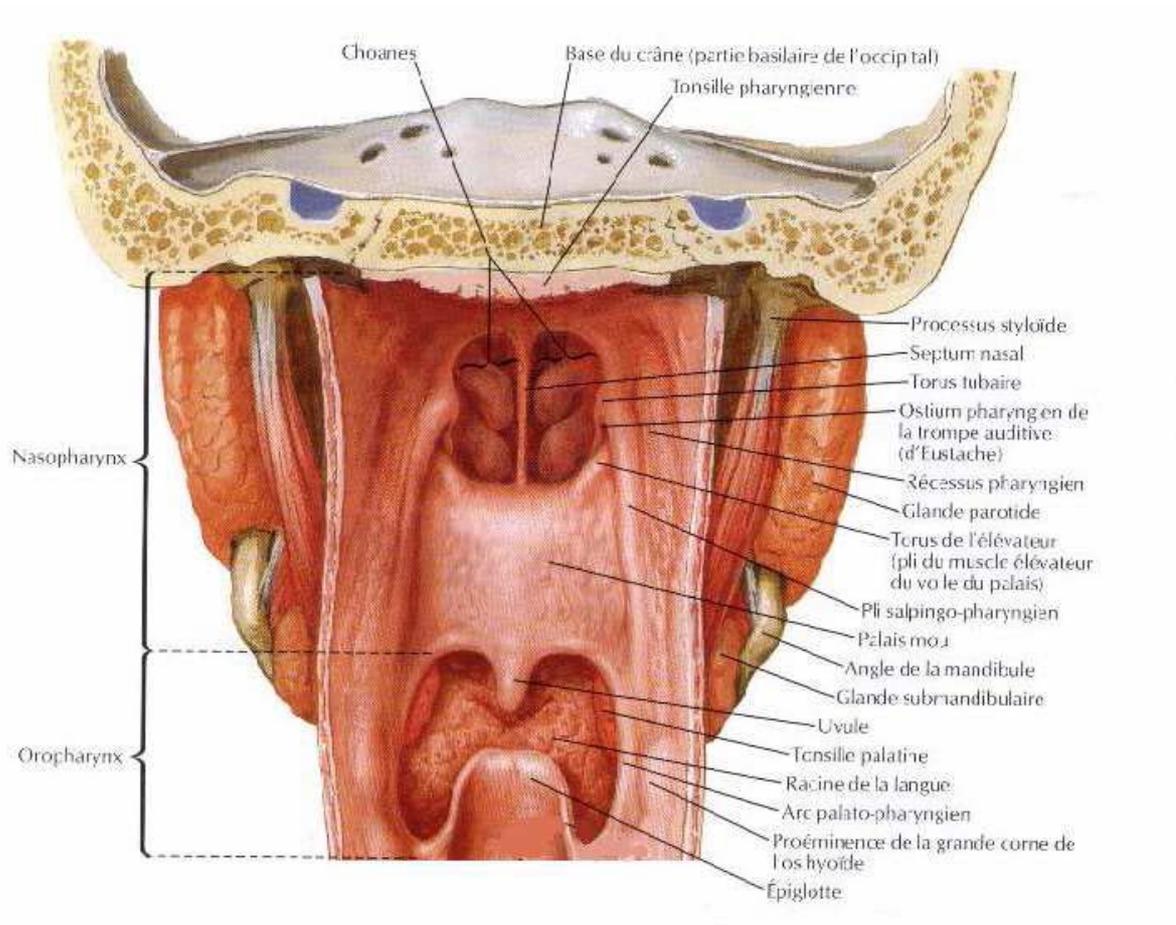


Figure 2: Vue postérieure du nasopharynx [7]

1.5 Rapports anatomiques du nasopharynx

Le nasopharynx répond au corps du sphénoïde et au sinus sphénoïdal en haut, en arrière à la fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus, latéralement en haut, à la trompe d'Eustache et à l'artère carotide interne dans la loge caverneuse, en bas à l'oropharynx et

surtout la loge amygdalienne ; en avant aux fosses nasales, les sinus maxillaires et l'orbite et l'ethmoïde en haut et en avant.

2. Vascularisation

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux, qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale [6].

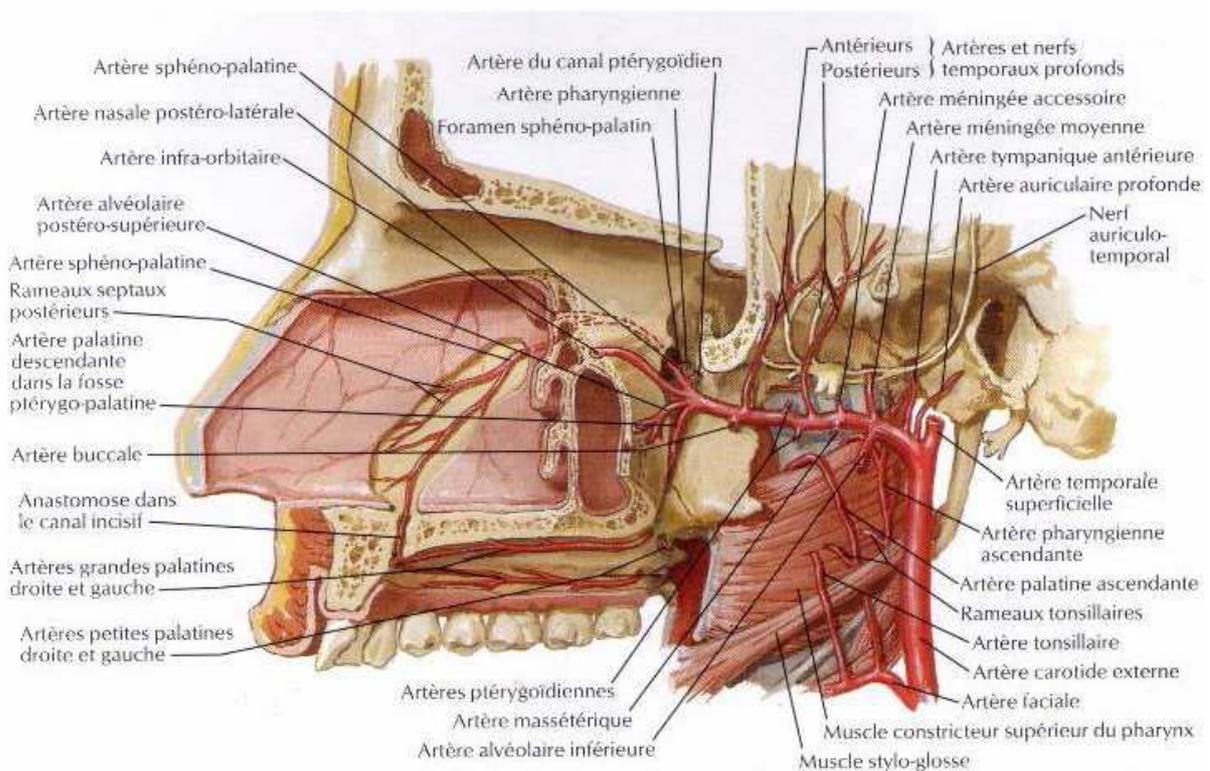


Figure 3 : vascularisation du nasopharynx [7]

3. Innervation

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX (nerf glosso-pharyngien), X (nerf vague) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire (V₂) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx [6].

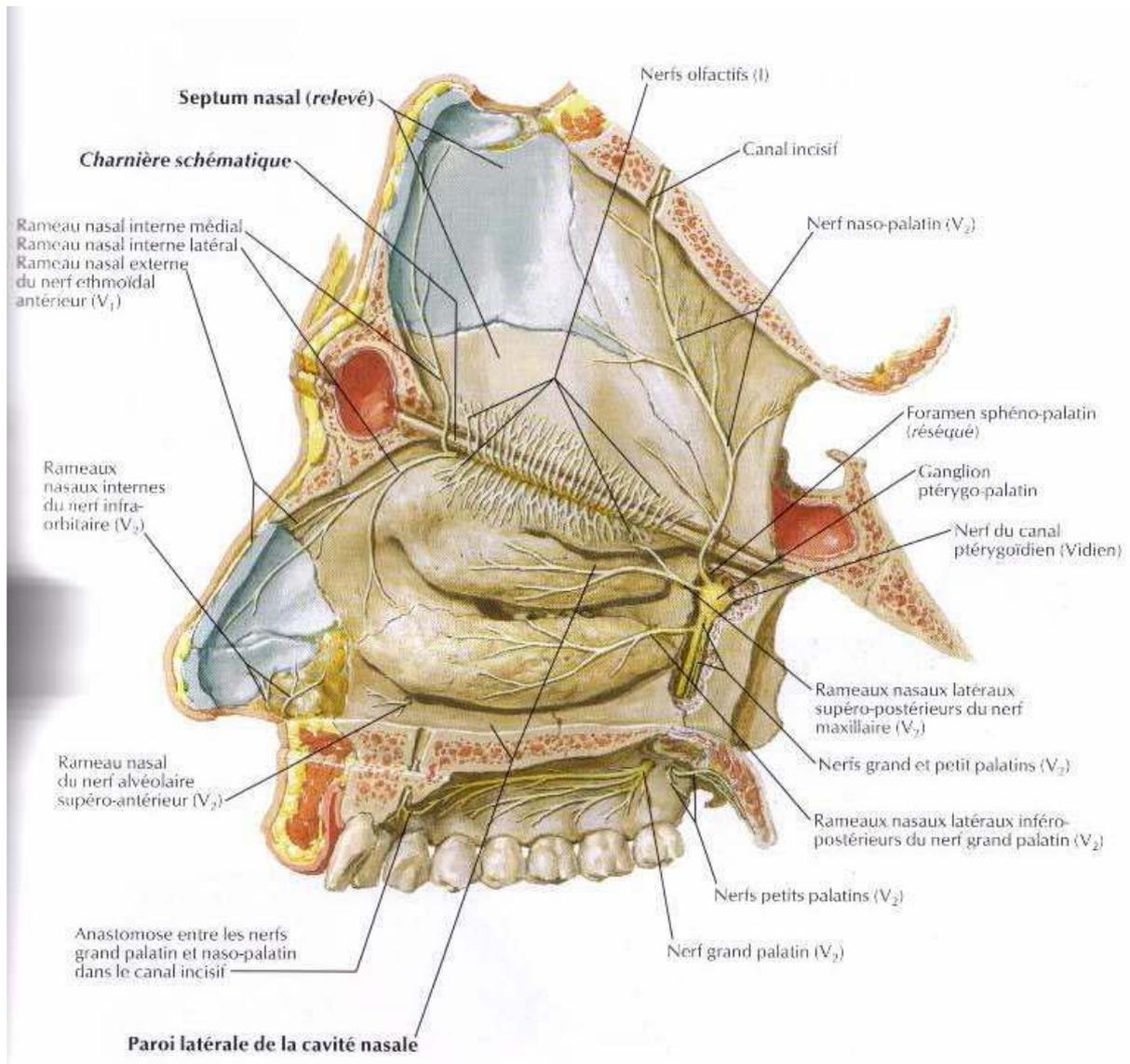


Figure 4 : Innervation du nasopharynx [7]

4. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75 à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum [6]. Vue la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales.

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec, en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs de nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.

5. Anatomie radiologique

Les progrès de l'imagerie moderne et notamment l'IRM ont permis de retrouver les schémas d'anatomie descriptive classiques et de mieux étudier l'histoire naturelle de ce cancer

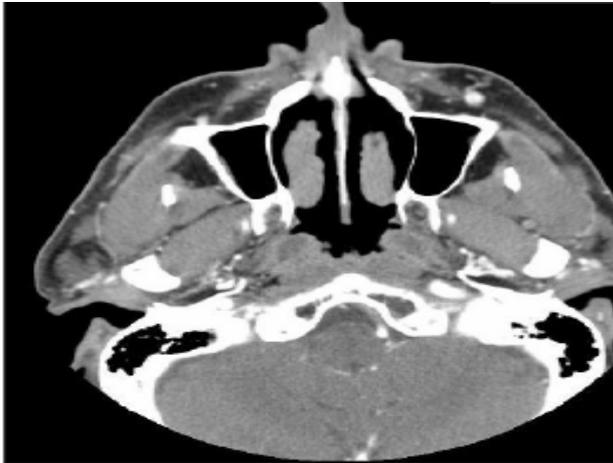


Figure 5



Figure 6

Figure 5 et 6 : Scannographies en coupes axiale et sagittale montrant l'aspect anatomopathologique anormal du nasopharynx.

6. Anatomie endoscopique

L'examen endoscopique des fosses nasales est un geste de consultation quotidienne, le nasofibroscope est introduit dans la fosse nasale du patient, nous permet d'explorer la partie basse de la fosse nasale à droite le septum puis le bord inférieur du cornet inférieur d'avant en arrière pour arriver au nasopharynx. Il permet d'étudier, la muqueuse des différentes parois du nasopharynx et aussi la trompe d'Eustache et l'éventuelle extension endoluminale de cette tumeur.



Figure 7 : Endoscopie nasale montrant les rapports antérieurs du cavum



Figure 8 : Progression de l'endoscope jusqu'au nasopharynx

II. Rappels anatomopathologie

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisant ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place des follicules lymphoïdes abondants.

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils envahissent la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). En macroscopie c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques ; les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs [9].

1. Carcinomes

Les carcinomes non glandulaires représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum qu'on dénomme aussi NPC. L'ancienne classification utilisée est celle de l'OMS (1991), reconnaît 3 types histologiques [10, 11].

- Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (type I), comparable à celui retrouvée dans les autres localisations des VADS. Ce type histologique représente 30 à 40% des NPC survenant dans les zones de faible incidence de la maladie, tandis que son incidence est extrêmement réduite dans les zones d'endémie.
- Carcinome épidermoïde non kératinisant (type II) (15 à 20% des cas)
- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) (type III), lié à des facteurs génétiques et à l'infection par l'EBV (Epstein-Barr virus) [12, 13,14]. L'aspect histologique est particulier, caractérisé par la présence de grandes cellules tumorales aux limites indistinctes, pourvues de noyaux de grande taille, clairs renfermant de gros nucléoles associées à des lymphocytes abondants [9].

Cette forme histologique est la plus fréquemment, retrouvée dans la majorité des études qui rapportent une fréquence variant entre 64% et 99% [9, 12,1] selon les zones à bas ou à haut risque.

Ces caractères histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Parfois, des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs maligne ou lymphomes justifiant l'intérêt des techniques immunohistochimiques et de la sérologie EBV qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux et surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques [1,12].

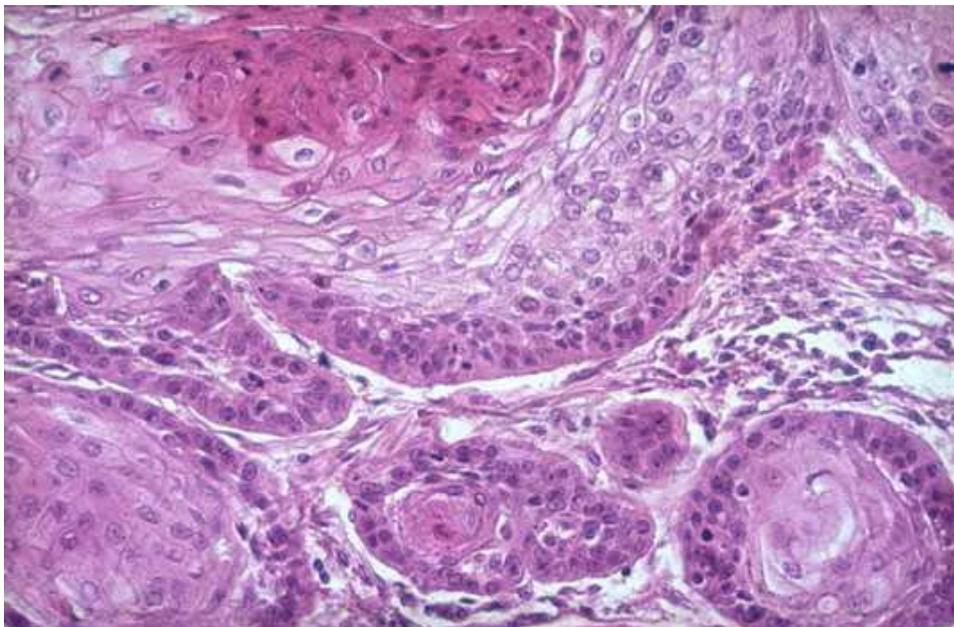


Figure 9 : carcinome épidermoïde bien différencié [8]

2. Lymphomes

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à 15%) [9]. Il s'agit souvent d'un lymphome nasosinusal, et nasopharyngien, en règle d'architecture diffuse et le plus souvent constitué de grandes cellules, souvent immunoblastiques, de haute malignité.

Le lymphome T angiocentrique, principalement responsable de lésions nécrosantes nasosinusal, peut intéresser le rhinopharynx sous forme d'une muqueuse épaisse et ulcérée. Les biopsies doivent être profondes pour être contributives. Certains lymphomes T s'accompagnent d'une hyperplasie malpighienne importante pseudotumorale.

3. Autres tumeurs

Le rhabdomyosarcome du cavum est une tumeur à différenciation musculaire striée, fréquent chez l'enfant (2^{ème} localisation après l'orbite).

Les adénocarcinomes et leurs variantes, ainsi que toutes les tumeurs développées à partir du tissu osseux ou de soutien peuvent se voir au niveau du cavum, mais sont très rare, voire exceptionnelles chez l'adulte [9].

4. Modalités d'extension

Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intramuqueux, le long des fibres musculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire [15].

Ils se développent à travers les zones de moindre résistance et envahissent des structures plus résistantes : cartilage tubaire et le fascia pharyngobasilaire.

L'extension est multidirectionnelle : en avant elle se fait vers les fosses nasales, l'étage antérieure (apophyse ptérygoïde, partie postérieure, du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales , partie postérieure de l'orbite) ; latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacousie) ; l'espace parapharyngé, le muscle ptérygoïde (entraînent un trismus), l'espace rétrostylien (atteinte du IX,X,XI,XII), l'espace préstylien et sous parotidien, en haut vers la base du crâne, notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne ; en bas vers

l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaire et carotidien, en arrière vers l'espace rétro pharyngé, l'espace prévertébral et le clivus[15].

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans le carcinome indifférencié (80 à 90% cas) et sont souvent bilatérales. Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment envahis. Le carcinome épidermoïde kératinisant est moins souvent métastatique, mais il a tendance à récidiver localement.

L'incidence des métastases est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des VADS. La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extracervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine...) [16].

