

LISTE DES ABREVIATIONS

HALD : Hôpital aristi le Dantec

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ORL : Oto-rhino-laryngologie

TNM : Tumeur, Ganglion, Métastase, système de classification du stade de tumeurs (*Tumor, Node, Metastasis*).

UICC : Unité internationale de lutte contre le cancer

VADS : Voies aérodigestives supérieures

VRI : Voies respiratoires inférieures

CE : Carcinome épidermoïde

AJC : Association joint committee

% : Pourcentage

ADN : Acide désoxyribonucléique

EBV : Epstein Barr virus

UCNT : Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type

NPC : Nasopharynx carcinome

SC : carcinome spinocellulaire

TNF : Facteur de nécrose tumorale

LMP : Latent membrane protein

BART : Binder of Arl Two

EBERs : Epstein–Barr virus-encoded small RNAs

EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen

PKR : Protein kinase R

EIF : Eukaryotic initiation factors

STAR : Steroidogenic acute regulatory

Jak 3 : Janus kinase 3

BEC : Bléomycine, Epirubicine, Cisplatine

FMEP : Fluoro-uracile, Mitomycine, Epirubicine, Cisplatine

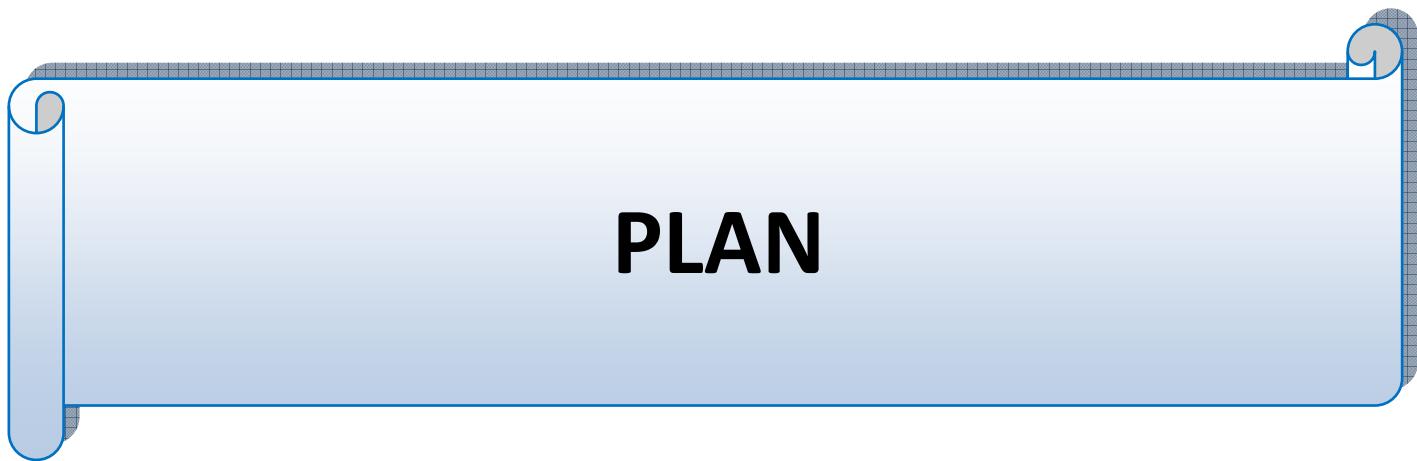
PBF : Cisplatine, Bléomycine, Fluoro-uracile

TDM : tomodensitométrie

IRM : imagerie par résonnance magnétique

TEP : Tomographie par Émission de Positrons

FDG : fluorodésoxyglucose



PLAN

Introduction	1
PREMIERE PARTIE	3
I.Anatomie.....	4
II.Physiologie	11
III.PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ET CANCER	13
IV.Anatomopathologie	14
V. Histoire naturelle ou Modalités d'extension.....	18
VI. Classifications	21
VII.Epidémiologie.....	24
VIII.Etiopathogénie.....	26
IX.Etude clinique.....	32
X-Examens paracliniques.....	35
XI.Les barrières du traitement du cancer chez le sujet âgé	39
XII.Traitement.....	41
DEUXIEME PARTIE	51
I.MATERIEL ET METHODES	52
II- RESULTATS	55
NOS OBSERVATIONS.....	56
Observation N° 1	56
Observation N°2	57
Observation N°3	58
Observation N°4	59
Observation N°5	59
III- DISCUSSION	63
CONCLUSIONS	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	71

INTRODUCTION

Les cancers du nasopharynx sont des lésions malignes des voies aéro-digestives supérieures (VADS), développées aux dépens de la muqueuse du cavum (carcinomes) ou à partir de l'amygdale pharyngée (lymphomes).

Ils constituent à plusieurs titres une exception parmi les cancers des voies aérodigestifs supérieurs par leur :

- répartition tout à fait inégale et surprenante avec des foyers endémiques connus ;
- symptomatologie d'emprunt fréquemment liée à l'atteinte des structures anatomiques voisines retardant considérablement le diagnostic avec une plus grande fréquence des cas évolués ;
- caractère histologique particulier dominé par l'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharangeal type) ;
- étiologie multifactorielle associée de façon constante au EBV ;
- profil évolutif particulier marqué par un taux élevé de métastases ganglionnaires mais surtout viscérales,
- plus grande sensibilité au traitement, ils sont plus radiosensibles et chimiosensibles que les autres carcinomes de la tête et du cou.

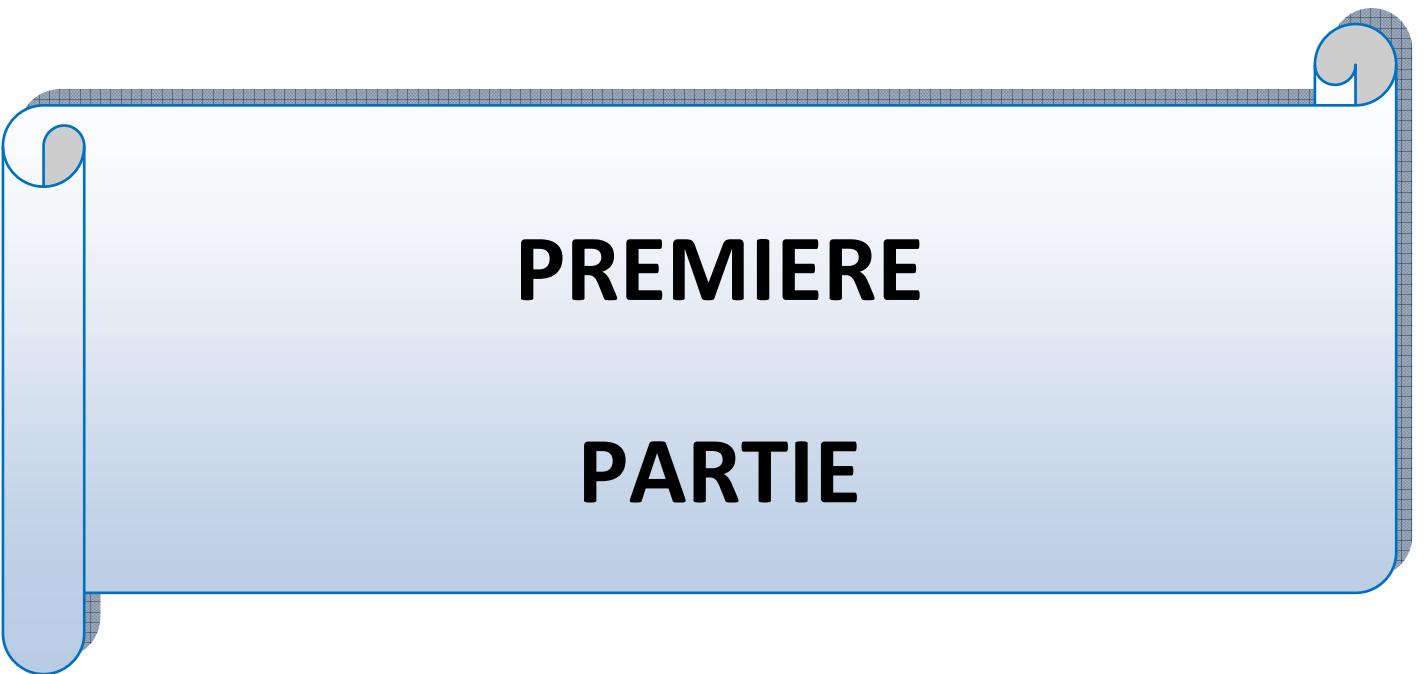
La révolution entraînée par les progrès de l'imagerie moderne permet un diagnostic plus précis et la détection plus précoce et plus fiable des récidives.