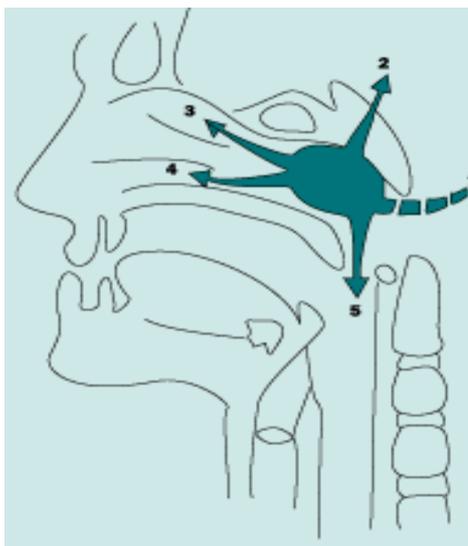


Figure 10

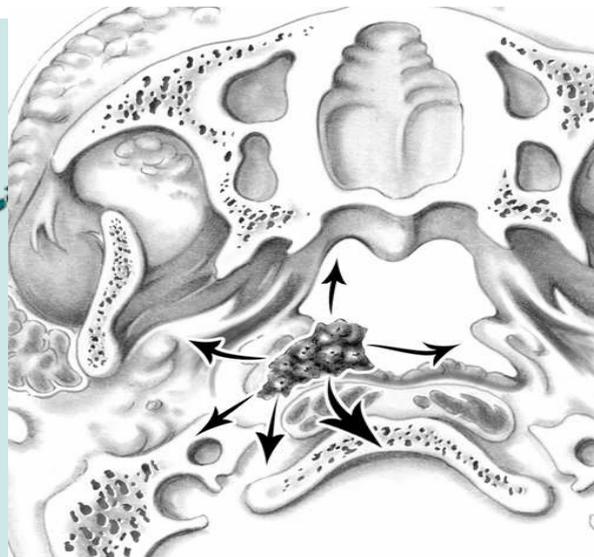


Figure 11

Modalités d'extension des cancers du cavum [8]

- | | |
|--------------------|-------------------|
| 1- Oreille moyenne | 4- Fosses nasales |
| 2- Base du crâne | 5- Oropharynx |



PATIENTS & METHODES

I. Patients:

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les patients jeunes atteints du cancer du cavum et dont l'âge est inférieur ou égal à 40 ans et traités au sein du service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed IV Marrakech, sur une période de 6 ans qui s'étale de janvier 2003 à décembre 2008.

II. Méthodes :

Le travail réalisé a concerné les patients porteurs d'un cancer du cavum suivis au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

1. Les critères d'inclusion

- Age \leq 40 ans
- Cancer du cavum confirmé histologiquement

2. Les critères d'exclusion

- les patients d'âge supérieur de 40 ans.
- les patients atteints de cancer du cavum dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable.
- les patients sans preuve histologique.

3. Méthode de recueil des données

Les patients ont été recensés à partir des données des registres de consultation et d'hospitalisation du service d'oncologie-radiothérapie.

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des dossiers d'hospitalisation
- Des comptes rendu d'anatomopathologie
- Des données de l'imagerie
- Des fiches de protocoles thérapeutiques et de suivi

4. Définition des variables analysées

L'étude a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1) qui renseigne sur :

- * Les données épidémio-cliniques : L'âge, le sexe ; les ATCD personnels et familiaux ; les données cliniques.
- * Le diagnostic positif : Les données anatomopathologiques.
- * Le bilan d'extension et classification : Les examens paracliniques.
- * Le stratégie thérapeutique.
- * Les aspects évolutifs et le pronostic.

5. Analyse des données

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 1.



RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. La Fréquence du cancer du cavum chez le sujet jeune:

Durant la période de notre étude de janvier 2003 à Décembre 2008, 152 malades ont été hospitalisés dans notre service pour cancer du cavum, dont 45 malades avaient un âge inférieur et ou égal à 40 ans soit 29,6%.

La fréquence annuelle des nouveau cas de cancer du cavum chez le sujet jeune traités dans le service reste très variable d'une année à l'autre avec un maximum de cas retrouvé en 2003 (12 cas) (tableau 1)

Tableau 1: Répartition des malades selon l'année de recrutement

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|
| Nombre des cas | 12 | 5 | 4 | 10 | 10 | 4 |

2. L'origine des patientes

L'origine urbaine a été retrouvée dans 55,55% des cas.

3. L'âge

Pour l'ensemble de nos patients, l'âge était compris entre 9 et 40 ans, avec une moyenne d'âge de 24,5 ans.

La répartition des patients en fonction de l'âge a montré un pic de fréquence entre 30 et 40.

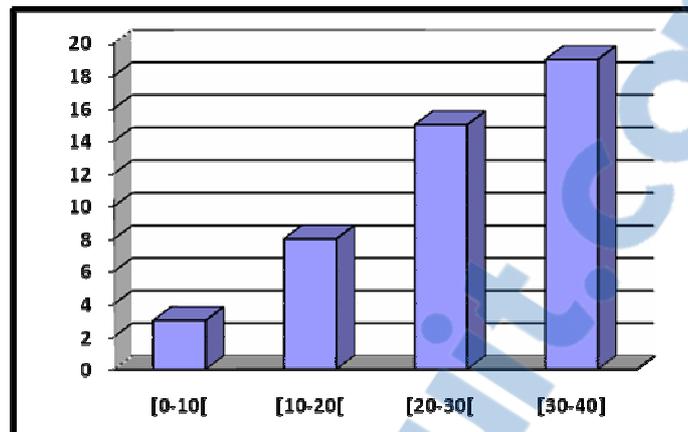


Figure 12: Répartition des patients par tranche d'âge.

4. Sexe

La répartition des patients en fonction du sexe a objectivé une légère prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,95.

Tableau 2: Répartition des malades selon le sexe

| Sexe | Nombre des cas | pourcentage |
|-------|----------------|-------------|
| Homme | 22 | 48,89% |
| Femme | 23 | 51,11% |

5. Antécédents :

Dans notre étude 58,3% des malades étaient sans profession, 18% étaient des ouvriers agricoles, 13% des élèves, 8,7% des artisans ou commerçants et 2 % des fonctionnaires 30 ,4% d'entre eux ont eu des antécédents personnels de tabagisme, et d'alcoolisme dans 6% des cas. 34 ,7% ont eu des antécédents d'infection ORL à répétition et 4,3% ont eu des antécédents de végétations adénoïdes.

II. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Le délai de consultation chez nos patients variant entre 2 et 36 mois, avec un délai moyen de consultation de 8 mois, faisant que le diagnostic soit souvent tardif, puisque 55,57% de nos malades n'ont consulté après 6 mois (Tableau 3).

Tableau 3: Répartition des patients selon le délai de consultation.

| Durée | Nombre des cas | Pourcentage |
|-------------|----------------|-------------|
| ≤3mois | 4 | 8,88% |
| 3-6mois | 14 | 31,11% |
| ≥6mois | 25 | 55,57% |
| Non précisé | 2 | 4,44% |

2. Signes cliniques

Les différentes circonstances de découverte sont notées dans le tableau 4. on remarque que l'adénopathie cervicale est de loin la plus fréquemment observée, au moment du diagnostic, 86,66 % des patients ont consulté pour des adénopathies cervicales, parmi lesquelles près de 22,22 % mesuraient plus de 6 cm de diamètre.

Tableau 4: Signes révélateurs du carcinome du nasopharynx chez le sujet jeune

| Syndromes | Signes cliniques | Nombre de malades | Pourcentage |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-------------|
| Adénopathie cervicale | Unilatérale | 16 | 35,55% |
| | Bilatérale | 23 | 51,11% |
| Total | | 39 | 86,66% |
| Syndrome otologique | Hypoacousie | 21 | 46,66% |
| | Acouphènes | 10 | 22,22% |
| | Otalgie+plénitude | 23 | 51,11% |
| Total du syndrome otologique | | 35 | 77,77% |
| Syndrome rhinologique | Obstruction nasale | 19 | 42,22% |
| | Rhinorrhée | 3 | 6,66% |
| | Rhinolalie | 2 | 4,44% |
| | Douleur nasal | 3 | 6,66% |
| | Epistaxis | 21 | 46,66% |
| Total du syndrome rhinologique | | 34 | 75,55% |
| Syndrome neurologique | Céphalées | 19 | 42,22% |
| | Diplopie | 5 | 11,11% |
| | Cécité | 2 | 4,44% |
| | Trismus | 3 | 6,66% |
| | Dysphonie | 4 | 8,88% |
| | Dysphagie | 1 | 2,22% |
| | Névralgie faciales | 3 | 6,66% |
| Total du syndrome neurologique | | 28 | 62,22% |

L'atteinte des nerfs crâniens résultant de l'extension du processus tumoral à la base du crâne et s'exprimant par des névralgies et des paralysies, mérite une attention particulière dans notre étude, elle a été retrouvée dans 62,2 % des cas. On a noté 19 cas de céphalées rebelles au traitement symptomatique et 5 cas de diplopie.

III. Etude anatomopathologiques :

1. Siège de la biopsie

La biopsie du cavum a été réalisée chez tous nos malades, par contre la biopsie ganglionnaire n'a été faite chez aucun de nos malades.

2. Type histologique

Dans tous les cas, il s'agissait d'un carcinome. Selon la différenciation le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) a été le plus souvent retrouvé avec 33 cas soit 73,33%.

Tableau 5: Répartition des patients selon la différenciation histologique de la tumeur.

| | Nombre des cas | Pourcentage |
|----------------------------|----------------|-------------|
| UCNT | 33 | 73,33% |
| Carcinome peu différencié | 5 | 11,11% |
| Carcinome bien différencié | 7 | 15,56% |

IV. Données paracliniques :

Une fois le diagnostic de cancer confirmé, un bilan d'extension a été réalisé pour étudier l'extension locorégionale et à distance de ce cancer.

Un scanner de cavum, a été pratiqué chez tous nos malades, il a permis de préciser l'extension de la tumeur, d'évaluer l'atteinte ganglionnaire cervicale. La lésion intéressait les différentes parois, surtout les parois supérieures dans 26% des cas et postéro latérale dans 20%.

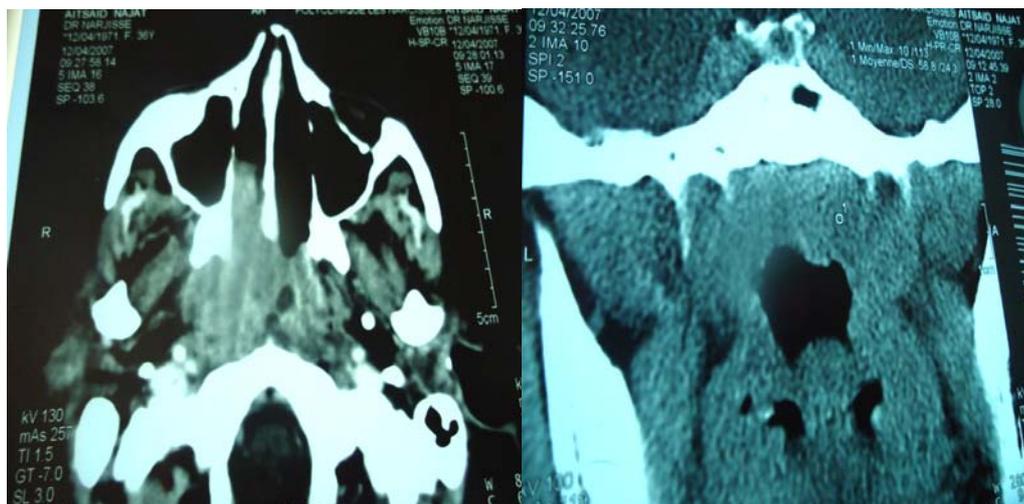


Figure 13: Coupe tomodensitométrique axiale et coronale d'un homme âgé de 37 ans avec cancer du cavum classé T4N3 montrant un processus lésionnel intéressant les parois postéro-latérale droite et supérieure du cavum, s'étendant en avant au niveau de la fosse nasale droit, et de la cohane qui est comblée, latéralement les espaces parapharyngés sont libres.

Une radiographie du thorax a été réalisée chez tous nos malades, elle a retrouvé des métastases pulmonaires dans un cas.

L'échographie abdominale a été pratiquée chez tous nos malades, et était normale dans tous les cas.

La scintigraphie osseuse n'a été faite chez aucun de nos malades vu le non disponibilité à Marrakech et à défaut des moyens.

V. Classification TNM (UICC 2002) :

Nous avons appliqué la classification TNM 2002 de l'Union internationale de Lutte contre le cancer (annexe 2).

Ainsi, la tumeur a été classée T1 dans 1 cas (2,20%), T2 dans 6 cas (13,30%), T3 dans 10 cas (22,24%), et dans 28 cas (62,26%) la tumeur a été classée T4.

Parmi les 45 patients de notre série, 4 malades n'avaient pas d'adénopathies palpables soit 8,89%, 4 malades étaient classés N1 soit 8,89%, 24 malades étaient classés N2 et 13 malades étaient classés N3 soit 28,89% ;

Tableau 6 : Répartition des malades selon la classification TN (UICC 2002)

| | T1 | T2a | T2b | T3 | T4 | Total |
|--------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| N0 | – | 1 | – | 2 | 1 | 4 |
| N1 | – | – | 1 | 1 | 2 | 4 |
| N2 | 1 | – | 2 | 2 | 19 | 24 |
| N3a | – | – | 1 | 3 | 1 | 5 |
| N3b | – | – | 1 | 2 | 5* | 8 |
| Total | 1 | 1 | 5 | 10 | 28 | 45 |

(*) Un patient présentait des métastases pulmonaires au moment du diagnostic.

VI. Données thérapeutiques :

Deux malades étaient perdus de vue avant le début du traitement soit 4,44%.

1. la chimiothérapie :

Deux patients ont reçu une chimiothérapie palliative contenant de sels de platine, un était atteint de cancer d'emblé métastatique (2,22%) et l'autre était atteint d'une tumeur très localement évoluée. Par ailleurs, 41 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante (91,11%).

1.1 Protocoles de la chimiothérapie

Les sels de platine ont été utilisés de façon constante quel que soit le protocole. Ils ont été associés à d'autres drogues soit en bi-thérapie ou en tri-thérapie. Les malades ont bénéficié de 3 cures de chimiothérapie à 21 jours d'intervalle.

Trois protocoles ont été utilisés, dans près de 43,91%(18 malades) des cas, le protocole appliqué associait l'Epirucine, la Bléomycine et le Cisplatine(BEC), alors que le bras Cyclophosphamide et cisplatine(E+C) a été utilisé chez 26,83% des cas (11malades), les 12 (29,26%) malades restant ont bénéficié du protocole, Cisplatine+Doxorubicine (C+A).

Tableau 7 : Distribution des cas en fonction des protocoles chimiothérapiques

| Protocole | Nombre de malade |
|-----------|------------------|
| BEC | 18 |
| E+C | 11 |
| C+A | 12 |

1.2 Complications de la chimiothérapie :

La chimiothérapie a été généralement bien tolérée. Nous avons noté des complications digestives à type de vomissements grade 1 à 2 chez tous les patients ; 6 cas de toxicité pulmonaire liée à la bléomycine et 13% des patients ont présenté une alopecie, aucun cas de toxicité hématologique grade 4 ou de toxicité rénale n'a été observé.

1.3. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante selon l'OMS a été évaluée sur l'examen ganglionnaire. Il a été ainsi retenu :

- Rémission complète quand il y avait disparition totale de l'adénopathie.
- Rémission partielle quand la rémission était de plus de 50% du volume initial.
- Stabilisation si la réduction ne dépassait guère 50% du volume initial.
- Progression si l'adénopathie augmentait de taille.

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a été évaluée aussi par la cavoscopie. Quant à la tomodensitométrie de contrôle elle n'a été réalisée que pour certains patients et ceci à défaut des moyens de la majorité de nos malades. 8 patients étaient en réponse complète (17,78%), 18 étaient en réponse partielle (44,45%), 14 avaient une maladie stable (35,55%) et un patient était en échec thérapeutique, ce dernier est décédé par progression de la maladie après 15 mois.

Tableau 8 : Evaluation clinique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

| L évaluation clinique | Nombre de cas | Pourcentage |
|-----------------------|---------------|-------------|
| Rémission complète | 8 | 17,78% |
| Rémission partielle | 18 | 44,45% |
| Stabilisation | 14 | 35,55% |
| Echec thérapeutique | 1 | 2,22% |
| Total | 41 | 100% |

2. la radiothérapie :

Le traitement locorégional a été assuré par la radiothérapie externe délivrée soit par accélérateur linéaire de 4 à 6 Mv ou pour un Cobalt 60. Les patients ont bénéficié soit d'une radiothérapie conformationnelle ou conventionnelle par deux champs latéraux opposés, dont les limites sont précisées à l'aide de l'imagerie (TDM) selon l'extension tumorale en antérieur, supérieur, inférieur et postérieur. Et un champ antérieur pour irradier les aires ganglionnaires cervico-sus claviculaires.

Tous les patients évaluable ont bénéficié d'une radiothérapie, sauf deux patients ; un était atteint de cancer d'emblé métastatique (2,2%) et l'autre était atteint d'une tumeur très localement évolué.

La dose administrée était de 65 à 70 Gy sur le cavum et 50 à 65 Gy sur les ganglions à raison de 2 Gy par séances, 5 séances par semaine

La réponse à la radiothérapie a été jugée au 6^{ème} mois post radiothérapie, après la pratique d'une TDM du cavum, la rémission complète n'a pu être évaluée avec certitude, car certains patients présentaient un épaissement d'une des parois du nasopharynx et on n'a pas pu déterminer s'il s'agit d'une réponse partielle ou d'une fibrose.

Tableau 9 : Répartition des cas selon l'évolution

| L'évolution | Nombre de cas | Pourcentage |
|---------------------|---------------|-------------|
| Rémission complète | 23 | 56,10% |
| Rémission partielle | 9 | 21,90% |
| Décès | 1 | 2,49% |
| Perdus de vue | 8 | 19,51% |
| Total | 41 | 100% |

La toxicité aiguë de la radiothérapie était faite de radiomucite chez 22 malades, et radiodermite chez 18 patients, les séquelles tardives étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie chez 35 malades soit 77,77% des cas, l'hypoacousie retrouvée chez 3 malades et le trismus noté chez 2 malades.

VIII. Suivi des malades :

Après un délai moyen de 27 mois, l'évolution a été marquée par la rémission complète dans 51,12% des cas, mais 13,33% des tumeurs ont récidivés localement et 22,23% ont rechutés à distance.

Tableau 10 : Répartition des cas selon l'évolution après un recul moyen de 27 mois

| L'évolution | Nombre de cas | Pourcentage |
|------------------------|---------------|-------------|
| Rémission complète | 20 | 44,45% |
| Récidive locorégionale | 6 | 13,33% |
| Métastases secondaires | 10 | 22,23% |
| Perdus de vue | 8 | 17,77% |
| Décès | 1 | 2,22% |
| Total | 45 | 100% |

Le délai moyen de survenue des récurrences loco-régionales a été de 32 mois (4 - 60), en ce qui concerne l'âge et le sexe, on retrouve 66 % des femmes et 33,33% des hommes avec un âge moyen de 24,5 ans, on note aussi que tous nos malades ont bénéficié de traitement à base de chimiothérapie.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients qui ont présenté une récurrence.

Tableau 11 : Description des critères cliniques et thérapeutiques des cas présentant une récurrence

| Site de récurrence | Age moyen | Sexe | Type histologique | Traitement initial | Total |
|--------------------|-----------|----------|--|--------------------|-------|
| cavum | 40 | F | Carcinome peu différenciés | CMT | 1 |
| Ganglionnaires | 29 | 3F 1M | 3 Carcinome peu différenciés 1 UCNT | CMT | 4 |
| Ganglions et cavum | 9 | M | UCNT | CMT | 1 |

Les localisations secondaires sont survenues après un délai moyen de 22 mois (8-36), elles intéressaient l'os dans 15,55% (7 cas) des cas .les métastases hépatiques ont été signalées chez 2 malades et un malade a présenté des métastases cérébrales. Tous les malades ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative, et 4 parmi eux ont eu une radiothérapie palliative osseuse et cérébrale.

Rapport-Gratuit.com



DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence des cancers du cavum et variations géographiques :

Les tumeurs du cavum restent responsables d'un taux de mortalité élevé dans plusieurs régions du monde avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisée par trois niveaux d'incidence [1, 2, 3] (image 14) :

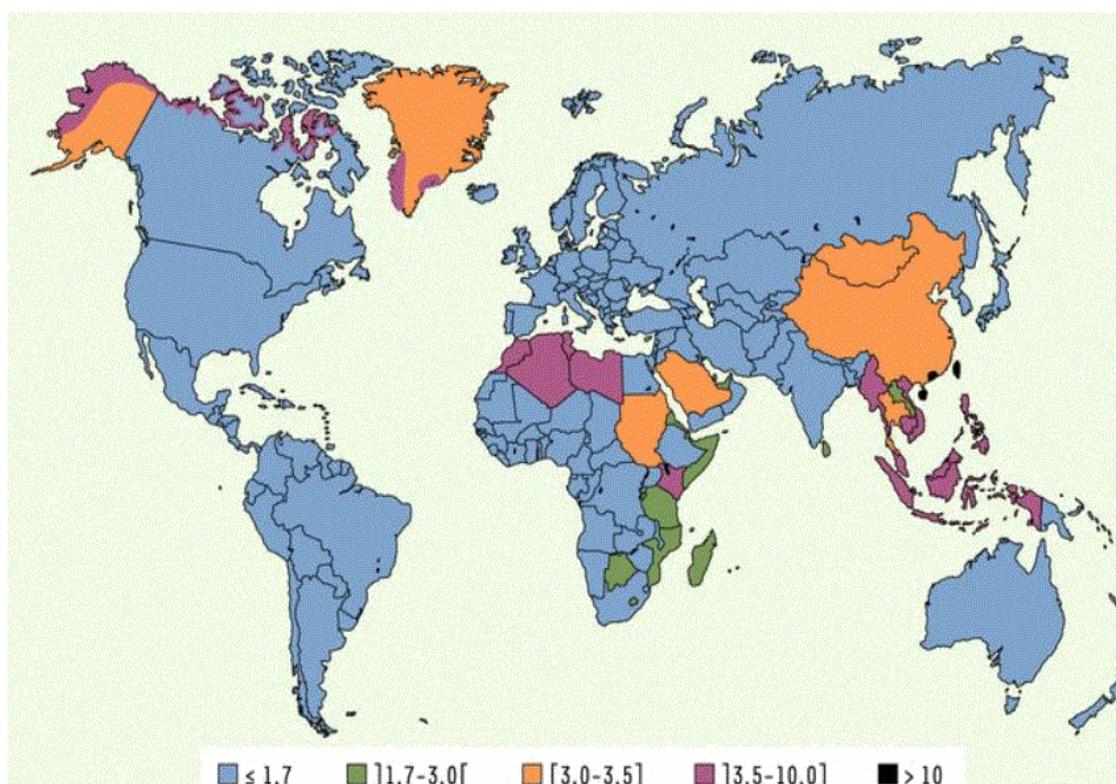


Figure 15 : Carte de distribution de niveau d'incidence (pour 100000) du NPC dans le monde.

1-1 Les pays à haut risque :

Définis par les régions fortement endémiques, avec 15 à 30 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants, ils sont représentés par l'Alaska et le Groenland ainsi que les provinces du sud de la Chine et les pays du Sud-Est asiatique [1]

1-2 Les zones à risque intermédiaire :

Les zones à risque intermédiaire, avec des taux d'incidence qui varient entre 1,5 et 9 cas pour 100 000 habitants/an, sont représentées par le Moyen-Orient, le pourtour méditerranéen, notamment les pays du Maghreb [17]

1-3 Les zones à bas risque :

En Europe et aux Etats-Unis, le NPC est une maladie plus rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1/100000 habitants/an [3].

2. Répartition selon l'âge :

Depuis 2003 jusqu'à 2008 soit une période de 6 ans, 152 malades ont été hospitalisés dans notre service pour cancer du cavum, dont 45 malades avaient un âge inférieur et ou égale à 40 ans soit 29,6%. L'âge moyen de nos malades était de 24,5 ans.

L'âge moyen de survenue du cancer du cavum au Maroc, d'après une étude épidémiologique menée par Arfaoui est de $46,6 \pm 14,82$ ans avec 31% des patients âgés de moins de 40 ans [4].

Ces chiffres contrastent de manière frappante avec les séries des régions endémiques où la fréquence du cancer du cavum chez le sujet jeune ne représente que 1 à 2% [18] alors que dans les pays du Maghreb les cancers du cavum chez le sujet jeune sont particulièrement élevés avec 20% de cancers naso-pharyngés diagnostiqués avant 25 ans en Tunisie et également 20% des cas diagnostiqués avant 20 ans en Algérie [19]. Cette incidence élevée dans les pays du Maghreb pourrait être expliquée selon Corbex et al [20] par la consanguinité qui représente 15 à 30% de tous les mariages, favorisant l'homozygotie génétique et ainsi une plus grande susceptibilité récessive.

3. Répartition selon le sexe :

Dans la majorité des séries mondiales le cancer du cavum est plus fréquent chez les sujets de sexe masculin [21, 22,23]. Cependant cette prédominance masculine s'atténue nettement chez les patients de moins de 25 ans. Cette notion est retrouvée dans les travaux de DEUTSCH [24] et SINGH [25]. Dans notre série, on note une très légère prédominance féminine avec un sexe-ratio de 0,95. (Tableau 11).

Tableau 12: Répartition du cancer du cavum chez le sujet jeune selon le sexe-ratio :

| Auteurs | Pays (année) | Nb | Sex-ratio |
|-----------------|-----------------|----|-----------|
| Ingersoll [26] | USA(1990) | 57 | 2,1 |
| Zubizarita [27] | Argentine(2000) | 16 | 4,1 |
| Huang [28] | Chine(1990) | 53 | 2,3 |
| Frikha M [29] | Tunisie(2010) | 74 | 1,17 |
| Varan A [30] | Turkey(2009) | 10 | 1,5 |
| Sahraoui [31] | Maroc(1999) | 65 | 2,1 |

II. Étiopathogénie :

L'étiopathogénie du cancer du cavum chez le sujet jeune reste similaire à celle de l'adulte, elle est multifactorielle et non encore élucidée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux dans la survenue de ce cancer.

1. Facteurs environnementaux :

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des carcinomes du nasopharynx a suscité de multiples travaux qui tendent à montrer le rôle déterminant de certaines habitudes culinaires traditionnelles [32, 33,34].

Une série d'études cas témoin a, en particulier montré que la consommation dès le jeune âge des produits salés et fumés, constituerait une cause importante d'UCNT dans la population chinoise [12, 33,34] En effet , les nitrosamines volatiles, carcinogènes présents dans ces aliments, ont été impliqués dans le développement du cancer nasopharyngé. L'exposition, très tôt dans l'enfance, à ces carcinogène alimentaires semble constituer un facteur aggravant [33]. D'autres substances présentes dans la cuisine traditionnelle chinoise (soja salé, légumes salés en conserve et légumes verts salés à la moutarde) et dans certaines préparations médicinales (infusions, tisanes) seraient des activateurs de l'EBV [34]. D'autres facteurs tels que la vitamine E ou la consommation de légumes verts pourraient avoir un effet protecteur contre la survenue du NPC [12,33].

En Afrique du nord sont incriminés certains types de condiments, certaines préparations de viande salée et graisses conservées à température ambiante [12,32].

Dans notre étude, nous avons retenu quelques facteurs susceptibles d'être liés à l'apparition du NPC dont la consommation de Smen (beurre fermenté), de Khlie(viande séchée, salée, cuite et conservée dans la graisse bovine fondue), de saumures de harr ou piquant sous toute ses formes :poivre, hrissa (mélange d'huile d'olive, de sels de piment rouge et de carvi), et le piment fort, sans pour autant pouvoir se prononcer sur leur signification statistique.

Le tabagisme constituerait un facteur de risque de survenue du NPC, mis en évidence dans les populations à très faible incidence de la maladie ainsi que dans des populations à haut risque [35]. Certains auteurs ont essayé de montrer une corrélation entre le cancer du cavum, la consommation d'alcool et l'exposition au formaldéhyde, mais sans succès. Dans notre étude la consommation alcoolotabagique à été contrastée chez 14 malades, soit 30% de la population étudiée.

2. Facteurs génétiques :

Le phénotype malin des cellules épithéliales de NPC résulte de l'association d'un certain nombre d'altérations du génome cellulaire et de la présence d'éléments viraux [36].

Des études cas témoin sur les classes I et II du complexe majeur d'histocompatibilité ont rapporté divers marqueurs de susceptibilité pour ce cancer [37, 38,39]. La présence de certains allèles HLA a été significativement associée à une augmentation du risque de survenue des NPC (tableau 12)

Tableau 13 : HLA et carcinome du nasopharynx

| Séries | Allèles HLA positifs | Allèles HLA négatifs |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Dardari (Maroc) [37] | A10, B18, B13 | A9 |
| Goldsmi (Chine) [38] | A2, B14, B16 | A11, B13, B22 |
| Burt (USA) [39] | B5 | A2, A4 |

Cependant, ces associations entre les allèles du système HLA avec les carcinomes nasopharyngés diffèrent selon les ethnies. A titre d'exemple, l'allèle HLA-A2 Supposé comme allèle protecteur pour les caucasiens [39], est plus fréquent chez les malades chinois atteints de cancer du cavum. L'allèle HLA-B13 associé au carcinome du nasopharynx chez les tunisiens, est un facteur protecteur pour ce cancer dans la population chinoise [38]. Au Maroc, Dardari a démontré également que l'allèle HLA-B13 est associé au cancer du cavum, tout comme les allèles HLA-A10 et -B18. Il suggère, par contre, que l'allèle HLA-A9 est un allèle protecteur contre ce cancer [37]. Il montre aussi que d'après la distribution d'âge, l'association entre NPC et HLA B18 et A10 a été notée surtout chez le sujet adulte tandis que la fréquence des HLA B13 et A19 était plus élevée chez les jeunes. Cette même association a été retrouvée chez les jeunes Chinois.

Selon des différentes séries Le profil A2Bw46 semble être impliqué à un risque relatif de 2,3 chez les sujets de plus de 30 ans [40, 41], et le profil Aw19B17 à un risque relatif de 6,3 chez les moins de 30 ans [40].

Par ailleurs, les études sur des mutations génétiques hors le système HLA sont d'un grand intérêt. Les anomalies génétiques les plus fréquentes concernent le gène P16 [42], situé au niveau du bras court du chromosome 9, les altérations génétiques récurrentes touchent les chromosomes 3p, 13q, 1p, 5q, 11q, 14q [43]. La fréquence du gène p53 est faible dans le cancer du cavum, contrairement à ce qui se passe pour la plupart des tumeurs épithéliales chez l'homme [42]. En dépit de l'absence de mutation, la p53 est souvent accumulé dans les biopsies du cancer du nasopharynx du sujet de la cinquantaine mais rarement chez le sujet de moins de 30 ans [42]

Des études récentes [44,45] ont montré dans des cas familiaux de NPC que les marqueurs D4S405 et D4S3002 au niveau du chromosome 4 (14p15.1- 14q12) ainsi que la région 3p21.31-21.2 du chromosome 3 pourraient être des loci de susceptibilité à ce cancer.

Une étude cas témoin portant sur 140 patients vs 274 témoins a montré une association entre le polymorphisme du gène de la protéine de stress HSP70-2 et le NPC dans la population tunisienne [46]

3. Facteur viral :

Le virus d'Epstein -Barr a été décrit en 1964 par A. Epstein et Y. Barr à partir du lymphome de Burkitt. Désormais ce virus est constamment retrouvé dans les cellules tumorales du lymphome du Burkitt endémique et du carcinome indifférencié du nasopharynx, et a été largement documenté par des études virales, immunologiques et moléculaires [12,14]

L'EBV infecte plus de 95 % des individus adultes, il persiste dans l'organisme toute la vie dans de petits foyers de réplication régulièrement localisés dans la muqueuse oropharyngée. Se transmet d'un individu à un autre par un contact étroit, tel que la salive et les transfusions sanguines [36, 42] (image 15).

3.1 L'ADN viral :

Le génome viral est linéaire dans le virion (forme infectieuse du virus). Les deux extrémités du génome sont formées de deux séquences terminales répétées (TR, Terminal Repeat) (Image 16). Par la fusion de ces TR, le virus peut se circulariser dans la cellule cible en un épisode [13].

Deux phénomènes sont essentiels au cours de la phase de latence : le maintien du génome viral en situation intranucléaire sous forme épisomique et la répression du cycle lytique [13].

3.2 Antigènes viraux :

Le cycle de l'EBV se présente sous deux aspects différents. Le premier est la phase latente, pendant laquelle le génome est maintenu constant avec seulement quelques régions du génome exprimées. A l'opposée, lors de la phase lytique, l'ADN viral est répliqué et de nombreux antigènes viraux précoces et tardifs sont produits (cycle productif).

L'expansion des gènes latents comporte des protéines nucléaires (EBNA) et membranaires (LMP) et seuls une dizaine de gènes de latence, sont exprimés, en plus de la synthèse des 2 petits ARN (EBV Encoded Small RNAs, les EBER-1) [36, 42,47] :

- EBNA-1 : assure le maintien du virus pendant toute la vie du sujet infecté, suite à la liaison de cette protéine avec une haute affinité au site OriP (site de la réplication virale épisomale).
- EBNA-2 : protéine actrice des phénomènes d'immortalisation des lymphocytes B.
- EBNA-Leader (LP) : cette protéine joué un rôle dans l'initiation de la translocation nucléaire et est associée à l'élaboration de différents ARN viraux.
- LMP-1 est essentielle pour la transformation des lymphocytes B en lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Elle induit plusieurs signes d'activation des cellules B infectées comme l'expression de CD23 (Cluster of Différenciation- 23), CD 11a, CD58 et la molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1). Sur les cellules épithéliales humaines,

la LMP-1 prévient la différenciation cellulaire et augmente l'expression des récepteurs pour le facteur de croissance épidermique [42].

L'entrée dans le cycle répliatif est déclenchée par l'expression et la production de la protéine ZEBRA [48]. Après la réplication du génome viral, d'autres gènes vont être activés. Ils codent pour des protéines de structure, les antigènes tardifs MA (Membrane Antigen), les antigènes de la capsid virale (VCA) et les protéines BCRF-1. Ces dernières possèdent 70% d'homologie avec l'interféron alpha normalement impliqué dans les défenses immunitaires antivirales [49].

3.3 Le profil sérologique :

En dépit de l'absence d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace, la présence de l'EBV dans l'organisme humain provoque une réponse humorale avec l'apparition d'anticorps dirigés contre plusieurs protéines virales latentes ou du cycle répliatif [42]. Le profil sérologique typique anti-EBV consiste en une augmentation des immunoglobulines IgG et IgA contre le VCA et le Early antigène EA (Early Antigène), ainsi que des IgG antinucléaires (EBNA). La spécificité et la sensibilité des IgA anti-VCA et anti-EA sont particulièrement élevées et leur détermination peut être utile pour [48,50].

- Préciser l'origine de tumeurs très indifférenciées simulant un sarcome ou un lymphome.
- Dépistage de masse : 3 à 5 % des séropositifs présentant un UCNT sont asymptomatiques
- Diagnostic précoce : élévation des IgA anti VCA et IgG anti ZEBRA
- Evaluation de la maladie : variation du taux en fonction du stade
- Suivi post-thérapeutique : l'élévation des taux après traitement : IgG anti ZEBRA, IgG EA et IgA VCA évoque une récurrence.

Cependant, Dardari a démontré que ces deux marqueurs tumoraux (IgA anti- VCA\ EA) ne sont retrouvés que chez un faible pourcentage et à des taux faibles chez les patients jeunes,

comparés aux patients adultes [37]. Ce qui pose un problème de diagnostic virologique, notamment dans les pays du Maghreb où la population jeune atteinte de NPC représente 25 % de la population atteinte, et reflète la nécessité de recherche d'autres marqueurs susceptibles d'être plus fiables que les IgA anti -VCA\EA [50].

De même, la protéine ZEBRA pourrait être utile pour le diagnostic de l'UCNT, puisque plus de 90 % des patients atteints de NPC sont positifs en IgG-ZEBRA indépendamment de leur âge. Ce même marqueur s'est montré également utile dans le pronostic et dans la surveillance post-thérapeutique du NPC et ce plus particulièrement chez les jeunes patients âgés de moins de 30 ans, Négatifs en IgA-VCA et IgA-EA [48].

Par ailleurs de nombreux auteurs ont montré l'intérêt de combiner différents marqueurs de l'EBV, afin d'améliorer le dépistage de cette affection maligne [42,47].

D'autres investigateurs s'efforcent à détecter l'ADN et l'ARN viral dans des frottis nasopharyngés [47,50].