Les apports considérables de la biologie moderne ont transformé l'approche de ces tumeurs. Les récents progrès de la radiothérapie ont été intégrés dans la stratégie de prise en charge de ces tumeurs.

L'âge est le principal facteur de risque de la majorité des cancers. Plus de la moitié des cancers surviennent après 60 ans. Le cancer du sujet âgé est donc un problème de santé publique dont il convient de s'occuper avec une certaine urgence. Toutefois, dans la réalité clinique, les personnes âgées ayant un cancer ne suscitent que peu d'intérêt et sont peu ou mal traitées.

L'UCNT a fait l'objet de nombreux travaux dans le monde [1- 75]. Au Sénégal, nous pouvons citer les travaux de CHAFI [17], de DIALLO [25, 26] et de LO [54].

Ce présent travail se propose d'étudier 5 cas d'UCNT rencontrés chez des sujets âgés de plus de 65 ans ; en les comparant aux données de la littérature.



PREMIERE

PARTIE

I. ANATOMIE

1. Situation topographique et rapports

Le rhinopharynx appelé cavum ou nasopharynx ou épipharynx est situé en arrière des choanes au contact de la base du crâne, au dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales [18, 39]. C'est un organe impair et médian sous forme d'un cube (figure 1).

Les rapports anatomiques de cette cavité profondément située permettent d'expliquer une grande partie de la symptomatologie des lésions cancéreuses du cavum. Il comporte 6 parois.

- Deux latérales
- Une antérieure
- Une inférieure
- Une postérieure continuant la supérieure.



Figure 1 : coupe anatomique sagittale de la face montrant les rapports du cavum[65]

- 1-Sphénoïde 2-Sinus maxillaire 3-Cornet inférieur
4-Orifice tubaire 5-Cavum

1.1. Parois latérales

Elles sont musculo-aponévrotiques, elles séparent le cavum des espaces para pharyngés rétrostyliens et leur contenu vasculaire et nerveux. La paroi latérale est en grande partie constituée par l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde et le 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 antérieur constitué par la paroi postéro interne saillante de la trompe 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'otium 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 altoidien 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 cols 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 plissé est parcourue de bourrelets irréguliers séparés les uns des autres par des sillons ; l’un médian antéropostérieur plus accusé, 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, située juste en arrière de tubercule pharyngien et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngobasilair. Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des recessus pharyngiens (ou fossette de Rosenmüller).

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 auditive 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, l'orbite et l'éthmoïde.

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 [18]

3. Innervation

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX,X et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le IX est prédominant. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx [18]

4. Drainage lymphatique

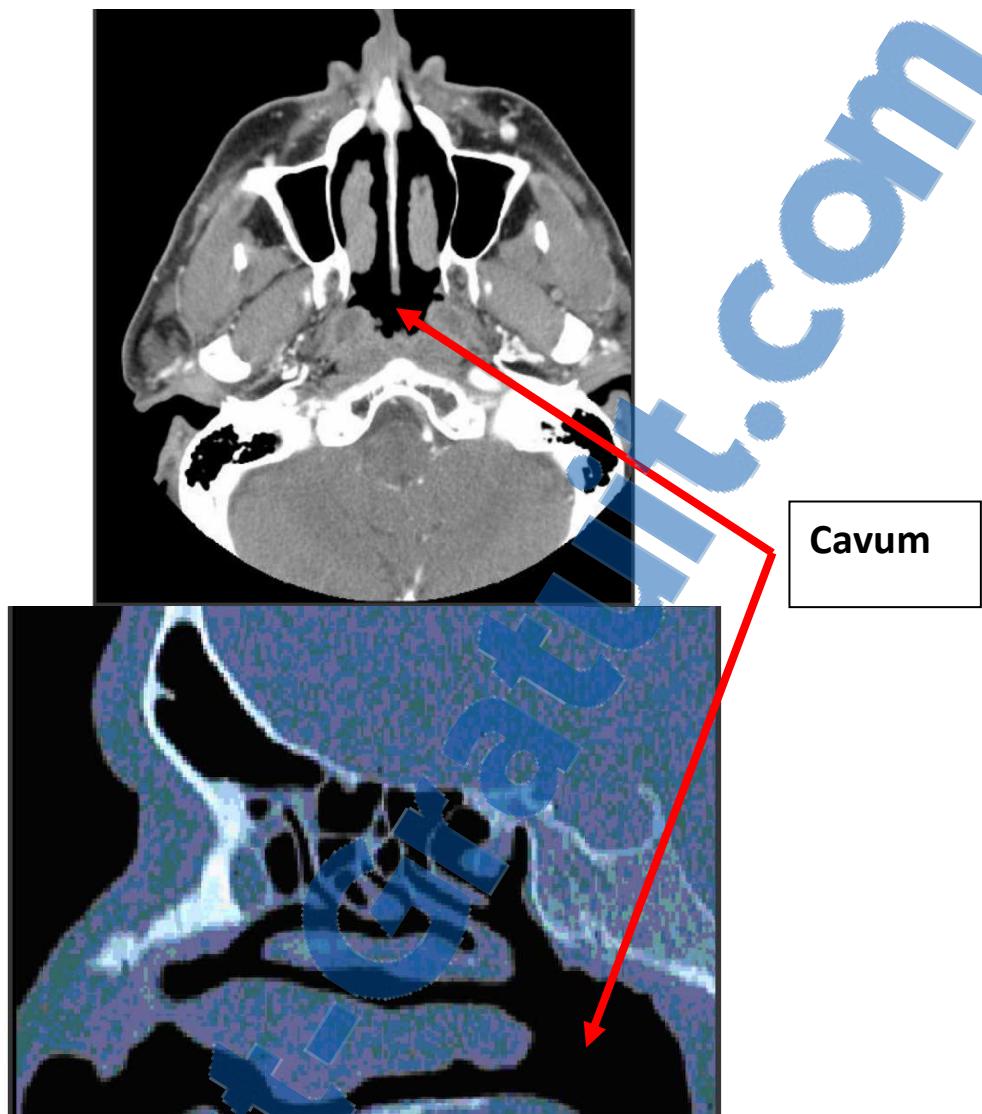
Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (70à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer [22]

Compte tenu de la situation médiane du cavum, des 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 Roulière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylaire 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 du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.

5. Anatomie radiologique

Les progrès de l'imagerie moderne TDM (figures 2 et 3), et notamment l'IRM ont permis de retrouver les schémas d'anatomie descriptive classique et de nous exposer anatomiquement la progression tumorale et son environnement.



Figures 2 et 3 : Coupe axiale et reconstruction sagittale montrant l'aspect anatomoradiologique normal du nasopharynx [22]

6. Anatomie endoscopique

L'examen endoscopique des fosses nasales est un geste de consultation quotidienne, le fibroscopie est introduit dans la fosse nasale du patient, on peut voir durant cet examen, le septum, le cornet inférieur, le nasopharynx (cavum) où siège l'orifice de la trompe d'Eustache.

II. PHYSIOLOGIE

Carrefour aéro digestif, le pharynx est situé à la jonction du cou, de la base du crâne et de la face. Cette situation l'amène à intervenir à des degrés divers dans.

- la déglutition : au cours de l'alimentation; fermeture du cavum par la contraction du voile pour éviter le reflux nasal. En dehors de toute alimentation; réflexe déclenché par les sécrétions nasales.
- La gustation : le nasopharynx intervient en second plan dans la gustation ; les influx sensoriels étant véhiculés par les branches du V et IX.
- la phonation : le nasopharynx est un facteur important dans l'articulation des consonnes nasales, notamment le «m » et le « n ».il est également important lorsqu'on fredonne et lorsqu'on prononce le « ng »appelé fredonnement avec bouche ouverte.Tout processus pathologique du nasopharynx peut entraîner des difficultés à prononcer ces consonnes.
- l'olfaction : l'homme utilise les fosses nasales pour sentir les odeurs lors de l'inspiration ou lors du flairage. C'est l'olfaction directe, encore appelée orthonasale, antérieure par opposition à l'olfaction indirecte. C'est l'olfaction rétro nasale, postérieure, expiratoire qui utilise le courant du rhinopharynx.il se produit alors une double stimulation gustative et olfactive appelé « flaveur ».tout obstacle choanal diminue nettement la flaveur.

- l'audition : la trompe d'Eustache est le conduit qui permet la ventilation de l'oreille. Ce conduit est normalement fermé au repos et s'ouvre à chaque déglutition ou bâillement. De l'air s'engouffre alors dans la trompe d'Eustache et permet la respiration de l'oreille moyenne. La trompe d'Eustache s'ouvre dans le cavum par un petit orifice qui facilement se boucher. Toute inflammation de la muqueuse du cavum peut obstruer l'orifice de la trompe d'Eustache et empêcher la ventilation correcte de l'oreille moyenne.
- la respiration : le nasopharynx complète l'action des fosses nasales dans le réchauffement, l'humidification, l'épuration de l'air inspirée.
- la perméabilité pharyngée : le pharynx joue un rôle capital dans le contrôle de la position de la tête et du cou afin de maintenir libre la filière pharyngée. Cette perméabilité dépend de : l'angulation crânio-cérébrale et de l'alignement vertébral cervical, des dimensions et de la position de la mandibule et de l'os hyoïde. Toute perturbation de cet équilibre entraîne des conséquences respiratoires (Syndrome de Pierre Robin, Hypersomnie avec apnée)

Selon son action digestive ou respiratoire, le pharynx entre en relation soit avec la bouche et l'œsophage, d'une part, soit avec le nez , la langue et les voies respiratoires inférieurs (VRI) d'autres part, sont ainsi nés 2 courants dont la commande nerveuse centrale est tout à fait distincte.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ET CANCER

Le vieillissement cellulaire et la transformation maligne partagent certains mécanismes de base. En effet, les mutations ou les modifications de la fonction de certains gènes contrôlant la prolifération et la mort cellulaire peuvent conduire à l'immortalité cellulaire accompagnée de comportements caractéristiques de la malignité (prolifération indépendante des facteurs de croissance, invasion). Ainsi, vieillissement et cancer peuvent apparaître comme des étapes différentes du comportement cellulaire [69]. De nombreuses théories, qui ne s'excluent pas obligatoirement, tentent d'expliquer ce lien existant entre le cancer et le vieillissement. Une vie longue donnerait la possibilité au processus complexe de la transformation néoplasique de survenir, accompagné d'une plus grande susceptibilité des cellules vieillissantes à l'accumulation d'agents carcinogènes. L'amplification et/ou l'activation des gènes seraient intensifiées chez les sujets âgés [69]. De plus, une modification des gènes suppresseurs de tumeurs en raison de lésions géniques dues à l'âge, aurait pour conséquence l'émergence de cancers. L'affaiblissement du système d'immunosurveillance conséquence de la dysrégulation immunitaire et de l'immunosénescence observée avec l'âge conduirait à un résultat identique. Le raccourcissement des télomères associé au vieillissement cellulaire aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, autoriserait l'émergence et la persistance d'une instabilité génique avec réactivation des télomérases, créant ainsi un phénotype cellulaire

immortel. Un vaste champ de recherches est donc ouvert pour approfondir les connaissances dans ce domaine et tenter de répondre aux nombreuses questions qui se posent dans ce domaine [69].

IV. ANATOMOPATHOLOGIE

Le nasopharynx (NP) est revêtu d'une muqueuse de type digestif dans les 2/3 postérieure et en principe de type cylindrique respiratoire dans le 1/3 antérieure.

Cette muqueuse repose sur un tissu conjonctif commun. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place une population lymphoïde abondante.

La muqueuse subit une métaplasie précoce sous l'effet des infections répétées et est presque totalement de type épidermoïde chez l'adulte.

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 ulcéreuse. Il existe plusieurs formes histologiques, les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs[17, 25, 54].

- Les carcinomes

Il s'agit de carcinomes non glandulaires représentant plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum qu'on dénomme aussi NPC. La classification OMS de 1978 individualise trois sous-types : carcinome épidermoïde kératinisant type 1, carcinome épidermoïde non kératinisant type 2 et le carcinome indifférencié type 3. Cette dénomination est abandonnée par la classification OMS 1991 : le carcinome épidermoïde non kératinisant est subdivisé en différencié et indifférencié UCNT. La classification OMS 2005 maintient ces deux variétés de carcinome et introduit le carcinome basaloïde.

La classification utilisée est celle de l'OMS(2003) qui reconnaît trois types histologiques :

- Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (type I).Ce type représente 30 à 50 % des cas survenant dans les zones géographiques à faible endémie et moins de 5 % des cas dans les zones endémiques.
- Carcinome épidermoïde non kératinisant (type II).Il représente 15 à 20 % des cas.
- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé(UCNT) ou lymphépithéliome(type III).Il représente la forme histologique la plus fréquente ,retrouvée dans la majorité des études qui rapportent une fréquence variant entre 64et 99 % [14,48]selon les zones à bas

et à haut risque .Il est lié à des facteurs génétiques et à l'infection par EBV[7,14,24]. 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 associés à des lymphocytes abondants.

Ce type III a fait l'objet de plusieurs discussions. Ainsi, pour Micheau et kruger[89], les NPC se réduisent à deux types histologiques : les carcinomes spino-cellulaires(SC) et les carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé. Cette dualité histologique se base sur des considérations clinique (évolution particulière), sérologique (titre bas des anticorps dans les(SC) et épidémiologique (UCNT quasi exclusif dans les régions à forte incidence)

Y.ELOUARD [31] et ses collaborateurs ont réalisé un classement histopronostique des UCNT en soulignant l'importance du stroma avec des formes «diffuses éclatées» : de meilleur pronostic, «diffuse compacte »:de pronostic intermédiaire, «cordonales compactes» : de mauvais pronostic.

- Les lymphomes

Ce sont des tumeurs non épithéliales, relativement fréquentes en Europe occidentale (10 à 15%). Ils naissent dans le tissu lymphoïde de l'anneau ou cercle amygdalien de Waldeyer, en règle d'architecture diffus et le plus souvent constitué de grandes cellules, souvent immunoblastiques, de haute malignité.

Certains lymphomes T s'accompagnent d'une hyperplasie malpighienne importante pseudotumorale.

- Autres tumeurs

Adénocarcinomes et leurs variantes (carcinomes adénoïde kystique : cylindrome, tumeurs muco-épidermoides)

Carcinopharyngiome

Sarcome embryonnaire

Rhabdomyosarcome

Plasmocytome

Histiocytofibromes

Angiofibrome

V. HISTOIRE NATURELLE OU MODALITES D'EXTENSION

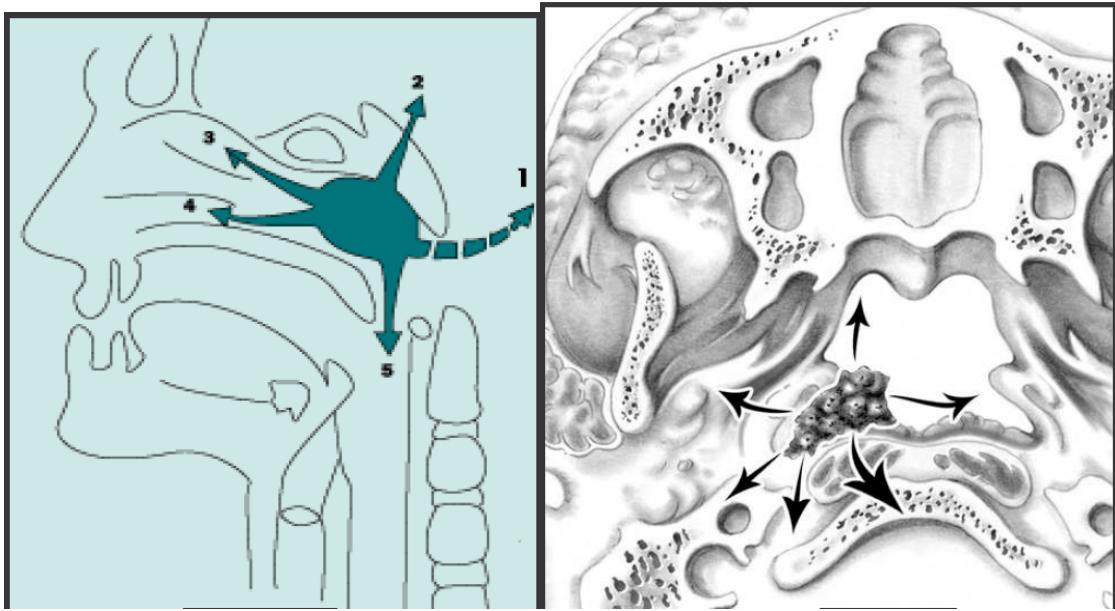
Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou intramuqueux, le long des fibres musculaires, le long des plans fibrocartilagineux, le long des gaines nerveuses et dans le périoste et la cavité médullaire [10].