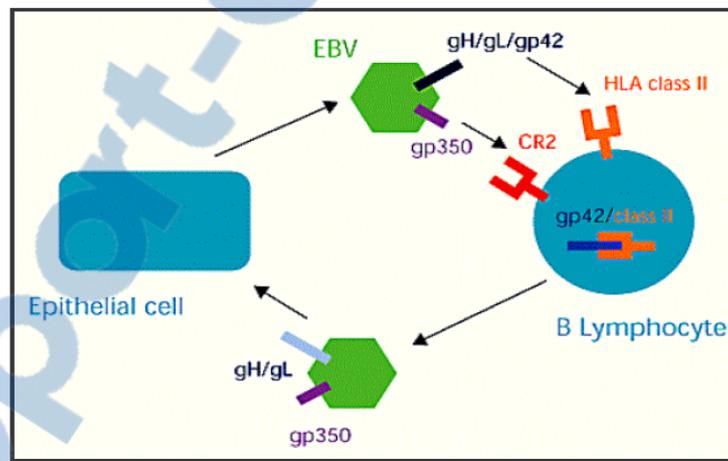


Figure 16 : Modèle d'infection par le virus d'Epstein -Barr [12]

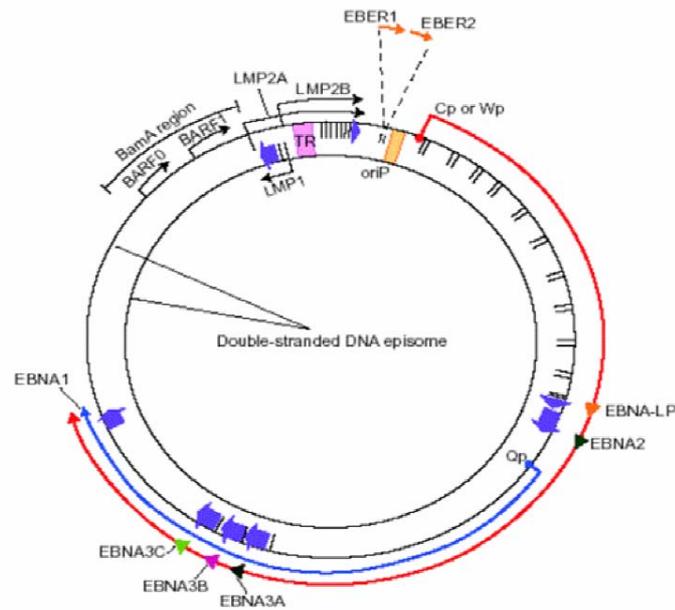


Figure 17 : le génome viral [12]

II. Examen clinique :

La topographie profonde du NPC, sous la base du crane explique la symptomatologie multi variée, due à l’envahissement des structures de voisinage, mais surtout, non spécifique faisant que le diagnostic soit souvent tardif après 8 à 10 mois [1,3] On distingue quatre syndromes :

1. Syndrome ganglionnaire :

L’adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans 60 à 90 % des cas. Ce sont des adénopathies dures, indolores, mobiles, augmentant rapidement de volume. Elles se développent habituellement dans la région sous mastoïdienne puis peuvent intéresser la chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale ainsi que les ganglions du creux sus claviculaire. L’atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [3, 42,51].

Les adénopathies cervicales étaient révélatrices dans 74% dans la série de Huang [28]. Ce taux était de 68% pour Ayan [57].

Dans notre série, l'adénopathie cervicale a été présente chez 88,66% des patients, dont la taille dépasse 6 cm dans 22,22% des cas. Elles étaient unilatérales dans 35,55% des cas et bilatérales dans 51,11% des cas.

2. Syndrome otologique :

L'apparition d'une tumeur dans le voisinage de la trompe d'Eustache provoque une sensation d'oreille pleine qui est intermittente au début, devient constante et s'accompagne de bourdonnements d'oreilles, mais seule l'hypoacousie souvent unilatérale et l'apparition d'otalgies sont susceptibles d'amener le malade à consulter.

A la période de plein développement de la tumeur les signes auriculaires s'aggravent en altérant complètement l'audition d'une oreille avec la fréquence des otites suppurées ou séromuqueuses unilatérales [1,52].

Selon les séries, les signes otologiques se voient dans 27 à 61% des cas de cancer du cavum [31, 40, 28]. Dans notre série, ce taux a été de 77,77%.

3. Syndrome rhinologique :

Il associe des signes apparaissant soit au début, soit au décours de la maladie, se manifeste par l'obstruction d'une narine ou par la sensation d'un corps étranger rétro nasal, à laquelle s'ajoute de fréquents épistaxis le plus souvent unilatéraux [3]. D'autre part, en augmentant de volume, la tumeur bloque la perméabilité de la cavité nasale. Les phénomènes de stase et infections surajoutées provoquent un écoulement nasal mucopurulent parfois sanglant, l'olfaction est perturbée et la voix, progressivement devient nasonnée [42].

Les signes rhinologique sont révélateurs dans 20% à 60% des cas [40]. Dans notre série ces signes ont été retrouvés dans 75,55% des cas (tableau 13)

4. Syndrome neurologique :

Il résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crane. La symptomatologie clinique est faite essentiellement de troubles sensitivomotrices à type de névralgies, parésies et de paralysies. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes [42,51].

Dans notre série les signes neurologiques ont été retrouvés dans 62,22% des cas, ce qui constitue un pourcentage relativement élevé par rapport à ce qui a été décrit dans la littérature mondiale (tableau 13). Selon LIM [55], les céphalées constituent un signe d'appel important pour le diagnostic des carcinomes nasopharyngés de sujet jeune. Ils sont retrouvés dans 25% des cas

Tableau 14 : Circonstances de découverte des carcinomes nasopharyngées chez le sujet jeune

| Auteurs | Adénopathies cervicales | Signes rhinologiques | Signes otologiques | Signes neurologiques |
|-----------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Ayan(1996) [57] | 68% | 66% | 42% | 32% |
| Zubizareta(1994) [27] | 100% | 54% | 27% | 36% |
| LIM(2003) [55] | 75% | - | - | 25% |
| Notre série | 88,66% | 75,55% | 77,77% | 62,22% |

L'apparition d'un des signes précédemment décrits doit aboutir à un examen ORL complet notamment une rhinoscopie postérieure indirecte au miroir, et une nasopharyngoscopie qui permettra de préciser la topographie, la morphologie et le point de départ de la tumeur. L'endoscopie permet actuellement une bonne approche diagnostique en facilitant la visualisation de la tumeur et en guidant les prélèvements biopsiques [9,56].



Figure 18

Figure 18 et 19:
Endoscopie nasale droite
montrant la cloison
nasale à droite et le
cornet inférieur à gauche
[8]



Figure 19

Figure 20 : Progression de
l'endoscope le long du bord
inférieur du cornet inférieur
jusqu'à la découverte de la
tumeur [8]



Figure 20

VI. Etude anatomopathologique :

La biopsie du cavum per endoscopique est l'examen clé pour poser le diagnostic positif et déterminer le diagnostic de la nature lésionnelle. La congélation d'une partie des prélèvements est nécessaire si un lymphome est soupçonné. Le diagnostic différentiel se pose le plus souvent entre :

- Carcinome indifférencié / lymphome non hodgkinien et maladie de Hodgkin

- Carcinome indifférencié /carcinome non kératinisant
- Lymphome / pseudo lymphome (pseudotumeur liée à une hyperplasie lymphoïde)

Le diagnostic peut être aidé dans ces situations par la détection sur coupes de marqueurs épithéliaux et de marqueurs liés à l'infection par EBV, soit l'antigène LMP1 par immunohistochimie, soit les ARN EBER par hybridation in situ [52].

On distingue deux grands types histologiques : les carcinomes épidermoïdes kératinisant ou non, qui réalisent les types I et II de l'OMS et les carcinomes indifférenciés dits UCNT (undifferentiated carcinoma of Nasopharyngeal type), qui constituent le type III.

Dans les régions endémiques, tel la Chine, l'immense majorité des carcinomes du nasopharynx chez sujet jeune se classent parmi le type III qui représente 95% des cas [26, 53,57] et 73,33% des cas dans notre série

Les carcinomes épidermoïdes peu et bien différenciés sont surtout fréquents chez les sujets adultes, ils ne dépassent pas 12,5% des cas chez les sujets de moins de 20 ans [58] et 26,67% des cas dans notre série.

VI. Examens paracliniques :

1. Examens radiologiques

2.1. La scanographie faciale et cervicale

La radiologie standard est actuellement abandonné au profit de la TDM dont l'intérêt est de préciser le point d'origine, préciser l'extension locorégionale, guider la thérapeutique et le suivi post thérapeutique.

On réalise des coupes axiales et coronales jointives, S'étendant du toit des orbites au palais, en élargissant le champ si nécessaire. L'examen est réalisé après injection de produit de contraste iodé. On ne se limitera pas strictement au cavum et le champ devra être suffisamment large, étendu aux chaînes ganglionnaires cervicales pour préciser le siège de la tumeur et son

extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, para pharyngées et la base du crane [15,59].

La localisation la plus fréquente est la paroi latérale du cavum, au niveau de la fossette de Rosenmüller, plus rarement la tumeur siège sur le toit du cavum. L'aspect scanographique le plus observé est celui d'une lésion bourgeonnante occupant une partie ou la totalité du cavum. Mais il peut s'agir d'un simple épaissement d'une paroi ou d'un effacement d'un des reliefs (fossette de Rosenmüller, orifice de la trompe d'Eustache) rendant le diagnostic plus difficile.

L'extension à l'espace para pharyngé est détectée par l'effacement de la graisse remplacée par du tissu tumoral avec une densité plus élevée. Elle est présente dans près de 80% des cas [15, 56,58]. Au-delà l'extension se fait latéralement vers l'espace masticateur et plus en arrière vers l'espace carotidien [60].

L'extension inférieure vers l'oropharynx et antérieure vers les fosses nasales, l'ethmoïde, la région ptérygomaxillaire, le sinus maxillaire, l'orbite, avec destruction osseuse plus ou moins importante peut être détectée [60,61].

L'extension supérieure peut entraîner une érosion du corps du sphénoïde et dans les cas évolués, une extension au clivus, dans la fosse temporale voire en arrière vers le sinus caverneux. L'extension directe de la tumeur dans l'espace rétropharyngé est fréquemment observée (perte du signal graisseux), l'envahissement de l'espace carotidien (refoulement de l'axe jugulo carotidien) est possible [60].

L'envahissement des ganglions profonds rétro pharyngés, jugulocarotidiens supérieurs le foramen jugulaire, et spinal supérieur, est fortement suspecté quand la taille d'un ganglion excède 10 mm et / ou en cas de prise de contraste périphérique associée avec une hypodensité centrale [59,61].

Après traitement, on instaure une surveillance par TDM indispensable trois à six mois après la fin du traitement couplée à la cavoscopie: la persistance sur plusieurs examens successifs d'un épaissement séquellaire inchangé aux différents examens, correspondant à

la fibrose post radique. L'apparition d'une lésion se modifiant à deux examens successifs rapprochés, impose la biopsie au moindre doute [3, 9,17].

2.2. L'imagerie par résonance magnétique

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire. Elle apprécie moins bien l'extension au niveau de la corticale osseuse que la scanographie, mais elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. En particulier L'IRM détecte bien l'extension préineurale à travers les foramen de la base du crane, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale [59]. Elle est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récives en permettant de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique [59,62].

Les images sont réalisées dans trois plans orthogonaux, axiaux, sagittaux et coronaux. Les deux derniers sont particulièrement importants pour mettre en évidence une extension dans la fosse cérébrale moyenne et postérieure. Les images sont obtenues à partir des séquences pondérées en T1 et T2.

Le signal du NPC en T1 est comparable à celui du muscle. L'injection de gadolinium est très utile pour analyser les images en T1, car les NPC prennent le produit de contraste et rehaussent modérément le signal en T1, tandis que la graisse (qui est supprimée en T1) et le muscle ne le prennent pas [15, 59,62].

Sur les images pondérées en T2, le NPC généralement présente un signal intermédiaire entre le muscle (faible intensité) et celui liquides et du tissu inflammatoire (intensité élevée) [15,59].



Figure 21 : IRM en coupe sagittale montrant un épaississement en hypersignal T2 de la paroi postéro latérale gauche du cavum

Figure 21

2.3. La tomographie par émission de positons au FDG

Des études récentes ont démontré que la TEP au FDG a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour détecter les récives tumorales que la scanographie ou L'IRM dans les carcinomes du nasopharynx [62,63]. Un cas de faux positif dû à une ostéoradionécrose a cependant été décrit dans la littérature [62]. Il a également été prouvé que la TEP est performante pour l'évaluation de la réponse tumorale et des récives des carcinomes du nasopharynx irradiés après un délai optimum minimal de six mois.

La TEP au FDG semble donc avoir une place particulièrement intéressante dans les bilans de surveillance des carcinomes du nasopharynx mais le facteur limitant de son utilisation reste à ce jour sa faible disponibilité.

2. Etudes sérologiques anti EBV

La sérologie de L'EBV est d'un grand intérêt diagnostique dans les régions à haut risque, de plus elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de

récidives [50]. Pour une tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie, un taux élevé des anticorps anti-EBV : immunoglobulines de type IgG et IgA anti-EA va orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur l'histologie ganglionnaire.

Dans certains cas (diagnostic histologique douteux, métastase sans primitif connu), il peut-être utile d'établir la relation avec EBV. Ceci est réalisé par la détection des EBERs Sur coupes histologiques [13,36].

Pour des problèmes de disponibilité, nous n'avons pas pu réaliser cette sérologie pour nos malades.

3. Bilan d'extension

Recherche une métastase viscérale pulmonaire, hépatique, osseuse ou cérébrale. Seules doivent être systématiquement demandées une radiographie pulmonaire de face et une échographie hépatique. La scintigraphie osseuse ou la TDM cérébrale ne seront demandées qu'en présence de signes d'appel [15,16].

4. Bilan pré thérapeutique

Le bilan pré thérapeutique comporte un bilan biologique (numération formule sanguine, ionogramme sanguin bilan hépatique, dosage de la lactaticodéshydrogénase).

On évalue aussi l'état cardiorespiratoire, l'état nutritionnel et l'état de la dentition cliniquement et par un cliché panoramique à la recherche de foyers infectieux dentaires dans le cadre du bilan pré radiothérapie.

VI. Classification clinique

De nombreuses classifications ont été utilisées en clinique, mais actuellement ; il n'existe pas de consensus international concernant l'utilisation d'une seule classification, ce qui rend

difficile l'analyse de la littérature et la comparaison entre les séries publiées [3, 10,63]. La classification TNM de l'UICC de 2002, sert le plus souvent de référence (annexe 2) Cette dernière version semble supérieure à celles de Ho 1974, à celle de l'American jointe Committe on Caner 1986 [10] et celle de l'AJCC /UICC proposée en 1997, avec une meilleure définition des groupes pronostiques aussi bien pour la taille initiale de la tumeur (T) que pour l'atteinte ganglionnaire (N) et incorpore les données apportées par l'imagerie [3].

Nous avons utilisé la classification TNM UICC 2002 ; elle objective encore la consultation tardive de nos malades à des stades évolués. 35 ont consulté au stade IV (annexe 3). 8 au stade III et seulement 2 au stade II cette réalité trouve son explication dans l'insuffisance de l'infrastructure sanitaire, le niveau socioéconomique des malades qui est souvent bas et la méconnaissance de cette affection maligne ; l'adénopathie cervicale métastatique est souvent prise pour une tuberculose surtout chez les jeunes.

1. Selon l'extension tumorale :

Le cancer du cavum de sujet jeune est caractérisé par la fréquence des formes localement évoluées, les stades T3 et T4 représentent ainsi entre 30% et 92 % selon les différentes séries [64, 65,66]. Dans notre série 84,5% des tumeurs étaient classées T3-T4 (tableau 14).

Tableau 15: Répartition selon l'extension tumorale(T)

| Auteurs | Nombre | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | Tx |
|----------------|--------|----|----|----|----|----|----|
| Frikha [29] | 74 | 1 | 4 | 14 | 25 | 29 | 1 |
| Sahraoui [31] | 65 | 0 | 17 | 19 | 12 | 17 | 0 |
| Ingersoll [26] | 57 | 1 | 3 | 10 | 22 | 21 | 0 |
| Notre série | 45 | 0 | 1 | 6 | 10 | 28 | 0 |

2. Selon l'extension ganglionnaire :

Selon les différents auteurs [65, 66, 29,67], entre 32% et 92% des patients jeunes avaient des ganglions cervicaux stade N2–N3. Dans notre série 82,15% des malades étaient classés N2–N3.

Tableau 16: Répartition selon l'extension ganglionnaire(N).

| Auteurs | nombre | N0 | N1 | N2 | N3 |
|----------------|--------|----|----|----|----|
| Frikha [29] | 74 | 4 | 18 | 28 | 23 |
| Sahraoui [31] | 65 | 3 | 19 | 22 | 21 |
| Ingersoll [26] | 57 | 4 | 2 | 34 | 17 |
| Notre série | 45 | 4 | 4 | 24 | 13 |

3. Selon l'extension métastatique :

Le pourcentage des métastases révélées au moment du diagnostic varie de 2 à 16% selon les séries [68, 69,70].

Tableau 17: Répartition selon l'extension métastatique (M) au moment diagnostique.

| Auteurs | Nombre | M0 | M1 |
|----------------|--------|----|----|
| Frikha [29] | 74 | 69 | 5 |
| Sahraoui [31] | 65 | 64 | 1 |
| Ingersoll [26] | 57 | 57 | 0 |
| Notre série | 45 | 44 | 1 |

VI. Facteurs pronostiques :

Plusieurs facteurs peuvent influencer le pronostic de ces tumeurs

1 .L'âge

Le pronostic serait meilleur quand l'âge est inférieur à 40 ans, surtout chez l'enfant après ajustement sur le stade [60,71].

BAKER [72] et MARTIN [21] ont trouvé que les patients de plus de 20 ans avaient un plus mauvais pronostic comparativement aux malades plus jeunes.

2. Le sexe

Les femmes ont tendance à présenter un pronostic plus favorable dans la majorité des séries [60,71]. On notera cependant que MARTIN [21] a rapporté dans sa série une meilleure survie des malades de sexe masculin.

3. le type histologique

Aussi bien chez le sujet âgé que chez le sujet jeune le pronostic est meilleur pour les carcinomes indifférenciés par rapport au carcinome épidermoïde [31, 73, 74,51]

Le taux de survie varie entre 41% et 76% pour les UCNT et entre 34% et 48% pour les carcinomes épidermoïdes [40, 74].

4. L'extension tumorale :

L'extension tumorale est reconnue comme facteurs pronostique essentiel. En effet, la plupart des auteurs rapportent un taux de survie d'autant plus élevé que la tumeur est de petite taille [40, 21,31].

JENKIN [75] a retrouvé un taux de survie à 3ans de 75% pour les tumeurs classées T1 et T2 et de 37% pour celles classées T3 et T4 avec une différence significative ($p=0,002$). Pour MARTIN [21] ces taux sont de 92% pour les T1 et T2 et 73% pour les stades T3 et T4.