Ils se développent à travers les zones de moindre résistance (figures 4 et 5) 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 (apophyses ptérygoïdes, partie postérieure du sinus maxillaire et cellules éthmoïdales, partie postérieure de l'orbite) ; latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacusie); vers l'espace para pharyngé et le muscle ptérygoïde (trismus), l'espace rétrostylien (atteinte du IX ,X,XI,XII), l'espace préstylien et sous parotidien; en haut vers la base du crâne (déficit des nerfs crâniens et des douleurs), notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne; en bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaire et carotidien ce qui occasionne des troubles progressifs de la déglutition et dans le cas extrême des troubles respiratoires; en arrière vers l'espace rétro pharyngé, espace pré vertébral et le clivus[10].

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes pour le carcinome indifférencié (80 à 90 % des cas) et souvent bilatérales. Les ganglions en arrière

de l'angle de la mâchoire et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment intéressés. 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 avec envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux, pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extracervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine ...). Dans les séries basées sur la recherche des métastases en fonction des signes cliniques, un taux peut augmenter jusqu'à 30% chez les patients classés N3 (UICC 1997) pour lesquelles un bilan pré thérapeutique complet systématique est pratiqué comportant un scanner thoracique, une échographie hépatique, une scintigraphie osseuse [63].



Figures 4 et 5 : Modalités d'extension des cancers du cavum²⁵

1- Oreille moyenne 4- Fosses nasales

2- Base du crâne 5- Oropharynx

3- Ethmoïde et orbite

VI. CLASSIFICATIONS

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. La classification TNM de UICC récemment modifiée, sert le plus souvent de référence (tableau I). Cette dernière version semble supérieure à celle de Ho 1974, à celle de l'American Joint Committee on Cancer 1986, et celle de l'AJCC/UICC proposé en 1997, avec une meilleure définition de 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.

Tableau I : Classification TNM - UICC 2003[67]

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de tumeur décelable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à un seul site du nasopharynx
T2	Extension tumorale aux tissus mous de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale
T2a	sans extension parapharyngée*
T2b	avec extension parapharyngée*
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 ou de l'orbite ou de l'espace masticateur
	* <i>L'extension parapharyngée consiste en une infiltration tumorale postéro-latérale à travers le fascia basilo-pharyngé</i>
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) métastatique(s) unilatérale(s), < ou égale à 6 cm dans la plus grande dimension, au dessus du creux sus-claviculaire (NB : les adénopathies situées sur la ligne médiane sont considérées comme homolatérales)
N2	Adénopathies métastatiques bilatérales,< ou égale à 6 cm dans la plus grande dimension, au dessus des creux sus-claviculaires
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :
N3a	> 6 cm
N3b	au niveau du creux sus-claviculaire
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

➤ **Classification par stades UICC 2003[67]**

Stade I:T1 N0 M0

Stade II: Stade II A: T2a N0 M0

Stade II B:T1N1M0, T2a N1 M0, T2b N0N1 M0

Stade III : T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N0 N1 N2 M0

Stade IV : Stade IVA : T4 N0 N1 N2 M0

Stade IVB : Tout T N3 M0

Stade IVC : Tout T Tout NM1

➤ **Classification de ANN ARBOR modifiée (2004)**

- Stade I : 1 seul groupe ganglionnaire atteint ou une seule structure lymphoïde (rate, anneau de Waldeyer)
- Stade II: 2 ou plusieurs groupes ganglionnaire du même côté du diaphragme
- Stade III: atteinte sus et sous diaphragmatique
 - Stade III 1 : atteinte sous diaphragmatique limitée à la rate, ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou portaux.
 - Stade III 2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques ou mésentériques associé ou non à une atteinte III1
- Stade IV: atteinte extra ganglionnaire distincte d'une atteinte viscérale contigüe ou atteinte du foie ou de la moelle

VII. EPIDEMIOLOGIE

1. Répartition dans le monde

Les tumeurs du cavum restent responsables d'un taux de mortalité élevé dans plusieurs régions du monde avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisé par trois niveaux d'incidence [4,11, 49]

Une zone à haute fréquence avec le Sud-Est asiatique où l'incidence annuelle est de 30 à 80% pour 100.000 habitants (au nord de la Chine l'incidence annuelle est de 2-3% pour 100.000 habitants).

Une zone à fréquence intermédiaire où l'incidence varie entre 8 à 12% pour 100.000 habitants avec Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, l'Afrique du nord, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen Orient), l'Alaska et le Groenland.

Une zone à faible fréquence représentée par l'Europe et les USA où l'incidence varie entre 0.5 et 2% pour 100.000 habitants.

2. Répartition par sexe et par âge

L'âge moyen diffère selon les zones d'incidences. Dans les pays à haute incidence, le maximum de fréquence se situe aux alentours de 50ans. Dans les

pays à incidence faible l'âge moyen de survenue de NPC est plus élevé par rapport aux zones d'endémie.

Le pic se situe vers 40–50 ans, avec une distribution souvent bimodale (20–30 ans et après 50 ans).

Quelles que soient les régions considérées, l'homme est plus fréquemment touché que la femme (sex-ratio : 2,5–3).

VIII. ETIOPATHOGENIE

L'étiologie du NPC est multifactorielle et non encore élucidée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux dans l'étiologie de la maladie.

1. Facteur viral :

Le virus EBV est un gamma herpes virus ubiquitaire qui se transmet essentiellement par voie salivaire. C'est un virus à ADN double brin long de 184 kb environ. Cette molécule d'ADN est linéaire dans la particule virale, mais se circularise sous forme épisomale dans la cellule infectée. Il infecte les cellules épithéliales oropharyngées et les lymphocytes B naïfs des amygdales. La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, mais peut se traduire aussi cliniquement par une mononucléose infectieuse ou un lymphome de Burkitt. Après la primo-infection, le virus reste latent au sein des lymphocytes B mémoires. L'infection des lymphocytes se fait par des interactions de la glycoprotéine d'enveloppe gp350 avec le récepteur CD21 (récepteur de la fraction C3d du complément) et de la glycoprotéine gp42 avec les molécules HLA classe II [73, 74, 75]. In vitro, l'infection des lymphocytes B débouche sur l'établissement de lignées lymphoblastoïdes. C'est la latence virale au sein de ces cellules qui reste la mieux étudiée. L'ADN y est sous forme épisomale et

code pour des protéines de latence : six antigènes nucléaires (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LP) et trois protéines de membrane (LMP1, 2A, 2B). Des transcrits sont également détectés : BART et EBER. Ce profil d'infection des lymphocytes B est appelé latence de type III. Les protéines EBNA2, EBNA3C et LMP1 jouent un rôle clé dans le processus d'immortalisation. La protéine LMP1 présente des analogies avec la molécule CD40 qui appartient à la famille des récepteurs au tumor necrosis factor(TNF) et cette protéine virale est capable d'activer la signalisation cellulaire en l'absence de ligand : cela débouche sur la synthèse de cytokines et de protéines antiapoptotiques favorisant la croissance et la différenciation des lymphocytes B. Les ARN EBER inactivent la protéine kinase PKR induite par l'interféron alpha, favorisant ainsi la persistance virale. En effet, suite à une infection virale et à la synthèse d'interféron alpha, la PKR phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction EIF2 alpha, la synthèse des protéines virales n'est plus possible. Si la PKR est inactivée par les ARN EBER, la traduction des protéines virales peut s'effectuer et, en particulier, la synthèse de la protéine EBNA1 qui assure la persistance du génome viral de l'EBV sous forme épisomale. Des études anciennes ont montré que la réPLICATION virale dans les cellules épithéliales oropharyngées est une étape précoce importante dans la primo-infection à EBV, l'infection des lymphocytes B n'étant que secondaire et s'effectuant par contact direct, de cellule à cellule. L'infection à EBV est clonale dans les cellules tumorales qui sont d'origine épithéliale; on ne retrouve pas d'infection des cellules lymphoïdes. Le NPC pourrait se développer à partir de

cellules épithéliales infectées de manière latente et qui présenteraient dans un second temps un événement génétique ; en effet des délétions ont été détectées sur les chromosomes 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et des hyperméthylation de promoteur sur les chromosomes 3p et 9p. Cependant, les délétions portant sur les chromosomes 3p et 9p ont été identifiées dans des lésions dysplasiques de bas grade où l'EBV est absent. Dans ces conditions, à l'inverse de ce qui vient d'être évoqué, l'infection virale des cellules épithéliales pourrait n'être que secondaire chez des sujets à risque exposés aux carcinogènes d'origine alimentaire [13, 73, 74, 75]. Quoi qu'il en soit, l'infection à EBV dans les cellules épithéliales du NPC est, comme on l'a dit, monoclonale suggérant très fortement que l'infection virale précède l'expansion tumorale. Au sein des cellules du NPC, l'infection virale est latente. La protéine EBNA1 et les ARN EBER sont exprimés dans 100 % des cas, la protéine LMP2A dans 50 % des cas, la protéine LMP1 dans 35 à 90 % des cas. La protéine LMP1, qui apparaît comme une protéine essentielle dans l'expression du pouvoir oncogène de l'EBV, comporte trois domaines : une queue N-terminale cytoplasmique, six motifs hydrophobes transmembranaires et un long domaine carboxyterminal cytoplasmique. Ce dernier domaine peut être subdivisé en trois régions activatrices de la signalisation cellulaire, les C terminal activating régions(CTAR) : CTAR1, CTAR2 et CTAR3. CTAR1 et CTAR2 activent la voie NF-kB, favorisant la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et donc l'immortalisation. CTAR3 stimule la voie Jak3/STAT aboutissant à une

augmentation de l'expression du VEGF favorisant l'invasion et les métastases [13, 73, 74, 75]. L'ARN messager codant pour la protéine LMP1 est retrouvé dans pratiquement tous les cas de NPC alors que la protéine, comme signalée plus haut, n'est détectée que de manière inconstante. Pour expliquer une telle discordance, il a été récemment mis en évidence l'existence de micro-ARN (miARN) d'origine virale capables d'interagir avec la région 3' de l'ARN messager codant pour la protéine LMP1, favorisant ainsi une dérégulation de son expression protéique. La conséquence est que l'expression de ces miARN diminue la sensibilité au cisplatine des lignées de NPC, favorisant la résistance à cette chimiothérapie [10, 13].

2. Facteurs environnementaux et diététique :

Une série d'études cas témoin a en particulier montré que la consommation tôt dans la vie des produits salés et fumés constituerait une cause importante d'UCNT dans la population chinoise[22] et sénégalaise [17, 25, 26, 54]. En effet, les nitrosamines volatiles, carcinogènes présents dans ces aliments, ont été impliquées dans le développement du cancer nasopharyngé. L'exposition, très tôt dans l'enfance, à ces carcinogènes alimentaires semble constituer un facteur aggravant [25]. D'autres substances présentes dans la cuisine 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. Dans les pays du Maghreb certains facteurs sont 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 fondu) poivre, piment fort. En Afrique du nord ce sont certains types de condiments, certaines préparations de viande et graisses conservées à température ambiante [2, 11,]. D'autres facteurs tels que la vitamine E ou la consommation de légumes verts pourraient avoir un effet protecteur contre la survenue des carcinomes nasopharyngés ou CNP [11].

3. Facteur génétique

Le phénotype malin des cellules épithéliales de CNP résulte de l'effet conjugué d'un certain nombre d'altérations du génome cellulaire et de la présence d'éléments vitaux.

Des études cas témoin sur les classes I et II du complexe majeur d'histocompatibilité ont rapporté divers marqueurs de susceptibilité pour ce cancer [16, 22], la présence de certains allèles HLA a été significativement associée à une augmentation du risque de survenue des CNP.

Cependant, ces associations entre les allèles du système HLA avec les carcinomes nasopharyngés diffèrent suivant les ethnies.

Par ailleurs, les études sur des mutations hors le système HLA sont d'un grand intérêt. les anomalies génétiques les plus fréquentes concernent le p16, situé au

niveau du bras court du chromosome 9, les altérations génétiques récurrentes touchent les chromosomes 3p, 13q, 1p, 5q, 11q, 14q.

La fréquence de gène p53 est faible dans le cancer du cavum, contrairement à ce qui se passe pour la plupart des tumeurs épithéliales chez l'homme. En dépit de l'absence de mutation, la p53 est souvent accumulée dans les biopsies de cancer du nasopharynx du sujet de la cinquantaine mais rarement chez le sujet de 30 ans.

Des études récentes ont montré dans des cas familiaux de NPC que les marqueurs D4S405 et D4S3002 au niveau du chromosome 3 pourraient être des loci de susceptibilité à ce cancer.

IX. ETUDE CLINIQUE

La topographie profonde du NPC, sous la base du crâne explique la symptomatologie multivariée, due à l'envahissement des structures de voisinage, mais surtout, non spécifique faisant que le diagnostic soit souvent tardif après 8 à 10 mois [11,14]. On distingue 4 syndromes « **GORN** ».

1-Syndrome Ganglionnaire (G)

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. La chaîne jugulaire interne et la chaîne spinale

peuvent être envahies ainsi que les ganglions du creux sus claviculaire. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales [25, 26, 31].

2- *Syndrome Otologique (O)*

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

A la période de plein de 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 [12, 32].

3-*Syndrome Rhinologique (R)*

Il associe des signes apparaissent soit au début, soit au décours de la maladie, conséquence d'un envahissement des choanes, se manifeste par l'obstruction d'une narine ou la sensation d'un corps étranger rétronasal, à laquelle s'ajoute de fréquentes épistaxis le plus souvent unilatérales [25]. 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 sanguinolent ; l'olfaction est perturbée et la voix, progressivement devient nasillarde [32].

4- Syndrome Neurologique (N)

Il résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne. Son expression clinique est faite essentiellement de névralgies et de paralysies. Théoriquement, le processus tumoral, au cours de cette évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes et l'atteinte se groupe souvent en syndromes caractéristiques [32,42]:

4.1. Syndrome de la fente sphénoïdale(Jacob) :

Du à la compression des nerfs III, IV, VI, V1 lors de l'envahissement d'un sinus caverneux; il se traduit par une névralgie du trijumeau avec ophtalmoplégie unilatérale et amaurose. L'évolution de ce syndrome se fait rapidement vers l'installation d'un ptôsis puis d'une ophtalmoplégie aboutissant fatallement à la perte de la fonction visuelle. L'examen de la cavité buccale peut retrouver une hémianesthésie douloureuse de la langue, des troubles de la sensibilité du plancher et de la muqueuse buccale.

4.2. Syndrome de la paroi externe du sinus caverneux :

Avec des douleurs trigémellaires dans le domaine de l'ophtalmique et du maxillaire (nerf V2), une paralysie oculaire qui débute par l'atteinte du VI et une exophthalmie tardive.

4.3. Syndrome de la pointe du rocher (Gradenigo-Lannois) :

Il comporte une suppuration aigue de l'oreille moyenne, des troubles paralytiques portant sur la sixième paire et des douleurs trigémellaires.

4.4. Syndrome du trou déchiré postérieur de Vernet :

Avec une paralysie du sterno-cléido-mastoïdien et du trapèze (par atteinte du XI), une paralysie de la corde vocale (lésion du X), une hémianesthésie, une hémi-paralysie du voile du palais (X et XI) et des troubles gustatifs au niveau du tiers postérieur de la langue [32, 42].

4.5. Syndrome du carrefour condylo-déchiré postérieur de Sicard :

Associant aux éléments du syndrome précédent une atteinte du grand hypoglosse (XII) qui entraîne une hémiplégie et une hémiaatrophie de la langue [31].

4.6. Syndrome de l'espace sous parotidien postérieur de Villaret :

Ainsi dénommé parce qu'au syndrome précédent s'ajoute une paralysie du grand sympathique avec enophtalmie, myosis et rétrécissement de la fente palpébrale (Claude Bernard Horner)

4.7. Syndrome de Garcin :

Se caractérise par atteinte de toutes les paires crâniennes d'un même côté.

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.

X-EXAMENS PARACLINIQUES

Outre l'examen clinique, les examens à réaliser comprennent de manière systématique :

1. Biopsie

La biopsie du cavum per endoscopique est l'examen clé pour poser le diagnostic positif et déterminer le diagnostic de 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 /pseudolymphome (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 [32].

2. Examens radiologiques

1. La scanographie du massif facial et cervicale

La radiologie standard est actuellement abandonné au profil de la TDM et de l'IRM 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 pour préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, parapharyngées et de la base du crâne [10].

L'examen est réalisé après injection de produit de contraste iodé.