5. L'extension ganglionnaire :

Pour la majorité des auteurs l'envahissement ganglionnaire cervicale constitue un facteur de mauvais pronostic [72, 51,60]

LASKAR [66] dans sa série publiée en 2004 a rapporté une influence significative du statut ganglionnaire sur la survie globale et sans maladie. Une différence significative a également été notée dans le travail de JENKIN [75] qui rapporte une survie à 5 ans de 78% pour les malades N0-N1, 83% pour les N2 et 69% pour les N3.

6. La sérologie du virus Epstein Barr :

La valeur de la sérologie EBV dans le suivi des patients est limitée en partie quand les taux des anticorps restent élevés bien que le malade est en bonne rémission. Cependant une élévation de la sérologie après une rémission clinique (IgG EA et IgA EA, IgG ZEBRA, le taux de récepteur soluble à l'ILK2) est suggestive de rechute [48,50]

VII. Traitement

Le traitement des cancers du cavum chez le sujet jeune repose essentiellement sur la radiothérapie. Ces tumeurs sont également chimio sensibles et ceci constitue la base logique de travaux visant à associer ces deux modalités thérapeutiques [12,76].

1. But :

- Stériliser la tumeur et ses extensions
- Eviter les récurrences et les métastases

2. Moyens

2.1 Radiothérapie

La radiothérapie externe reste le traitement de choix des carcinomes du nasopharynx. Les nombreux progrès techniques de ces dernières années et les connaissances des mécanismes de radiobiologie ont permis de faire évoluer la prise en charge des NPC en autorisant une augmentation de la dose sur le volume tumoral et les aires ganglionnaire de drainage sans augmentation du taux de complications [15].



Figure 22 : Champ latéral

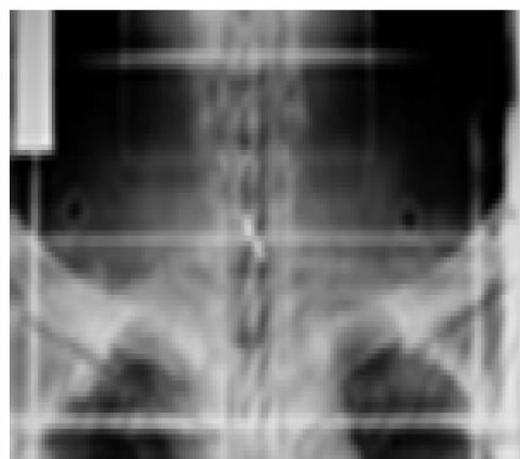


Figure 23 : Champ cervical antérieur

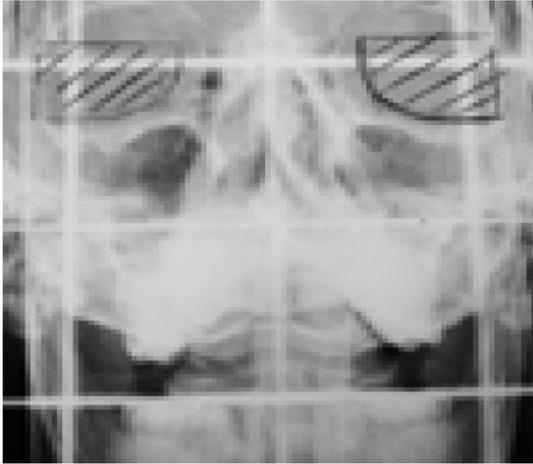


Figure 24 : Champ nasal

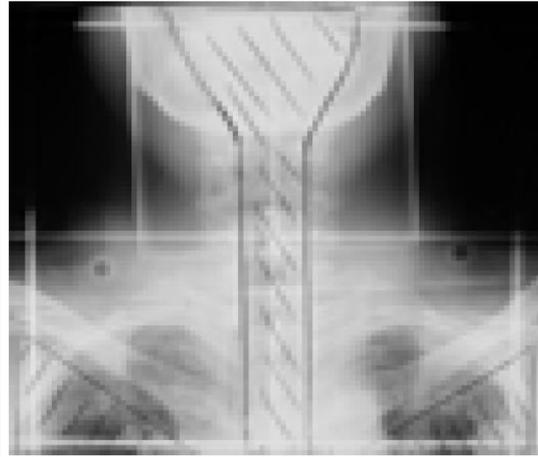


Figure 25 : Champ cervical antérieur

a- Radiothérapie conventionnelle

Cette technique, qui a longtemps servi de référence, utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés par des photons X d'accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV ou des photos γ de 1,25 MeV du cobalt 60. Les faisceaux latéraux couvrent également les aires ganglionnaires cervicales avec une attention particulière sur le traitement des ganglions des niveaux II et V en raison de la fréquence de leur envahissement. Un faisceau antérieur cervico sus claviculaire est utilisé pour irradier les ganglions cervicaux et sus claviculaire et un faisceau antérieur nasal complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure [59,77].

L'irradiation du NPC se distingue par les problèmes balistiques que peuvent poser certaines de ses extensions, mais aussi par l'importance des volumes à irradier.

On distingue le traitement de la tumeur primitive de celui des aires ganglionnaires cervicales [59]

a-1 La tumeur primitive

Le volume cible doit inclure le nasopharynx, les tissus adjacents et les lymphatiques para-pharyngés, avec une marge de sécurité de 1 à 2 cm [81]

Dans la plupart des séries récentes les doses délivrées sur la tumeur primitive chez les jeunes allaient de 65 et 70 Gy [65,66] à raison de 2 Gy par fraction et de cinq fractions par

semaine pour une durée d'étalement de 6.5 à 7 semaines. La dose idéale est cependant controversée, compte tenue du taux élevé de complications et de séquelles surtout à cette tranche d'âge. Wolden et al [78] ont rapporté que des doses supérieures à 60 Gy permettent un meilleur contrôle local, et dans l'unique étude multicentrique qui a intéressée 165 patients pédiatriques, Ozyar et al [79] ont rapporté qu'une dose inférieure à 66 Gy était un facteur de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence locorégionale (90 % contre 73 % ; $p = 0,01$). Après une dose de 45 Gy, le bord postérieur du champ latéral est déplacé en antérieur pour protéger la moelle épinière, et on complète l'irradiation des ganglions spinaux par les électrons [80].

a-2 Les aires ganglionnaires cervicales

Certains auteurs [77,81] préconisent que tous les patients avec NPC nécessitent une radiothérapie sur les aires ganglionnaires bilatérales. Car la majorité des patients se présente avec des métastases ganglionnaires cervicales uni ou bilatérales. Cependant une étude randomisée faite par HO [52] montre que la survie des patients NO qui ont reçue une irradiation prophylactique sur les ganglions cervicaux n'était pas meilleure que ceux NO qui ne l'ont pas reçue. Néanmoins. Les aires ganglionnaires cervicales basses et sus claviculaires non envahies reçoivent une dose de 50 Gy prescrite à une profondeur de 3 cm en 25 fractions, et celles envahies entre 65 et 70.

Chez l'enfant et les jeunes la dose habituellement délivrée selon Zubizarita [27] varie entre 50 à 65 Gy.

La radiothérapie classique tend à être remplacée progressivement par la radiothérapie conformationnelle, permettant d'augmenter la précision du traitement et de diminuer les complications.

b- radiothérapie conformationnelle en trois dimensions :

Elle est fondée sur l'utilisation d'une scanographie dosimétrique et d'un logiciel de reconstruction tridimensionnelle des images scanographiques. Les patients sont traités en décubitus dorsal. Il est indispensable de disposer d'une technique d'immobilisation stricte et

reproductible. Un masque thermoformé est réalisé sur le patient en position de traitement, englobant la tête, le cou et si possible les épaules. Des faisceaux laser orthogonaux permettent de repérer sur le masque le système de référence. La scanographie dosimétrique est ensuite réalisée en position de traitement, masque de contention en place, depuis la base du crâne jusqu'aux clavicules. L'épaisseur des coupes est au maximum de 5 mm (3 mm est préférable). La prise en compte des volumes ganglionnaires doit se faire en référence au consensus international publié par Grégoire et al [61]. Une marge de sécurité de 1 cm doit généralement être utilisée autour des structures envahies pour la définition du volume cible anatomoclinique (CTV) sur la scanographie dosimétrique. Un contrôle de positionnement du patient est réalisé par imagerie portale en début de traitement, puis régulièrement au cours de celui-ci.

L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions pour réaliser un complément d'irradiation après radiothérapie classique a été évaluée par Leibel et al [82]. Au cours d'une étude non randomisée, comparant un boost de type conformationnel de 20 Gy à la même irradiation par une technique conventionnelle bidimensionnelle. Il existait une augmentation du taux de contrôle local de 15% sans complication surajoutée avec la technique tridimensionnelle [83].

c. Radiothérapie par modulation d'intensité (RMCI)

La radiothérapie par modulation d'intensité représente une avancée récente dans la radiothérapie conformationnelle. Elle permet d'établir un plan de traitement générant des distributions de doses adaptées à la conformation spatiale de la tumeur, prenant en compte les contraintes imposées aux organes à risque de voisinage. Cette technique peut permettre une escalade de dose dans le volume cible sans augmenter la toxicité aiguë [82,83], en 2008 Laskar et al [84] ont montré un taux réduit de toxicités aiguës grade 2 et 3 chez une série pédiatrique traitée par RMCI [85]. Les avantages dosimétriques et la faisabilité de la RMCI sont aujourd'hui bien démontrés dans le traitement des cancers du nasopharynx, tant dans la prise en charge initiale que lors d'une récurrence locorégionale [83].

d. Techniques spéciales :*d-1 Balistique utilisant un faisceau de protons*

Le nombre non négligeable de récives et la notion d'un temps de doublement potentiel court ont conduit à proposer des schémas accélérés, dont une balistique utilisant un faisceau de protons a été proposée [86]. Elle pourrait permettre grâce à une meilleure distribution de dose, d'augmenter la dose tumorale avec une protection optimisée des organes critiques. Des études randomisées sont nécessaires pour valider une possible amélioration du contrôle local, une réduction de la morbidité et mesurer l'impact sur la survie globale.

d-2 La curiethérapie endocavitaire :

Peut être utilisée comme technique de boost pour les tumeurs de petite taille, après radiothérapie externe. En particulier pour certaines lésions superficielles elle est également utilisée dans certains cas comme traitement de récive [87].

Le taux de contrôle local des carcinomes du nasopharynx est meilleur quand la dose délivrée au volume tumoral est de plus de 65 Gy ; et ceci dès les stades précoces [89]. Des doses supérieures à 75 Gy n'apportent cependant aucun bénéfice en termes de contrôle local ou de survie globale. Une étude récente ayant inclus 33 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx classé T1 ou T2 a confirmé l'intérêt d'une curiethérapie après radiothérapie externe pour optimiser le taux de contrôle local (93%,6%) sans accroissement de la toxicité [90].

Chez l'enfant et sujet jeune, la curiethérapie est très peu utilisée. Elle constitue une bonne alternative pour les tumeurs de petit volume permettant une diminution des doses délivrées aux organes à risque, elle est utilisée essentiellement comme un complément à une irradiation externe [91].

2.2 Chimiothérapie :

Les mauvais résultats en terme de taux de survie à cinq ans des cancers du cavum stades III (46%) et IV (environ 30%) [92] traités par la radiothérapie exclusive et la chimio sensibilité de

ces tumeurs ont conduit à associer les deux procédés. Trois stratégies thérapeutiques ont été étudiées : chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et concomitante.

L'intérêt de la chimio radiothérapie concomitante dans le cancer du cavum de l'adulte a été initialement étudié dans l'essai américain de l'intergroup 0099 qui a montré une amélioration significative de survie sans maladie et de survie globale avec la chimioradiothérapie concomitante suivie de chimiothérapie adjuvante comparativement à la radiothérapie seule [93]. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude asiatique qui a montré la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule [94]. Ainsi, la chimioradiothérapie concomitante est devenue le standard thérapeutique des formes localement évoluées du carcinome du cavum de l'adulte [54], à partir de ces résultats encourageants pour l'adulte, l'usage de la chimiothérapie à été extrapolé pour la population jeune dans plusieurs études, Venkitaraman et al. Ont utilisé une chimioradiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante chez 22 patients âgés de moins de 18 ans et une radiothérapie exclusive chez 30 autres. La combinaison thérapeutique était associée à un meilleur taux de survie sans maladie à trois ans par rapport à la radiothérapie exclusive (82 % contre 40 % ; $p = 0,001$) [95], l'association était aussi favorable dans les publications de wolden et de kupeli et al [95. 97]. Les résultats de l'étude phase III du childrens oncology groupe ARAR0331, toujours en cours comparant la chimiothérapie néoadjuvante plus association radiochimiothérapie vs radiothérapie seule avec usage de l'amifostine comme radioprotecteur chez le sujet jeune sont très attendus.

Les drogues antimétabolites utilisées dans le traitement du NPC appartiennent à différentes classes. les drogues les plus efficaces et les plus utilisées soit en mono ou en polychimiothérapie sont : le méthotrexate, la doxorubicine, la bléomycine, le 5-fluoro-uracile, la mitoxantrone, l'épirubicine et le cisplatine [98,99]

Les taxanes ont été récemment testées, elles sont particulièrement intéressantes puisqu'elles ont un mode d'action spécifique sur les microtubules permettant de contourner certaines résistances à des agents comme le cisplatine et l'épirubicine. Varan et al ont publié les

résultats d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine docetaxel chez une petite série de 10 patients âgés de moins de 21 ans, la survie globale à 2 ans était de 90% et la survie sans maladie 70% [20].les thérapies ciblées pourraient également avoir un intérêt pour contourner les résistances à la chimiothérapie [100].

En monochimiothéraie, des études [1,3] ont montré que, la doxorubicine, la bléomycine, la mitoxantrone, les taxanes, le cisplatine ont une activité anti-tumorale dans cette indication.les vincaalkaloides, le méthotrexate et le fluoro-uracile semblent avoir une activité antitumorale moyenne. L'épirubicine a été utilisée initialement en extreme-orient [93], avec apparemment une bonne activité antitumorale.

En polychimiothéraie, des taux de réponse supérieurs ont été obtenus avec des schémas combinés comme : cisplatine-5-fluoro-uracile, cisplatine-épirubicine, épirubicine-bléomycine-cisplatine [1,98].les protocoles les plus utilisés sont :le BEC, le PBF, et le FME (tableaux 17,18,19)

Tableau 18 : le protocole BEC

| Médicaments | Dose unitaire (mg /m2) | Voie d'administration | Calendrier |
|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| Cisplatine | 100 | IV avec hyperhydratation | J1 ou J5 |
| Bléomycine | 15 en push | IVD | J1 |
| | Puis 12 | En perfusion IV continue | J1 à J5 |
| Epirubicine | 70 | IVD | J1 |
| Durée du cycle=21 jours | | | |

Tableau 19 : le protocole PBF

| Médicaments | Dose unitaire (mg / m2) | Voie d'administration | Calendrier |
|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------|
| Cisplatine | 100 | IV avec hyperhydratation | J1 |
| Bléomycine | 15 | IVD | J1 |
| | Puis 16 | En perfusion IV continue | J1 à J5 |
| Fluoro-uracile | 650 | En perfusion IV continue | J1 à J5 |
| Durée du cycle=28 jours | | | |

Tableau 20 : le protocole FMEP

| Médicaments | Dose unitaire (mg/m2) | Voie d'administration | Calendrier |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|
| Cisplatine | 100 | IV avec hyperhydratation | J1 |
| Fluoro-uracile | 800 | IVD | J1 à J4 |
| Epirubicine | 70 | IVD | J1 |
| Mitomycine C | 10 | IV | J1 (1 cycle sur 2) |
| Durée du cycle=21 jours | | | |

2.3 Chirurgie

La place de la chirurgie dans le traitement des carcinomes du nasopharynx est très réduite. La topographie profonde du nasopharynx et sa proximité avec la base de crâne sont responsables de difficultés techniques (voie d'abord, accessibilité de la tumeur. exposition limitée du champ opératoire) et d'incertitudes carcinologiques (qualité de la résection, marges de sécurité) [12, 3].

Les indications de la chirurgie se limitent donc à un complément thérapeutique par curage ganglionnaire cervical en cas de persistance d'adénopathies et aux rares cas de récives ganglionnaires [101,102]

3. Indications

3.1 Les stades localisés (stade I et II) :

Le taux de contrôle local par radiothérapie exclusive est excellent (80 à 90 %) pour les tumeurs classées T1 –T2 NO Selon la classification TNM [1]. Une étude [103] a montré que les patients de stade II traités par irradiation exclusive avaient des taux de survie sans métastase de 64% et de survie spécifique de 60 % alors que dans les cancers de stade I on retrouvait des taux de 98 % pour ces deux types de survie. Chez ces patients atteints de cancer de stade T1 ou T2, le taux de récurrence est beaucoup plus important quand il ya une adénopathie classée N1. Cette différence en fonction du statut ganglionnaire au sein des stades précoces fait discuter une adaptation de la prise en charge thérapeutique.

L'envahissement ganglionnaire est étroitement lié au risque métastatique. Il convient donc de discuter l'association d'une chimiothérapie au traitement locorégional lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire.

3.2 Les stades avancés (stades III et IV)

Les tumeurs localement évoluées répondent nettement moins à la radiothérapie seule avec 20 à 40 % d'échecs locorégionaux [10].

Par ailleurs, la dissémination métastatique est une cause d'échec fréquente, en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire important (N2–N3). Sur la base de ces constatations, de nombreuses tentatives ont été faites pour combiner la radiothérapie à la chimiothérapie, afin à la fois d'augmenter l'efficacité locale de la radiothérapie et de diminuer le taux de métastases à distance. Ceci a été prouvé par plusieurs études randomisées [93, 99].

a- La chimiothérapie néoadjuvante

Le rationnel pour utiliser ce type de chimiothérapie, est de stériliser les métastases infra cliniques et d'améliorer le contrôle local en réduisant le volume tumoral à traiter par radiothérapie [15].

Les taux de réponses objectives et complètes à la chimiothérapie néoadjuvante varient respectivement entre 75 –98 % et 10–66 % selon les études [99, 105] de par la sélection des patients, la variété des protocoles et les différentes méthodes d'évaluation de la réponse. Mais aucune étude de phase III n'a montré de bénéfice de survie globale.

b- La chimiothérapie adjuvante

L'objectif essentiel de la combinaison d'une chimiothérapie effectuée après la radiothérapie est de diminuer la probabilité de métastases à distance [15].