L'aspect scanographique le plus observé est celui d'une lésion bourgeonnante occupant une partie ou la totalité du cavum. Parfois, il s'agit d'un simple épaississement d'une paroi ou d'un effacement d'un des reliefs (fossette de Rosenmüller, orifice de la trompe d'Eustache).

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, périnerveux et intracrânien. En particulier, l'IRM détecte bien l'extension périneurale à travers les foramens de la base du crâne, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale. L'IRM est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récidives en permettant de différencier tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post radique [25].

Les images sont réalisées dans trois plans orthogonaux, axial, sagittal et coronal. Elles sont obtenues à partir des séquences pondérées en T1 et T2.

Le signal 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 [10].

Sur les images pondérées en T2, le NPC généralement présente un signal intermédiaire entre le muscle (faible intensité) et celui des liquides et du tissu inflammatoire (intensité élevée) [10].

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 récidives tumorales que la scanographie ou l'IRM dans les carcinomes du nasopharynx [44 ,48].il a également été prouvé que la TEP est performante pour l'évaluation de la réponse

tumorale et des récidives des carcinomes du nasopharynx irradiés après un délai optimum minimal de 6 mois .

La TEP au FDG [57] 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 .

3. Etudes sérologiques anti EBV

La sérologie de l'EBV est d'un grand intérêt diagnostique dans les régions à haut risque, de plus en plus elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de récidives. Pour une tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie, un taux élevé des anticorps anti-EBV : immunoglobines de type IgG et IgA anti-VCA et anti-EA va confirmer 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 [8,21].

4. Bilan d'extension

Recherche une métastase viscérale pulmonaire, hépatique, osseuse ou cérébrale. Seules doivent être systématiquement demandées une radiographie pulmonaire de face et de profil et une échographie hépatique.la scintigraphie osseuse ou la TDM cérébrale ne seront demandées qu'en présence de signes d'appel [10,11].

5. Bilan pré thérapeutique

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

On évalue aussi l'état général, 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 pré radiothérapie.

XI. LES BARRIERES DU TRAITEMENT DU CANCER CHEZ LE SUJET AGE

1. Facteurs sociaux

Les sociétés occidentales modernes sont résolument tournées vers la jeunesse et la consommation. Les personnes âgées sont considérées comme un groupe homogène en déclin mental et physique vivant dans l'isolement social et dont l'utilité productive est limitée (8,9). La définition de la vieillesse d'après l'âge chronologique est une construction qui reflète mal l'état physique réel de cette population qu'elle enferme ainsi dans un compartiment à part de la vie sociale. Ces attitudes négatives envers les plus âgés de nos contemporains ne sont pas

sans impact sur les relations malades/professionnels de la santé dans la prise en charge du cancer.

2. Facteurs comportementaux

Certains comportements, plus fréquents dans cette frange de la population, comme la méconnaissance par le patient de l'expression clinique du cancer, sont également de nature à grever le pronostic de la maladie en réduisant les chances de sa découverte précoce. Les personnes âgées retardent souvent le moment de consulter un médecin devant un symptôme évoquant le cancer(11). Parmi les raisons mentionnées, on retrouve fréquemment des craintes et des idées reçues responsables d'attitudes négatives envers cette maladie(2). Cette mauvaise perception du cancer est d'autant plus marquée que la personne est plus âgée (12). Les principales idées reçues rencontrées dans cette population font état d'une cause accidentelle au cancer, de sa contagiosité ou de la douleur. Les personnes âgées pensent également qu'il est trop tard pour bénéficier d'un traitement curatif une fois le diagnostic établi (2).

XII.TRAITEMENT

La qualité et le succès des traitements en cancérologie dépendent avant tout d'un inventaire précis de l'évolution de la maladie. L'application d'un traitement optimal ne peut que faire suite à une évaluation optimale de l'extension de la maladie.

Or, les personnes âgées voient leur cancer moins souvent affirmé par un examen anatomopathologique et les tumeurs sont moins fréquemment classées selon les systèmes internationaux que chez les plus jeunes. Il a également été montré à plusieurs reprises qu'elles reçoivent d'ordinaire beaucoup moins d'examens complémentaires appropriés pour déterminer une conduite thérapeutique rationnelle.

Le cancer du nasopharynx a la particularité d'être radiosensible. Ces tumeurs sont également chimiosensibles et ceci constitue la base logique de travaux visant à conjuguer ces deux modalités thérapeutiques [8].

1. *But :*

Stériliser le nasopharynx

Agir énergiquement sur 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 radiologie 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 ganglionnaires de drainage sans augmentation du taux de complications [9].

2.1.1 Radiothérapie en deux dimensions

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 6MV. 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 nasal complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure [35].

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

irradier.les techniques modernes d'imagerie utilisant TDM et IRM ont changé les résultats radiothérapeutiques de cette maladie.

2.1.2 Radiothérapie de conformation 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 5mm. Une marge de sécurité de 1cm doit également être utilisée autour des structures envahies pour la définition du volume cible anatomoclinique sur la scanographie dosimétrique. Un contrôle du positionnement du patient est réalisé par imagerie portale en début du traitement, puis régulièrement au cours de celui-ci.

2.1.3 Radiothérapie par modulation d'intensité(RCMI)

La radiothérapie par modulation d'intensité représente une avancée récente dans la radiothérapie de conformation. 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 aigue [27,29]. Les avantages dosimétriques et la faisabilité de la RCMI sont aujourd’hui bien démontrés dans le traitement des cancers du nasopharynx, tant dans la prise en charge initiale que lors d’une récidive locorégionale [28]. Il a déjà été montré que l’hétérogénéité de la distribution de la dose observée au cours de ces traitements permettait de délivrer une dose supérieure à 70Gy dans un volume réduit en diminuant l’irradiation des organes à risque. Une confirmation de ces résultats pourrait conduire à considérer la RCMI comme le traitement de référence de cette affection.

2.2 Chimiothérapie

Les drogues antimitotiques utilisées dans le traitement du NPC appartiennent à différentes classes. L’utilisation systémique des cytotoxiques n’est pas une nouveauté dans la prise en charge de cette affection, spécialement dans les UCNT. Les drogues les plus efficaces et les plus utilisées soit en mono ou en polychimiothérapie sont : le méthotrexate, la bléomycine, le 5-fluorouracile, la mitoxantrone, l’épirubicine et le cisplatine [69,70].

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.

En monochimiothérapie, des études [18] 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 fluorouracile semblent avoir une activité antitumorale moyenne. L'épirubicine a été utilisée initialement en Extrême-Orient [53], avec apparemment une bonne activité antitumorale.

En polychimiothérapie, des taux de réponse supérieures ont été obtenus avec des schémas combinés comme : cisplatine-5-fluoro-uracile, cisplatine-épirubicine, épirubicine-bléomycine[47, 48]. Les protocoles les plus utilisés sont : le BEC, le PBF, le FMEP.

Les thérapies ciblées pourraient également avoir un intérêt pour contourner les résistances à la chimiothérapie [57].

Les mauvais résultats en terme de taux de survie à cinq ans dans les cancers de stades III [47] et IV(environ 30) de la radiothérapie exclusive et la chimiosensibilité de ces tumeurs ont conduit à associer les deux procédés.

Trois stratégies thérapeutiques ont été étudiées : chimiothérapies néoadjuvantes, adjuvantes, et concomitantes.

- La chimiothérapie néoadjuvante

Le rationnel pour utiliser ce type de chimiothérapie, est de réduire les métastases infra cliniques et d'améliorer le contrôle local en réduisant le volume tumoral à traiter par radiothérapie [10].

- 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 [10].

- 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 [10].

2.3 La 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 du crâne sont responsables de difficultés techniques (voie d'abord, accessibilité de la tumeur, exposition limitée du champ opératoire) et

d'incertitudes [7,18] carcinologiques (qualité de la résection, marges de sécurité).

Sur le plan technique chirurgical, l'abord du nasopharynx se fait schématiquement par voie antérieure (paralatéronasale, transpalatine ou transmandibulaire), latérale (pré auriculaire) ou antérolatérale. Chacune de ces voies présente des avantages et des inconvénients en termes d'exposition du champ opératoire, de la sécurité carcinologique, mais aussi du résultat fonctionnel et cosmétique qu'elle offre [18].

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 récidives ganglionnaires [65].

3. Indications

3.1. Les stades localisés (stade I et II)

Le taux de contrôle local par radiothérapie exclusive est excellent (80 et 90%) pour les tumeurs classées T1-2N0. Chez ces patients atteints de cancer de stade T1 ou T2, le taux de récidive est beaucoup plus important quand il y a 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. La chirurgie est utilisée en cas de reliquat ou de récidive ganglionnaire.

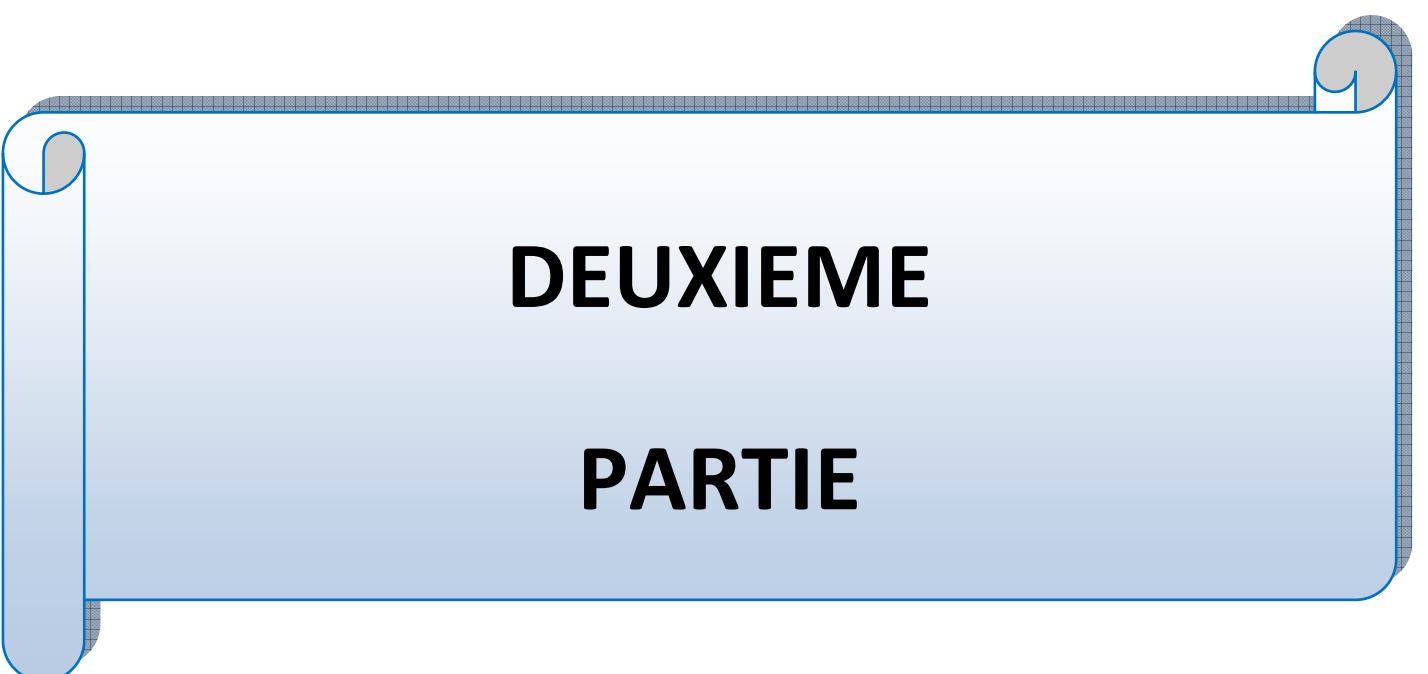
3.2. les stades avancés (stades III et IV)

Les tumeurs localement évoluées répondent nettement moins à la radiothérapie seule avec 20% à 40 % d'échecs locorégionaux [6]. 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 [70,73]. La curiethérapie peut être utilisée en complément après une irradiation externe à doses complètes ou en rattrapage en cas de petite récidive superficielle. A noter que, dans le domaine de ce cancer, des réirradiations externes à doses entières ont été faites pour rattraper des récidives locales malgré les risques potentiels de ces réirradiations.

3.3. Traitement des formes métastatiques

Les formes d'emblé 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 [14]. Dans ces cas on utilise la chimiothérapie palliative qui constitue un bon traitement palliatif avec une proportion faible mais constante de survivants à long terme sans progression (10%), et aussi la radiothérapie

palliative qui 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 [58].



DEUXIÈME

PARTIE

I. MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 20 ans (de 1990 à 2009) au service d'ORL de l'HALD du CHU de Dakar.

Les dossiers standards de carcinologie- cervico- faciale du service d'ORL et de Chirurgie Cervico- Faciale du CHU de Dakar, et son corollaire la base de données Excel puis SPSS, ont été utilisés pour les collectes et l'analyse des données.

I.1. Cadre d'étude

Nous avons effectué cette étude au Service d'ORL et de Chirurgie Cervico- Faciale de l' HALD de DAKAR. Ce service comprenait :

LES LOCAUX

- une salle de consultation avec 4 « box »
- un secrétariat
- six bureaux occupés par les Médecins hôpitalo- universitaires et les titulaires non universitaires.
- un bureau pour le surveillant de service
- trois grandes salles d'hospitalisation avec 32 lits fonctionnels sur 52.
- quatre cabines individuelles

- des toilettes
- Un bloc opératoire avec 2 salles
- Les opérés récents sont admis dans une salle de surveillance (salle de réveil) avant de revenir en hospitalisation ORL.

LE PERSONNEL

- Cinq Professeurs
- Trois assistants
- Cinq internes
- Un médecin spécialiste (chirurgie maxillo-faciale)
- Trois infirmiers d'Etat
- Cinq infirmières brevetées
- Cinq aides infirmières
- Une assistante sociale
- Trois secrétaires.

Patients

Cent cinq (105) dossiers de patients présentant une tumeur du nasopharynx ont été colligés durant cette période dont 9 dossiers de sujets âgés de plus de 65 ans. Sept (7) d'entre eux avaient un document histologique dont 5 cas de **carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT)**.

Critères d'inclusion

Ce travail concernait des patients qui présentaient un **carcinome indifférencié du nasopharynx** (UCNT) et âgés de **plus de 65 ans**.

Critères d'exclusion (ou de non inclusion)

Ont été exclus les patients âgés de moins de 65ans et ceux pour lesquels un compte rendu histopathologique n'était pas disponible.

Méthodes

Les malades ont tous bénéficié d'un examen clinique et d'une biopsie. Cette biopsie était réalisée au niveau du cavum. Les Classifications INTERNATIONALES (A.J.C/U.I.C.C) étaient utilisées.

Des tests statistiques, au besoin, non paramétriques (/ Mann Whitney) ont été utilisés.

II- RESULTATS

Cinq cas de carcinome du cavum ont été colligés durant cette période. Il s’agissait de 3 patients de sexe masculin et de 2 de sexe féminin. L’âge moyen des patients était de 72,8 ans avec des extrêmes de 68 et 85 ans, comme en témoignaient :

- la figure 6
- les 5 observations ci-dessous et
- les tableaux II et III.