Une étude réalisée entre 1988 et 1991 à Hong kong [105] a comparé une radiothérapie classique à une association de chimiothérapie première (cisplatine 100 mg/m². j 1. Et 5 – fluoro-uracile, 1000 mg/m² j2 à j4), de radiothérapie et de chimiothérapie adjuvante (4 cycles du même protocole). Les taux de survie globale et sans récurrence à cinq ans n'étaient pas significativement différents. Ces résultats ont également été confirmés par des études plus récentes [100, 105].

c- la chimiothérapie concomitante

La chimiothérapie administrée de façon concomitante à la radiothérapie est supposée augmenter l'efficacité de la radiothérapie sur la tumeur et diminuer la probabilité de métastases par son effet cytotoxique systémique. Un autre argument pour utiliser la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie dans les UCNT vient de l'analyse de l'effet observé dans les autres carcinomes épidermoïdes des VADS [15]

Une étude randomisée américaine (intergroup SWOG, RTOG, ECOGC) a évalué l'adjonction à la radiothérapie à la fois d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante [15]. Cet essai de phase III, réalisé entre mai 1989 et décembre 1995, incluant 193 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx de stade III ou IV. Comparait une radiothérapie externe classique de 70 Gy en sept semaines seule à une association de chimiothérapie (cisplatine, 100 mg/m², délivrés à j1. J22 et j43) et de radiothérapie externe concomitante de 70 Gy en sept semaines

suivie par trois cures de chimiothérapie adjuvante par cisplatine (80 mg/m² à j1) et 5-fluorouracile (1000 mg/m², délivrés de j1 à j4) toutes les quatre semaines.

L'étude a conclu à une large supériorité du bras avec chimiothérapie dans lequel on retrouvait une augmentation de 30 % du taux de survie globale à trois ans chez les 150 patients de l'étude. Les taux de survie globale et sans rechute du bras de référence (radiothérapie seule) étaient cependant inhabituellement bas par rapport aux données de la littérature [17, 61, 83].

Par ailleurs, l'étude a inclus peu de malades atteints de carcinome indifférencié. D'autres études randomisées plus récentes [93, 99] réalisées en zone endémique allaient dans le même sens. De décembre 1993 à avril 1999, 284 patients atteints de carcinome du nasopharynx de stade III ou IV. Ont été inclus dans une comparaison entre radiothérapie externe seule de 70 à 74 Gy en sept à huit semaines et chimioradiothérapie concomitante par cisplatine (20 mg/m²/j) et 5-fluorouracile (400mg/m²/j) en perfusion de 96 heures la première et la cinquième semaines de radiothérapie. Le taux de survie globale à cinq ans était de 72,3% dans le bras avec chimiothérapie contre 54,2% dans le bras avec radiothérapie seule [93].

Les auteurs ont conclu donc que la chimioradiothérapie concomitante était supérieure à la radiothérapie seule dans le traitement des carcinomes du nasopharynx évolués en zone d'endémie.

3.3 Traitement des formes Métastatiques

Les formes d'emblée métastatiques sont plus fréquentes que dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou mais restent assez rares : 3 à 9% selon les séries publiées [3].

a- La chimiothérapie palliative

Des taux de réponses élevés (70 à 80 %) ont été observés avec des associations de chimiothérapie à base de cisplatine [107]. ces chimiothérapie constituent un bon traitement palliatif avec une proportion faible mais constante de survivants à long terme sans progression (10%) [108]. cependant les taux de réponse varient d'une étude à l'autre selon le type de patient

inclus, avec en particulier des réponses plus fréquentes pour les métastases ganglionnaires, pulmonaires et osseuses, on note également des variations selon le type de chimiothérapie, avec notamment des taux de réponse rapportés souvent plus faibles pour les combinaisons sans cisplatine [93]

b- La radiothérapie palliative

La radiothérapie palliative garde sa place pour les lésions douloureuses osseuses, les volumineuses adénopathies et les compressions médullaires. Une irradiation palliative contribue à améliorer la qualité de vie des patients [108].

4. Toxicité thérapeutique :

4.1 liée à la chimiothérapie :

Dans l'ensemble, la toxicité thérapeutique liée à la chimiothérapie (annexe 4) est jugée tolérable par la plupart des auteurs [31,109], plus rarement, il peut s'agir d'incidents plus grave :myélotoxicité sévère, néphrotoxicité, cardiotoxicité[110].

Certaines de ces perturbation peuvent apparaitre ; quelque soit le produit, ce sont essentiellement une atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie), des troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée et douleurs abdominales).

Dans notre série, la toxicité aigue de la chimiothérapie a été représentée essentiellement par de vomissements grade 1 à 2 qui a été observée chez tous nos malades, aucune toxicité hématologique grade 4 n'a été notée.

4.2 Liée à la radiothérapie :

La tolérance à la radiothérapie chez le sujet jeune est généralement médiocre par rapport au sujet âgé, les premières manifestations apparaissent vers la 3 ème semaine et sont dominés par les réactions cutanées et muqueuses qui sont pratiquement constantes [110].ces

complications sont souvent corrélées avec la dose, ou le fractionnement de la radiothérapie et à l'âge jeune des patients [111, 112].

a- Radiomucite :

Elle apparait au début de la 3^{ème} semaine pour les doses de 20 à 25 Gy, elle est la principale complication dans toutes les séries. Elle est aggravée par les surinfections bactériennes et surtout mycosiques qu'il faut prévenir par des bains de bouche réguliers aux solutions bicarbonatées.

Pour Zubizarita[27], la radiomucite est constante et peut nécessiter un arrêt du traitement pendant 1 à 2 semaines. Pour Sahraoui [31] le taux de mucite radio induite était de 75%.

Dans notre série elle a été observée chez 22 malades.

b- Radioépithélite :

Elle se manifeste le plus souvent à partir de la troisième semaine de traitement. Elle débute généralement par un érythème cutané, puis apparait une hyperpigmentation suivie d'une desquamation épithéliale. Elle nécessite la suppression de tout facteur irritant (frottement, savon trop alcalin, parfum).

Dans notre série une radioépithélite grade 2 a été notée chez 18 patients.

c- Xérostomie :

Elle est secondaire à l'irradiation des glandes salivaires principales. son degré de sévérité augmente avec la dose d'irradiation ; elle est constante au delà de 60 Gy. Quand elle persiste elle entraîne des dommages dentaires pouvant aboutir à long terme à une ostéoradionécrose [27]. la pilocarpine pourrait avoir un effet préventif de la xérostomie même à doses élevées de radiothérapie [36]. Selon les séries l'hyposialie représente la toxicité la plus fréquente avec une fréquence qui varie de 48 à 100% [65, 66, 113]. Dans notre étude, elle était présente dans 77,77%.

d- Hypoacousie :

C'est une complication fréquente, en relation le plus souvent avec l'installation chronique d'une otite séro muqueuse qui engendre une surdité de transmission. Une amélioration de la symptomatologie peut être apportée par l'utilisation d'un aérateur trans-tympanique. Plusieurs auteurs ont également incriminés les protocoles de chimiothérapie à base de cisplatine dans la genèse et l'aggravation de la symptomatologie auditive [27, 111]. L'hypoacousie a été retrouvée chez 6,6% des malades dans notre travail. Ce taux était de 18% dans les séries de WOLDEN [96] et ZUBIZARRETA [27] ;

e- Troubles endocriniens :

Sont liés à l'irradiation hypothalamo-hypophysaire, génératrice d'un déficit

En hormone de croissance [40]. Ils sont essentiellement hypophysaires [114]. Les troubles apparaissent à partir d'une dose seuil de 20 à 30 Gy en fonction de l'âge des patients. Le dysfonctionnement thyroïdien reste le plus exploré, il a été retrouvé à des pourcentage variés allant de 7% pour Ingersoll [26] à 73% pour Zubizarita [27].

Particulièrement chez l'enfant peut survenir un retentissement sur le développement psychosomatique qui peut être bien traité par un traitement hormonal à base de testostérone [27]. Il se traduit essentiellement par un retard de croissance.

f- Ostéoradionécrose :

C'est une nécrose osseuse consécutive à une dénudation de la gencive, une carie ou à des extraction dentaires sur un terrain irradié. WOLDEN [93] a rapporté dans sa série un seul cas d'ostéoradionécrose maxillaire. De faibles pourcentages ont également été rapportés par DUPUIS [115] et TURNER [116] avec respectivement 3,5 et 2,3%. La réalisation des soins dentaires avant toute irradiation reste le meilleur moyen de prévention.

g- Cancers radio-induits :

Les tumeurs secondaires peuvent être observées après un délai tardif pouvant atteindre 25ans et sont dominées surtout par les sarcomes de l'os ou des parties molles, des carcinomes de la thyroïde et de la peau [117, 96]. Ingersoll [26] rapporte 3 cas de cancers secondaires survenant 6 à 11 ans après le traitement. Pour Frikha [29] deux patientes ont présenté des cancers secondaires qui sont survenus cinq et dix ans après la fin de l'irradiation. La première a développé un carcinome basocellulaire du nez et la seconde a présenté un rhabdomyosarcome localement avancé du cavum.

5. Evolution post thérapeutique

La surveillance clinique post thérapeutique doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tout les 6 mois pendant cinq an, ensuite une fois par an, une nasofibroscopie si possible , doit être pratiquée à 3 mois , puis tout les 6 mois si réponse complète. Une TDM de contrôle doit être pratiquée à 6 mois puis une fois par an, généralement la prise du produit de contraste diminue dans 3 à 6 mois, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique, doivent être pratiquées une fois par an. La scintigraphie osseuse ne sera demandée que s'il ya des signes d'appel osseux.

5.1. Les rechutes locales et locorégionales

Malgré la radiosensibilité et la chimiosensibilité des carcinomes du nasopharynx, il existe un nombre non négligeable de récurrences locales et locorégionales (13 à 30 %) [118] le plus souvent dans les deux ans qui suivent le traitement initial. Leur détection constitue un élément primordial dans la prise en charge du NPC. Dans notre série, le taux de récurrences locorégionales est de 13,3 %.

Tableau 21 : comparaison des taux des récurrences locales

| Auteurs | Nombres de cas | Récidive locorégionales |
|------------------|----------------|-------------------------|
| Jenkin [75] | 66 | 21 |
| Zubizarreta [27] | 16 | 25% |
| Sahraoui [31] | 65 | 15% |
| Frikha [29] | 74 | 1 |
| Notre série | 45 | 6 |

La biopsie sous endoscopie si possible contribue au mieux au diagnostic de la rechute locale et doit impliquer un bilan complet à la recherche de métastase [1, 17].

La suspicion des RLR peut être également révélée sur le scanner devant une reprise de contraste dans une région présentant auparavant une diminution de prise de contraste, surtout s'il ya un effet de masse associé [15]. L'IRM quant à elle seule peut trouver son intérêt pour différencier mieux une fibrose d'une rechute locale [59] ; Un bilan pré thérapeutique précis est indispensable et la TEP est certainement à discuter dans cette indication. Il permet d'apprécier l'extension de la rechute et d'évaluer secondairement la réponse et d'adapter la stratégie thérapeutique.

Un traitement peut être considéré à visée curative en l'absence de métastases à distance, d'invasion endocrânienne ou de destruction importante de la base du crane, car le traitement de ces rechutes permet d'obtenir des taux de survie de trois à cinq ans de 10 à 50 % selon la sélection des patients [89, 118].

Plusieurs approches thérapeutiques ont été proposées : la ré irradiation externe est la méthode la plus utilisée souvent associée à une chimiothérapie. la dose est de 60 Gy voire 90 Gy aux photons X de 25 MV. Le volume cible doit inclure la rechute tumorale avec une marge de sécurité relativement limitée, la faisabilité d'une deuxième irradiation externe de 60 Gy est bien démontrée [99] ; cette dernière doit être particulièrement prudente et réalisée selon une technique de radiothérapie de conformation en 3 dimensions ou de RCMI en excluant d'emblée la moelle épinière , le tronc cérébral, les nerfs optiques et le cerveau [121] en limitant en particulier au minimum la ré irradiation des tissus sains. Jenkin [75] a proposé une réirradiation

des récidives locales à doses de 60 Gy, cette irradiation se faisant par de petits champs en utilisant des caches personnalisés avec des portes d'entrée différentes de celle de la première irradiation. la survie à 5ans était de 17%.

La curiethérapie permet de délivrer une dose élevée d'irradiation au niveau du nasopharynx, en épargnant les tissus avoisinant [77], les patients retraités par cette technique doivent être hautement sélectionnés et présenter une récidive limitée superficielle sans infiltration vers les espaces para et retropharyngés , ou vers la base du crane. Le type de source utilisé est le césium 137, l'iridium 192, l'iode 125, ou l'or 198 pour des implants permanents.

La thérapie photodynamique à base de laser a été testée par certains auteurs et des études pilotes ont montré des survies prolongées à 60 mois [87].

5.2. Les métastases

Le taux de dissémination métastatique à distance chez le sujet jeune varie de 9 à 48% selon les séries. Il est lié au stade T et surtout au stade N de tumeur initiale [51]. La majeure partie des récidives survient dans les trois ans après le traitement et seraient liées à l'existence de micrométases occultes, qui auraient passées inaperçues lors du bilan initial [26]. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, les poumons et plus rarement le foie [16].

Dans notre série, nous avons évalué 22,23% de métastases dont 15,55% sont osseuses, 4,45% hépatiques et 2,23% cérébrales. La survenue de métastases peut être expliquée par le stade avancé de la maladie chez nos malades.

Tableau 22 : comparaison des taux des métastases entre séries

| Auteurs | Nombre de cas | Les métastases |
|---------------|---------------|----------------|
| Frikha [29] | 74 | 24 |
| Sahraoui [31] | 65 | 6 |
| Martin [21] | 25 | 8 |
| Notre série | 45 | 10 |

Comme pour le traitement des formes d'emblée métastatiques, la chimiothérapie est la thérapeutique de référence. Les modalités d'association et d'administration des différents

médicaments doivent encore être précisées. Plusieurs protocoles à base de cisplatine ont donné des taux de réponse et de survie à long terme significatifs [107,108]. Des résultats encourageants ont été rapportés avec des chimiothérapies comportant des taxanes [120].

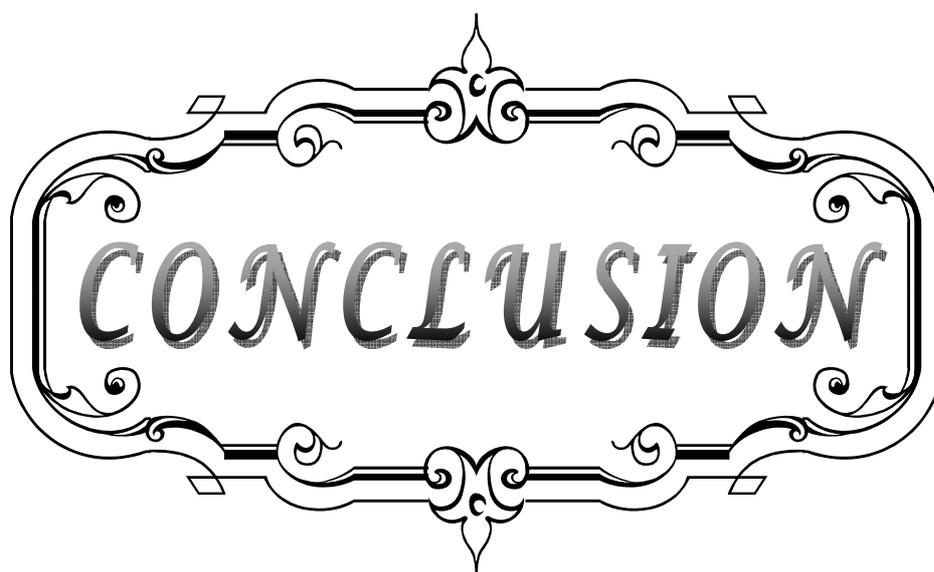
6. Prise en charge et accompagnement psychologique

La représentation sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence. Les effets indésirables des traitements chimiothérapeutiques ou radiothérapeutiques surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte de l'handicap physique et de restriction des activités et/ou des relations sociales, dans un contexte de douleur chronique et de fin de vie.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.

Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme, mais lorsque les soins sont terminés, le patient doit retrouver sa vie. C'est ensuite que commence le véritable travail de deuil de cette vie avant le cancer, une période où la personne a le plus besoin de soutien. Retrouver la continuité de sa vie, l'estime de soi et le plaisir de vivre est un travail long, qui nécessite l'aide d'un professionnel.

La prise en charge médicale et psychologique s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la maladie, qui repose sur une bonne articulation entre soignants psychiatres, somaticiens. Cette articulation a pour objectif d'échanger des informations, de permettre aux soignants d'exprimer et de gérer leurs propres difficultés, de permettre au patient de recevoir une information aussi pertinente que possible à propos de sa maladie et de son pronostic, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.



CONCLUSION

Le cancer du cavum chez le sujet jeune n'est pas une affection rare dans notre pays, la jeunesse de la population, les facteurs génétiques et environnementaux peuvent expliquer cette fréquence plus élevée en comparaison aux pays occidentaux.

Le stade avancé au moment diagnostic, et la fréquence élevée des récives métastatiques, font de ce type de cancer une affection de plus mauvais pronostic chez le sujet jeune que chez le sujet âgé

Les moyens d'amélioration pronostic passent d'abord par un diagnostic précoce.

L'association chimio-radiothérapique représente le meilleur moyen thérapeutique actuel. Elle permet un meilleur contrôle locorégional à des doses d'irradiation plus tolérables et un effet systémique permettant une réduction de taux de métastases à distance, les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront faire la technique de référence pour la prise en charge de nos malades ;dans ce but il est urgent de disposer d'infrastructures médicales plus développées et plus accessibles.



ANNEXES

ANNEXE 1 :**FICHE D'EXPLOITATION DU CANCER DU CAVUM
CHEZ LE SUJET JEUNE****I. IDENTITE :**

Nom et prénom du patient :.....

N°d entré :.....

Sexe: masculin féminin

Age:.....

Ville de résidence: urbaine rural

Profession:.....

Niveau socio-économique: bas moyen Elevé

II. ATCD :

➤ Précisés [] NP []

➤ Personnels :

Infectieux ORL: oui non

Tabac: oui non

Alcool: oui non

Néoplasie : oui non

Régime alimentaire: viande salée [] graisse salée [] produit fumés [] beurre

fermenté [] Non déterminée []

Végétation adénoïde : oui non

Autres : diabète [] HTA []

.....

➤ familiaux :

Cancer du cavum : oui [] non []

Néoplasie dans la famille : oui [] non []

III. Signes fonctionnels :

-Date de début(en mois) :.....

-Durée entre le début de la maladie et la première consultation :.....

-Motif de consultation :.....

-Syndrome rhinologiques : obstruction nasale [] épistaxis [] hyposomnie []
rhinorrhé [] douleur nasale [] sans [] autres :.....-Syndrome otologique : otorrhée [] acouphène [] hypoacousie (unilatérale) []
plénitude [] autres :.....