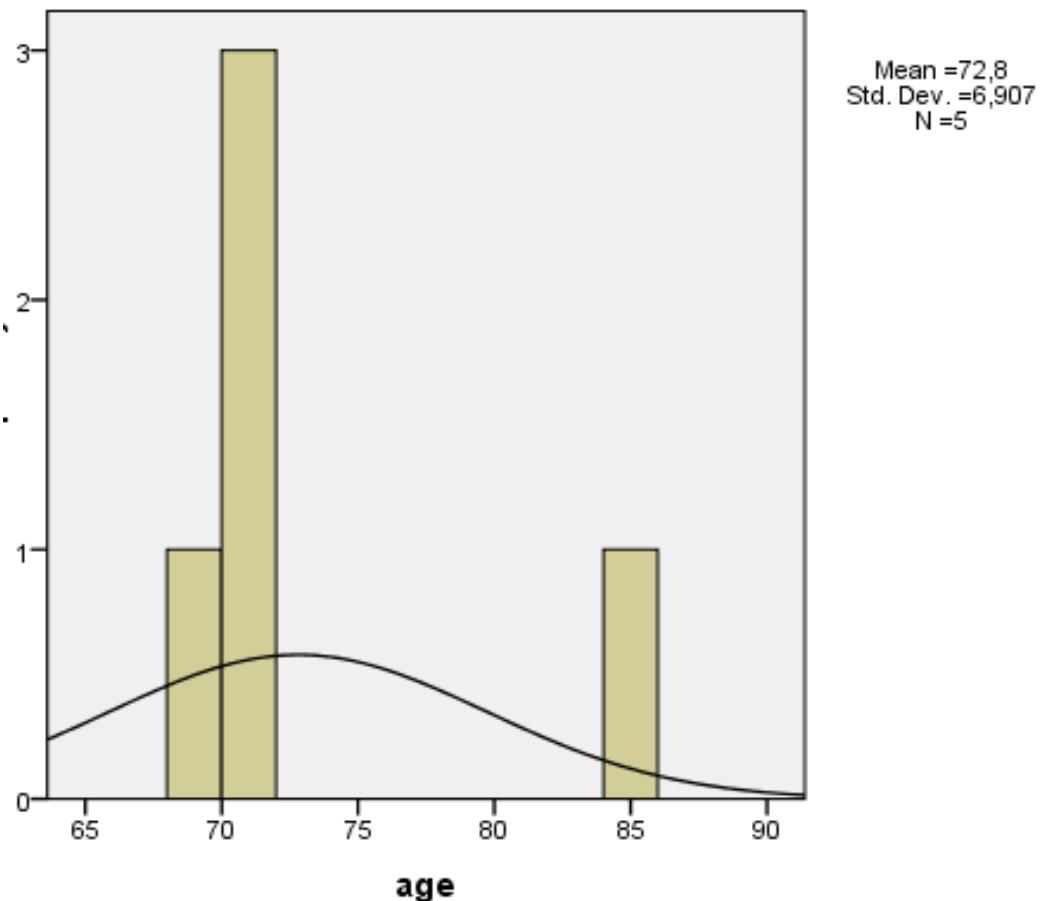


Figure 6 : Histogramme selon l'âge

NOS OBSERVATIONS

Observation N° 1

Il s'agit de Monsieur A.A.B, âgée de 68 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a consulté le 24/04/2003 au service d'ORL du CHU de Dakar pour une symptomatologie faite d'obstruction nasale, de fréquentes épistaxis, d'otalgie et d'otorrhée dans un contexte d'altération de l'état général, le tout évoluant depuis 3 mois.

L'exam ORL a objectivé une otite séromuqueuse .Les aires ganglionnaires étaient libres, l'examen somatique était par ailleurs normal.

L'examen anatomopathologique sur biopsie profonde du cavum a montré un carcinome épidermoïde indifférencié de type nasopharyngé(UCNT)

Le bilan d'extension locorégional et à distance a permis de classer la tumeur **T₁N₀M_X** stade III (UICC2002)

Le patient avait bénéficié d'un traitement à base de radiothérapie standard à dose de 60GY au cobalt 60.

Observation N°2

Madame M.M.D, âgée de 71 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a consulté le 12/09/08 au service d'ORL du CHU de Dakar pour adénopathies cervicales.

L'examen ORL a retrouvé des adénopathies cervicales bilatérales de taille <3cm avec une lésion bourgeonnante intéressant les parois latérales et postéro-supérieurs.

L'examen anatomopathologique sur biopsie profonde du cavum a montré un carcinome indifférencié de type nasopharyngé(UCNT).

Le bilan d'extension locorégional et à distance a permis de classer la tumeur T4 N2MX (UICC 2003), stade IVA (UICC 2003)

Notre patiente avait bénéficié d'une radiothérapie externe.

Observation N°3

Il s'agit de Madame S.F.L, âgée de 70ans, aux antécédents d'hypertension. Reçue au service d'ORL du CHU de Dakar le 21/12/2009 pour des adénopathies cervicales bilatérales et des épistaxis à répétition évoluant depuis 4mois dans un contexte d'altération de l'état général.

L'examen cervical a objectivé des adénopathies bilatérales volumineuses de taille >6cm, le reste des aires ganglionnaires sont libres.

L'examen somatique était par ailleurs normal.

L'examen anatomopathologique sur biopsie profonde du cavum a montré un carcinome épidermoïde indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Le bilan d'extension locorégional et à distance a permis de classer la tumeur T4 N3_aM₀ (UICC 2003), stade IVB (UICC2003)

Notre patiente a bénéficié d'un traitement à base de radiothérapie avec une dose de 30 Gy concomitante à une chimiothérapie faite de 5FU et Cisplatyl.

Observation N°4

Il s'agit de Monsieur D.S, âgé de 70 ans, sans antécédents pathologiques particuliers. Reçu au service d'ORL du CHU de Dakar (1990) pour des adénopathies cervicales bilatérales avec altération de l'état général.

L'examen cervical a retrouvé des adénopathies cervicales de 6 cm, le reste de l'examen clinique est sans particularité

L'examen anatomopathologique sur biopsie profonde du cavum a montré carcinome indifférencié de type nasopharyngé(UCNT)

Le bilan d'extension locorégional et à distance a permis de classer la tumeur T4 N3_bM₀ (UICC 2003), stade IVB (UICC2003)

Observation N°5

Il s'agit de Monsieur S.B, âgé de 85ans, sans antécédents pathologiques particuliers, a consulté dans le service d'ORL du CHU de Dakar le 03 /09/1994 pour une tuméfaction cervical

L'examen des aires ganglionnaires a retrouvé des adénopathies cervicales.

L'examen anatomopathologique sur biopsie profonde du cavum a montré un carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Le bilan d'extension locorégional et à distance a permis de classer la tumeur T4 N3_bM₀ (UICC 2003), stade IVB (UICC2003)

Le patient avait bénéficié d'un traitement à base de radiothérapie externe

Tableau II : Corrélation selon âge et sexe avec U de MANN WHITNEY
(p=0,8)

sexe	age				Total
	68	70	71	85	
Masculin	1	1	0	1	3
Féminin	0	1	1	0	2
Total	1	2	1	1	5

Tableau III: Résultats globaux des 5 observations

Observation	Age	Sexe	TESC	Signes	TNM	Traitement
1	68	M	3 mois	Rhinologiques Otologiques Neurologiques Adénopathies	T ₁ N ₀ M _X	Radiothérapie (RTE)
2	71	F	5 mois		T ₄ N ₂ M _X	RTE+ Chirurgie des reliquats ganglionnaires
3	70	F	4 mois		T ₄ N _{3a} M _X	RTE + Chimiothérapie
4	70	M	3 mois		T ₄ N _{3b} M _X	RTE
5	85	M	4 mois		T ₄ N _{3b} M _X	RTE

III- DISCUSSION

1- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Les personnes âgées sont concernées en priorité par le cancer et l'analyse objective de leur espérance de vie montre que cette dernière est loin d'être négligeable dans les pays développés et ne cesse de s'accroître. Aujourd'hui, en France, une femme de 70 ans peut encore espérer vivre 10 à 15 ans et un homme du même âge 8 à 10 ans. Les 3/4 des personnes de 80 ans et plus restent parfaitement autonomes, sans handicap notable et les femmes de cet âge ont 25% de chances de devenir centenaire, avec une forte probabilité de demeurer autonomes [6]. C'est pourtant l'argument d'une espérance de vie raccourcie qui amène les médecins et l'entourage familial à ne pas proposer un traitement optimal au sujet âgé atteint de cancer.

Pour ELLOUMI [28], 44/377 patients présentant un carcinome nasopharyngé étaient âgés de plus de 65 ans. Il s'agissait de 18 (41 %) femmes et 26 (59 %) hommes. Il y avait donc une légère prédominance masculine.

L'épidémiologie de l'UCNT, au Sénégal [17, 25, 26, 54], corrobore les données de la littérature. Le sex-ratio (1,5) était légèrement en faveur des hommes.

- On notait 3 hommes âgés de 68 ans, 70 ans, et 85 ans et 2 femmes âgées de 70 ans et 71ans.

- La moyenne d'âge des patients était de 72,8 ans pour des extrêmes de 68 ans et 85ans. Il est difficile de comparer cette moyenne avec les données de la littérature ; par le faible nombre de cas ; mais surtout parce que peu d'études se sont intéressées aux carcinomes nasopharyngés des sujets âgés [28].
- En ce qui nous concerne, pour les hommes cette moyenne d'âge était de 74,33 ans contre 70,5 ans pour les femmes; cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'âge corrélé au sexe ($p = 0,8$ selon Mann Whitney).

L'âge certes est le principal facteur de risque de la majorité des cancers ; mais pour l'UCNT, les principaux facteurs de risque, retenus demeurent l'EBV, virus ubiquitaire et les nitrosamines retrouvés dans les préparations culinaires sénégalaises [17, 25, 26, 54].

2- ASPECTS DIAGNOSTIQUES :

Malgré le lien évident entre l'âge et le cancer, nous savons