-Syndrome neurologiques: céphalées [] douleur faciale (V) [] trismus [] dysphonie (X) []

trouble de déglutition (par atteinte du XII) [] diplopie(VI) [] sans []

- Syndrome ganglionnaire : oui [] non []
- AEG, amaigrissement : oui [] non []
- Signes de métastases dès la consultation : oui [] non []
 - Si oui :
 - Douleurs osseuses []
 - douleurs abdominales []
 - douleurs thoracique []
 - nodules cutanés []
 - autres :.....

IV. examen clinique :

- Endoscopie :- lésions bourgeonnante [] ulcérobourgeonnante [] lésion ulcérée [] lésion infiltrante [] bombante [] polyploïde [] Normale []
- Adénopathies : - oui [] non []
 - Unique [] multiples [] Unilatérale [] bilatérales []
 - Taille : < 3cm [] 3-6cm [] >6cm []
 - Localisation :.....
- Etat buccodentaire : bon [] mauvais [] NP []
- Otoscopie : otite séreuse [] polype [] perforation [] normale [] Non faite []
- Ex. abdominal : normal : oui [] non []
- Ex. thoracique : normal : oui [] non []
- ex.ostéoarticulaire : normal oui [] non []
- Ex. neurologique : - exploration des paires crâniennes : Précisé [] NP []
 - oculomotricité (III-IV-VI) : normale : oui [] non []
 - motricité de la face(VII) : normale : oui [] non []
 - le réflexe pupillaire (II-III) : normal : oui [] non []
 - l examen des nerfs mites et du XII : normal : oui [] non []
- Adénopathie extrarégional : oui [] non []

V.EXAMENS PARACLINIQUES :

- Biopsie du cavum : -carcinomes épidermoïdes différenciés kératinisant
 - Carcinomes épidermoïdes différenciés non kératinisant
 - carcinomes indifférenciés de type nasopharyngien
 - lymphomes : LMND [] MDH []

- Adénocarcinome: []
- Sarcome: []
- Autre tumeurs malignes:
- TDM faciale et cervicale :-faite : oui [] non []
- IRM du cavum : -faite : oui [] non []
- Radiographie pulmonaire :-faite : oui [] non []
 - métastase [] normale [] autre.....
- TDM pulmonaire :-faite : oui [] non []
 - métastase [] normale []
- Echographie abdominale : -faite : oui [] non []
 - si oui :-métastase hépatique []
 - métastase surrénale []
 - APD profonde []
 - autre :.....
 - normal []
- TDM abdominale :-faite : oui [] non []
 - si oui :-métastase hépatique []
 - métastase surrénale []
 - APD profonde []
 - autre :.....
 - normal []
- Scintigraphie osseuse : métastase [] normale [] non faite []
- TDM cérébrale : métastase [] normale [] non faite []
- Dosage des anticorps anti EBV : faite non [] oui []

VII. Classification TNM

- T : T1 [] T2a [] T2b [] T3 [] T4 []
- N : N0 [] N1 [] N2a [] N2b [] T2c [] N3 []
- M : M0 [] M1 []
- Stade : I [] IIA [] IIB [] III [] IVA [] IVB [] IVC []

VII. Chimiothérapie :

- Faite : oui [] non []

- Type : néo adjuvante [] palliative []
- protocole : cisplatine + adriablastine [] cis+farmorubicine [] TPF [] BEC []
xelada+cisplatine [] autre.....
- Nombre de cycles :.....
- Complications : hématologiques [] digestives [] rénales [] autre []

VIII. Radiothérapie :

- fait : oui [] non []
- Seul : oui [] non []
- site/Dose : -Tumeur : - Ganglions
- Etalement /fractionnement : -durée :.....
- nbre des séances /jours :.....
- nbre des jours /semaine :.....
- NP []
- Complication : mucite [] radiodermite [] Hypoacousie [] autres :...

IX. Association RTH-CTH

- Faite : oui [] non []
- Protocole : -cisplatine : [] -hebdomadaire [] daily []
-5FU : []
- autre :
- NP : []

X. Chirurgie cervicale ganglionnaire :

- faite : non [] oui []
- Résultat :.....

XI. SUVI ET EVOLUTION

- Précisée [] NP []
- rémission totale : oui [] non []
- rémission partielle : oui [] non []
- Récidive : oui [] non []
Délai de récurrence :
- Site de récurrence : cavum [] ADP []
- Traitement de récurrence : CT [] RT [] CT+RT [] chirurgie []
- Métastase : oui [] non []
Délai de métastase :.....
Site de métastase : os [] foie [] poumon [] autre []

Traitement de métastase : CT : oui [] non []

protocole :.....

Autres TTT :.....

Décès : oui [] non []

XII. Perdu de vue :

➤ Oui [] non []

➤ Avant TT [] au cours de CT [] après CT []
au cours RT []

ANNEXE 2 :**Classification TNM UICC 2002**

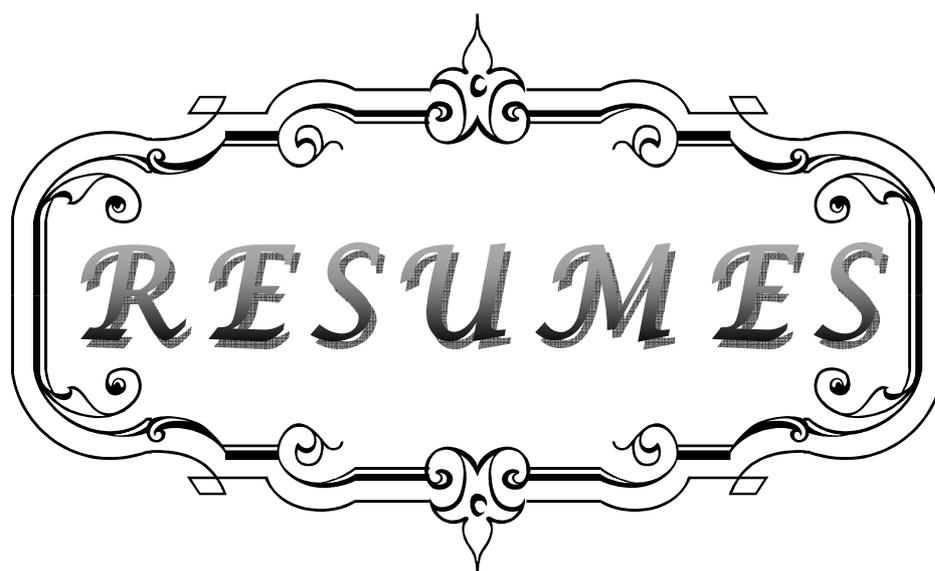
| Taille initiale de la tumeur (T) | | |
|---|--|--|
| T1 | Tumeur limitée au nasopharynx | |
| T2 | Extension tumorale aux tissus mous de l'oropharynx et / ou à la fosse nasale | |
| | T2a | Sans extension para-pharyngée |
| | T2b | Avec extension para-pharyngée |
| T3 | Invasion tumorale des structures osseuses et /ou des sinus maxillaires | |
| T4 | Tumeur avec extension intracrânienne et / ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse sous-temporale, de l'hypopharynx, de l'orbite ou de l'espace masticateur | |
| Atteinte ganglionnaire (N) | | |
| Nx | Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte ganglionnaire | |
| N0 | Pas de signe d'atteinte des ganglions régionaux | |
| N1 | Atteinte unilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques \leq 6 cm au dessus du creux sus-claviculaire | |
| N2 | Atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques \leq 6 cm au dessus du creux sus-claviculaire | |
| N3 | Atteinte d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques | |
| | N3a | $>$ 6cm |
| | N3b | Extension dans le creux sus-claviculaire |
| Métastases (M) | | |
| M0 | Pas de métastase | |
| M1 | Présence de métastase | |

ANNEXE 3 :**Classification par stades UICC 2002**

| | | |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Stade I | T1 NO MO | |
| Stade II | Stade IIA | T2A NO MO |
| | Stade IIB | T1 N1 MO. T2 a N1 MO. T2b NO N1 MO |
| Stade III | T1 N2 MO, T2 N2 MO, T3 NO NI N2 MO | |
| Stade IV | Stade IVA | T4 NO N1 N2 MO |
| | Stade IVB | Tout T N3 MO |
| | Stade IVC | Tout T Tout NM1 |

Annexe 3 :**Grades des complications de la chimiothérapie**

| Toxicité | | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|---|--------------------------------|
| Hématologique | | | | | | |
| (adulte) | Hémoglobine | >11g/100 ml ou > 6,8 mmol/l | 9,5-10,9g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l | 8-9,4g/100ml ou 4,95-5,5mmol/l | 6,5-7,9g/100ml ou 4-4,9mmol/l | <6,5g/100ml ou <4mmol/l |
| | Leucocytes (1000/mm3) | >40 | 3-3,9 | 2-2,9 | 1-2,9 | <10 |
| | Polyneutrophiles (1000/mm3) | >2 | 1,5-1,9 | 1-1,4 | 0,5-0,9 | <0,5 |
| | Plaquettes (1000/mm3) | >100 | 75-99 | 50-74 | 25-49 | <25 |
| | Hémorragie | Absence | Pétéchies | Modérée | Moyenne | Très importante |
| Gastro-intestinale | | | | | | |
| | Bilirubine | <1,25 × N | 1,26-2,5 × N | 2,6-5 × N | 5,3-10 × N | >10 × N |
| | Transaminases | <1,25 × N | 1,26-2,5 × N | 2,6-5 × N | 5,1-10 × N | >10 × N |
| | Phosphatases alcalines | <1,25 × N | 1,26-2,5 × N | 2,6-2 × N | 5,1-10 × N | >10 × N |
| | Muqueuse buccale | Sans changement | Douleur Ulcère | Erythème, Ulcère Alimentation Solide possible | Ulcération Alimentation Liquide seulement | Alimentation Impossible |
| | Nausées Vomissements | Absence | Nausées | Vomissements transitaires | Vomissements nécessitant traitement antiémétique | Vomissement Incoercible |
| | Diarrhée | Absence | Transitoire <2jours | Tolérable mais >2 jours | Intolérable demandant traitement | Hémorragique |



RESUMES

RESUME

Le cancer du cavum chez le sujet jeune est une entité rare, le but de notre travail est d'analyser l'aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du cavum chez le sujet jeune de ≤ 40 ans.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 45 patients diagnostiqués porteurs d'un carcinome du cavum entre 2003 et 2008 et traités au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech

Résultats : Dans la même période 152 malades ont été traités pour cancer du cavum, 45 malades étaient âgés de moins de 40ans (29.6%).

L'âge moyen de nos malades était 24,5 ans. 23 patientes étaient de sexe féminin (sex-ratio=0,95). La Symptomatoologie révélatrice a été dominée par les adénopathies cervicales (86,66%), le type histologique UCNT prédominait avec 73,33% des cas. 84,5% des patients étaient classés T3-T4 et 82,22% N2-N3 avec un malade métastatique d'emblé au niveau pulmonaire, le traitement était à base de chimiothérapie néoadjuvante suivie de radio-chimiothérapie concomitante chez 91,11% des patients, deux patients étaient perdus de vue avant le début de traitement. L'évolution a été marquée par la rémission complète dans 51,12% des cas, mais 13,33% des tumeurs ont récidivés localement et 22,23% ont rechutés à distance.

Discussion : Le pronostic de ce cancer est classiquement mauvais chez le sujet jeune vu les formes localement avancées (fréquence élevée des stades III et IV) et la fréquence de récives métastatiques.

Conclusion: L'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer par un diagnostic précoce en évoquant le cancer du cavum chez le sujet jeune surtout dans notre contexte.

SUMMARY

Nasopharyngeal carcinoma is rare in young patients. The aim of our study was to assess the epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and progressive aspects of nasopharyngeal carcinoma in young adults under 40 years of age.

Patients and methods : In this retrospective study we report 45 patients aged less than 40 years old, diagnosed with nasopharyngeal carcinoma between 2003 and 2008 in our department of oncology at university hospital Mohammed VI in Marrakech.

Result : In same period 152 patients were treated for nasopharyngeal carcinoma, 45 patients were aged under 40 years (29,6%)

The median age was 24,5 years, 23 patients were females (sex-ratio=0,95). The most frequent signs revealing was the cervical lymph node syndrome in 86,66% of patients. Histologic type was undifferentiated carcinoma (UCNT) in 73,33% of the cases. At diagnosis, 84,5% of the tumors were classified as T3-T4, 82,22% as N2-N3 and a patient was metastatic. The treatment was made of neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in 91,11% of the patients, 2 patients were lost to follow up before the start of treatment. The evolution was marked by complete remission in 51,12% of the patients, but 13,33% of tumors recurred locally and 22,33% relapsed at a distance.

Discussion : The prognosis of this cancer is generally bad in the young and the reasons of this bad prognosis is related to the diagnosis of the disease at an advanced stage (high frequency of stages III and IV) and high frequency of distant metastases.

Conclusion: The improved prognosis of this cancer is through early diagnosis by referring cancer in younger patients especially in our context.

ملخص

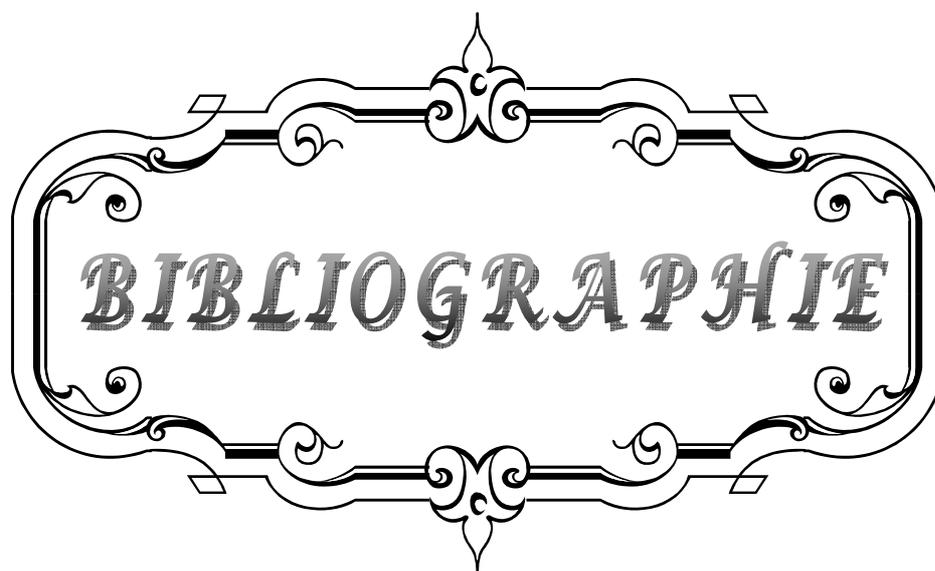
سرطان البلعوم الأنفي في الشباب هو نوعية نادرة. الغرض من هذا العمل العلمي هو توضيح المظاهر الوبائية والسرييرية المرضية والعلاجية والمتطورية لهذا السرطان
الوسائل : أجريت دراسة استرجاعية ل 45 مريضا أعمارهم أقل من 40 عاما في مصلحة الأنكولوجيا بالمركز الإستشفائي محمد السادس بمراكش على مدة 6 سنوات (2003-2008).
النتائج: لقد تمت في هذه المدة نفسها معالجة 152 حالة سرطان البلعوم الأنفي منها 45 حالة عمرها أقل من 40 سنة (29,6%).

متوسط العمر 24.5 سنة و تشكل النساء 23 من المرضى (نسبة الجنس = 0,95). العلامة السرييرية الأكثر ترددا تتمثل في متلازمة العقدة الليمفاوية في 86,66 % من المرضى. وقد تم العثور على سرطان البلعوم الأنفي غير متميزة من نوع (UCNT) في 73,33 % من الحالات. صنفت 84,5 % من الأورام كما T4-T3، 82,22 % كما N3-N2. كان مريض واحد بسرطان منتشر عند التشخيص. تم القيام بالعلاج الكيميائي الأولي يليه العلاج بالأشعة المتزامن في 91,11 % من الحالات. وقد تميز تطور بشفاء كامل في 51,12 % من الحالات ، ولكن 13,33 % من الأورام تكرر محليا و 23، 2 % ظهر في مكان آخر.

نقاش : إن إنذار هذا السرطان عادة ما يكون سيئا عند الشباب و أسباب ذلك ترتبط بتشخيص المرض في مرحلة متطورة (تردد مرتفع للمراحل III و IV) و لتردد المرتفع للحالات المنتشرة في أماكن أخرة.

خاتمة : إن تحسين إنذار هذا السرطان يستلزم تشخيصا مبكرا و استحضاره عند الشباب بصفة خاصة في

كياننا.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Fandi A, Altun M, Azli N.**
Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutiques.
Bull cancer 1994 ;81 :571–586.
2. **Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussem H, Ghannem H, Harrabi I.**
Le cancer du cavum de l'enfant
Cancer radiother 2000;54:162s
3. **Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E.**
Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment.
Semin. Oncol 1994;21:382–397.
4. **Arfaoui A, Soulaymani A, Quayou A, Habib F, Choulli M.**
Le cancer du cavum au maroc : étude épidémiologique sur l'échantion.
Antropo 2007;14:75–82.
5. **Herni R, André D.**
Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle.
Tome 1. Tete et cou. Pp.454–
6. **Crépy C.**
Anatomie cervico-faciale.
Volume 1 : tome 3.pp.258–263.
7. **Frankh–Netter MD.**
Atlas d'anatomie humaine.
8. **Jean C, Jorg H, Michèle D, Christine G.C, Olivier P, Valéric R.**
Impact internat. Le mensuel de référence.
ORL. 2003.
9. **Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D.**
Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats.
Lemerle, Masson,
Paris 1993,pp.88–89.

10. **Lee AW, Chan DK, Fowler JF.**
Staging nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N by HO and UICC/AJCC systems.
Union Internationale contre le cancer. American Joint Comitee for cancer. Clin Oncol(R. Coll Radiol) 1996;8(3): 146–54.
11. **Ho JHC, Huang DP, Fong YY.**
Salted fish and nasopharyngeal carcinoma in southern Chinese.
Lancet 1978 ; 2 :626.
12. **Busson P, Ooka T, Corbex M.**
Carcinomes nasopharyngés associés au virus EB: de l'épidémiologie à la thérapeutique.
Médecine sciences 2004;20(4):11–7.
13. **Chan KH, Gu YL, Ng F, Ng PS, Seto WH, Sharm JS.**
EBV specific antibody-based and DNA-based assays in serologic diagnosis of NPC.
Int J Cancer 2003;105:706–9.
14. **Alj S, Ouazzani H, Tahiri M, Nejmi S, Noir le, Desgrange.**
Les cancers du cavums au Maroc.
Rev laryngol 1980 ;101 :487–90.
15. **Bouhris J, Schwaab G.**
Cancer du nasopharynx (cavum).
Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20–590–A–10,14p.
16. **Sham J.S.T, Cheung Y.K, Chan F.L, Choy D.**
Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases.
Br. J. Radiol 1990;202–205.
17. **Eschwège F, El Gueddari B, Bourhis J.**
Carcinomes du nasopharynx: aspects cliniques, indications et résultats de la radiothérapie transcutanée et de la curiethérapie.
Cancer Radiother 2001;5:189–194.
18. **Chunying Shen, Yunsheng Gao, Tingting Xu, Xiaoshen Wang, Hongmei Ying, Chaosu Hu.**
Carcinoma of the Nasopharynx in Young Patients: a Single Institution Experience
Clinical Oncology 2009;21: 617–622

19. **Hamdi-Cherif M, Laouamri S.**
Cancer du nasopharynx: épidémiologie et facteurs de risque.
Eurocancer 2009;36:263-266.
20. **Corbex M.**
Enviromental risk factors for nasopharyngeal carcinoma in North Africa. Case-control study of nasopharyngeal carcinoma in Maghreb.
Presented at the East-West symposium on nasopharyngeal cancer.Toronto, Canada, June 14-16;2005
21. **Martin D, Shah K.J.**
Carcinoma of the nasopharynx in young patients.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1994 ;28 : 991-999.
22. **Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Carranza A, et al.**
Treatment and outcome of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx in childhood: a 13-year experience.
Med Pediatr Oncol. 1986;14:6-11.
23. **Fernandez CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera RA.**
Nasopharyngeal carcinoma in children.
Bull cancer 1976;37:2787-2791.
24. **Deutsch M, Mercardo R, Parsons A.**
Cancer of the nasopharynx in children.
Cancer 1978;41:1128-33.
25. **Singh W.**
Nasopharynx carcinoma in Caucasian children, a 25 years studys.
The journal of laryngology and otology 1987;101:1248-1253.
26. **Ingersoll L, Woo SY, Donaldson S, et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in the young: a combined M.D. Anderson and Stanford experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 881- 887.
27. **Zubizarita P.A, D'antonio G, Rsalowski et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution experience with combined therapy.
Cancer 2000;89(3):690-695.

-
28. **Huang T.B.**
Cancer of the nasopharynx in childhood.
Cancer 1990;66:968-971.
29. **Frikha M, Toumi.N, Ghorbel.L, Ben Salah.H, Khabir.A, Karray.H, Gargouri.R, Boudawara.T, Ghorbel.A, Daoud.J**
Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune: aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives.
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14 :169-175.
30. **VARAN.A, OZYAR.E et al.**
Pediatric and young adult nasopharyngeal carcinoma patients treated with preradiation cisplatin and docetaxel chemotherapy.
Radiation Oncology Biol. Phys 2009; 73(4): 1116-1120.
31. **Sahraoui S, Acharki A, Benider A, Bouras N, Kahlain A.**
Nasopharyngeal carcinoma under 15 year of age, a retrospective review of 65 patients.
Ann.Oncol 1999 ;10 :1499-1502.
32. **Ammor S, Baali A, Hubert A, Cherkaoui M.**
Approche épidémiologique du cancer du rhinopharynx dans la région de Marrakech.
Antropo 2003;5:39-47.
33. **Yu M.C, Yuan.J.M.**
Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.
Semin.Cancer Biol 2002;12:421-429.
34. **Poirier S, Ohshima H, The De G, Hubert A, Bourgadi MC, Bartsch H.**
Volatile nitrosamine levels in common foods from Tunisia, south China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma.
Int J Cancer 1987;15(39):293-296.
35. **Chow WH, Mclaughlin JK, Hrubec Z, Nam JM, Blot WJ.**
Tobacco use and nasopharyngeal carcinoma in a cohort of US veterans.
Int J.Cancer 1993;55:538-40.
36. **Raab-Traub N.**
Epstein-barr virus in the pathogenesis of NP.
Semin.Cancer Biol 2002;12:431-441.
-

37. **Dardari R, Khyatti M, Juhadi H, Benider A, Ettayebi, Kahlain A.**
Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma.
Int.J.Cancer 2001;92:294-297.
38. **Goldsmith DB, West TM, Morton R.**
HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese : a meta-analysis.
Clin Otolaryngol 2002 ;27 :61-7.
39. **Burt RD, Vaugan TL, Mcknight B, Davis S, Beckmann AM, Smith AG.**
Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the united States.
Cancer Epidemiol Biomarkers 1987;39:293-6.
40. **Brugère J., Bataini P., Chavanne G., Laurent M.**
Tumeurs malignes du nasopharynx (Cavum).
Encycl. Méd. Chir (Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20590 A, 11-1983.
41. **Chan SH.**
Immunogenetics of nasopharyngeal carcinoma : position in 1980.
Ann. Acad Med Singapore, 1980 ; 9 : 296-99.
42. **Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L.**
Les carcinomes du nasopharynx:données actuelles.
Pathologie Biologie 2004;11:15-22.
43. **Rodriguez S.K, Keryer A, Drira C, Chorbél M, Jlidi A, Bernehiem R.**
Conventional and array-based CGH analysis of Nasopharyngeal Carcinomas from the Mediterranean area: high frequency of gains at 1q and 12p and losses at 11q and 13q.
Cancer Genetics and Cytogenetics 2005(sous presse).
44. **Feng BJ, Huang W, Shugart YY.**
Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4.
Nat Genet 2002;31:395-9.
45. **Xiong W, Zeng Z.Y, Xia J.H, Xia K, Shen S.R.L et al.**
A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Res 2004;6:1972-1974.

46. **Jalbout M, Bouaouina N, Gargouri J, Corbex M, Ben Ahmed S, Chouchane L.**
Polymorphism of the stree protein HSP70-2 is associated with the susceptibility to the nasopharyngeal carcinoma.
Cancer Lett 2003;10(193):75-81.
47. **Duraiswamy J, Sherritt M, Thomson S, Tellam J, cooper L, Connolly G.**
Therapeutic LMP1 polypeptide vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma.
Blood 2003;101:3150-3156.
48. **Yip TT, Ngan RK, Lau WH, Poon YF, Joab I, Cochet C.**
A possible prognostic role of immunoglobulin-G antibody against recombinant EBV BZLF-1 transactivator protein ZEBRA in patients with NPC.
Cancer 1994;74:2414-24.
49. **Jeon Y.K, Lee B.Y, Kim J.E, Lee S.S, Kim C.**
Molecular characterization of Epstein-Barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea.
Head Neck 2004 ;26 :573-583.
50. **Zong YS, Zhang J.X, Chen H.L, Chan K.H, Nicholls J.**
Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma.
Cancer 1992;69:3-7.
51. **Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik.**
Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 1992;23:271-280.
52. **HO JH.**
An epidemiologic and clinical study of nasoharyngeal carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978 ;4 :183-188.
53. **Nicholls JM, Agathangelow A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G.**
The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variante reminiscent of Burkitt's lymphoma.
J Pathol 1997;183:164-8.

-
54. **Ma BB, Chan AT.**
Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma.
Cancer 2005;103:22-31.
55. **Lim LH, Goh CH, Loong SL, Khin LW.**
Nasopharyngeal carcinoma in young patients.
Int J Clin Pract 2003;57(10):871-4.
56. **Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, Chang Lai SP.**
Comparision of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:1130-1134
57. **Ayan I, Altum M.**
Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35:485-492.
58. **Chang Yao, Tung Che-Huang, Hung Yu-Tzu et al.**
Requiment for cell-to-cell contact in EBV infection of nasopharyngeal carcinoma cells and keratocytes.
Journal of virology 1999;73(10):8857-8866.
59. **Chong VF, Fan YF.**
Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP.
Radiology 1997;202:463-470.
60. **Sham JS, Chua D.T, Nicholls J.M, Au G.K .**
Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx : Lack of prognostic value on local control.
Cancer 1992 ;69 :854-859.
61. **Grégoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V.**
CT-based delineation of lymph node levels and related CT Vs in the node-negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG, consensus guidelines.
Radiother.Oncol 2003 ;69 :227-236.
-

-
62. **Ng SH, Chang JT, Chan SC, Ko S.F, Wang HM, Liao CT.**
Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET, Eur. Imaging 2004;13:1073–1080.

 63. **Tsuji H, Kamada T, Takamura A, Matsuoka Y, Usubichi H.**
Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy, TNM, Classification of malignant tumors. Sixth Edition.UICC 2003 :33–37.

 64. **Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al.**
Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:849–53.

 65. **Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, Ghorbel A, Jlidi R, Drira MM, et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence : analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:2349–54.

 66. **Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, Ghosh S, Bhalla V, Banavali S et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in children: 10 years experience at the Tata Memorial Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:189–95.

 67. **Selek U, Ozyar E, Ozyigit G, Varan A, Buyukpamukcu M, Atahan L.**
Treatment results of 59 young patients with nasopharyngeal carcinoma *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69:201–207.

 68. **Zaghloul MS, Dahaba NM, Wahab AA, et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: successful role of retrieval therapy. *Tumori* 1993;79:123–127.

 69. **Chen C, Han F, Zhao C, Lun L, Sun Y, Liu X, et al.**
Treatment results and late complication of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Br Radiol* 2009;82:452–8.

-
70. **Chan AT, Teo PM, Ngan RK, et al.**
Concurrent chemotherapy–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression–free survival analysis of a phase III randomized trial.
J Clin Oncol. 2002;20:2038–2044.
71. **Kaasa S, Kragh–Jensen E, Bjordal K, Lund E, Evensen J.F, Vermun H.**
Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma.
Acta Oncol 1993 ;32 :531–536.
72. **Baker S.R, Wolf R.**
Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy
Cancer 1982 ;49 :163–169.
73. **Brugere J, Coupez D, Point D.**
Cancer du nasopharynx.
Rev.Prat 1978;28(31):2399–2408.
74. **Strojan P, Benedik M.D, Krageu B, Jereb B.**
Combined radiation and chemotherapy for advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in children.
Med.Pediatr.Oncol 1997;28(5):366–9.
75. **Jenkin R.D.T, Anderson J.R, Jereb B.**
Nasopharyngeal carcinoma: a retrospective review of patients less than thirty years of age.
Bull cancer 1981;47:360–366.
76. **Noel G, Dessard–Diana B, Vignot S, Mazon JJ.**
Les traitements des cancers du nasopharynx : revue de la littérature.
Cancer Radiother 2002;6:59–84.
77. **Devita VT.**
Principles and practice of oncology.
5 th edition 1997;29:765–771.
78. **Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al.**
Improved long–term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharyngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46: 859–864.
-

-
79. **Ozyar E, Selek U, Laskar S, et al.**
Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Rare Cancer Network study.
Radiother Oncol 2006;81: 39-46.
80. **Bouaouina N, Barraji H, Bouzouita.**
Traitement des cancers indifférenciés du cavum(UCNT) dans le centre Tunisien.
Cancers/Radiother 1998 ;2 :634-5.
81. **Perez CA.**
Principles and practice of radiation oncology.
Cancer 1990;28:617-41.
82. **Leibel S, Kutcher G, Harrison L.**
Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 1991;20:823-833.
83. **Kam M.K, Chau R.M, Suen J, Choi P.H, Teo P.M.**
Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma:dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 2003;56:145-157
84. **Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R.**
The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatments design study.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 2004;46:195-205.
85. **Laskar S, Bahl G, Muckaden M, et al.**
Nasopharyngeal carcinoma in children: comparison of conventional and intensity-modulated radiotherapy.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 2008;72:728-736.
86. **Louis CU, Paulino AC, Gottschalk S, Bertuch AA, Chintagumpala M, Heslop HE, et al.**
A single institution experience with pediatric nasopharyngeal carcinoma: high incidence of toxicity associated with platinum-based chemotherapy plus IMRT.
J Pediatr Hematol Oncol 2007 ;29 :500-5.
-

-
87. **Lin R, Slater J.D, Yonemoto L.T, Grove R.I, Teichman S.L, Watt D.K.**
Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy dose volume histogram analysis.
Radiology 1999;213:489–494.
88. **Teo P.M, Leung S.F, Lee W.Y,Zee B.**
Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose–tumor–control relationship above conventional tumoricidal dose.
Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys 2000;46:445–458.
89. **Yan J.H, Hu Y.H, Gu.Z.**
Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma: Report of 219 patients.
Acta Radiol Oncol 2000;46:445–458.
90. **Lu J.J, Shakespeare T.P, Tan L.K, Goh B.C, Cooper J.S.**
Adjuvant fractionated high–dose–rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma.
Paris: EMC, Obstétrique, Pédiatrie; 1999.
91. **Nakamura RA, Novaes PE, Antoneli CB, Fogaroli RC, Pellizzon AC, Ferrigno R, et al.**
High dose–rate brachytherapy as part of a multidisciplinary treatment of nasopharyngeal lymphoepithelioma in childhood.
Cancer 2005;104:525–31.
92. **Qin D, Hu Y, Yan J, Xu G, Cai W, Wu X.**
Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation.
Cancer 1988;61:1117–1124.
93. **Al Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al.**
Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099.
J Clin Oncol 1998;16:1310–7.
94. **Chan AT, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al.**
Overall survival after concurrent cisplatin–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.
J Natl Cancer Inst 2005;97:536–9.
-

-
95. **Venkitaraman R, Ramanan SG, Sagar TG.**
Nasopharyngeal cancer of childhood and adolescence: a single institution experience.
Pediatr Hematol Oncol 2007;24:493-502.
96. **Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al.**
Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharyngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46: 859-864.
97. **Kupeli S, Varan A, Ozyar E, et al.**
Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood.
Pediatr Blood Cancer 2006;46:454-458.
98. **Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, Gasmi J, Cortes-Funes H, Boussem H.**
High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy.
J Natl Cancer Inst 1990;82:616-620.
99. **Cvitkovic, Bachouchi M, Azli N, Gasmi J, Cortes-Fune H, Boussem H.**
Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy(cisplatin, epirubicin,bleomycin) plus radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival-International Nasopharynx Cancer Study Group-VUMCA I Trial.
Int J Radiat Oncol Bio Phys 1996;35(3):463-9.
100. **Faivre S, Janot F, Armand J.P.**
Optimal management of nasopharyngeal carcinoma
Curr Opin Oncol 2004;16:231-235.
101. **Fee W, Robertson J.B, Goffinet D.R.**
Long-term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal failure.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1233-1236.
102. **Shu CH, Tu G, Hu Y, Ye N.**
Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma in anterior marginal miss after radiotherapy.
Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121(5):622-6.
-

- 103. Bedwinek J.M, Perez C.A, Keys D.J.**
Analysis of failure after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx.
Cancer 1986;45:2725-2729.
- 104. Frikha M, Bouaziz M, Daoud J, Ghorbel A, Ellouni M, Boudaya M.**
Evaluation de la réponse tumorale et ganglionnaire à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx.
Bull Cancer 1997;84:273-276.
- 105. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Johnson PJ.**
The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma.
Cancer 1998;82:1003-1012.
- 106. Chi K.H, Chang Y, Guo W, Shiau C, Wang L, Hsu M.**
A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1238-1244.
- 107. Choo R, Tannockl.**
Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx: a review of the Princes Margaret hospital experience.
Cancer 1991;68:2120-2124.
- 108. Fandi A, Bachouchi M, Azli N, Boussem H, Wibault P, Eschwege F.**
Long-term disease-free survivors in metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type.
J Clin Oncol 2000;18:1324-1330.
- 109. Serin M, Erkac H.S, Elhan A.H, Calmak A.**
Nasopharynx carcinoma in childhood and adolescence.
Med Pediatr Oncol 1998;31(6):468-505.
- 110. Mertens R, Granzen B, Lassay L.**
Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91.
Cancer 1997;80(5):951-959.

-
111. **Nasr Ben Ammar C, Chaari N, Kochbati L, Attia I, Ben Hamadi D, Chebbi A, et al.**
Radionécrose cérébrale chez les patients irradiés pour cancer du nasopharynx : à propos de neuf cas.
Cancer Radiother 2007;11:234-40.
112. **Siala W, Mnejja W, Khabir A, Ben Mahfoudh K, Boudawara T, Ghorbel A, et al.**
Toxicité neurologique tardive après traitement des carcinomes nasopharyngés.
Cancer Radiother 2009;13:709-14.
113. **Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucsky P, Hundgen M, Stetter G, et al.**
Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH).
Cancer 2005;104:1083-9.
114. **Flamant F, Sarrazin D, Schwaab G, et al.**
Séquelles tardives des traitement locaux curateurs dans tumeurs malignes de la sphère ORL chez l'enfant.
Act Carcinologie cervico-faciale 1981 ;6 :109-120.
115. **Meadows A.T, Silber J.**
Delayed consequences of therapy for childhood cancer.
Ca C.J.C 1985 ;85 :271-286.
116. **Dupuis O, Julieron M. Attal L, et al.**
Radiothérapie accéléré : premiers resultants dans une série de carcinomes des VADS localement très évolués.
Ann otolaryngol Chir Cervico Fac 1996;113:251-60.
117. **Turner S.L, Tiver K.W.**
Synchronous radiotherapy and chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:371-7.
118. **Wong Z.W, Tan E.H, Yap S.P, Tan T, Leong S.S, Fong K.W.**
Chemotherapy with or without radiotherapy in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma.
Head Neck 2002;24:549-554.
-

119. Shin S.S, Ahn Y.C, Lim do H, Park W, Huh S.J.

High dose 3-dimensional re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal cancer.
Yonsei Med J 2004;29:100-106.

120. Au E, Tan E.H, Ang P.T.

Activity of paclitaxel by three-hour infusion in Asian patients with metastatic undifferentiated nasopharyngeal.
Cancer Ann Oncol 1998;9:327-329.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أَن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وَأَن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافةِ أدوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ بآذلاً

وسعي في استنقاذها مِنَ الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وَأَن أحفظَ لِلنَّاسِ كرامَتَهُم، وأستترَ عورتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وَأَن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ، بآذلاً رعايتي للطبِّيةِ للقريبِ

والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وَأَن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وَأَن أوقرَ مَنْ علّمني، وأعلمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ

الطبيّيةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وَأَن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ، نقيّةً ممّا يُشِينها تَجَاهَ

اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش
سنة 2011

أطروحة رقم 94

سرطان البلعوم الأنفي عند الشباب الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011

من طرف

الآنسة أسماء لحمود

المزادة في 03 نونبر 1983 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان البلعوم الأنفي في الشباب - العلاج الكيميائي- العلاج بالأشعة - التشخيص.

اللجنة

الرئيس

السيد ع. را جي

أستاذ في جراحة الأنف و جراحة

المشرف

السيد ع. الطاهري

أستاذ مبرز في العلاج الاشعاعي

الحكام

السيد ع. صدقي

أستاذ في الفحص بالأشعة

السيد ع. الفكري

أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة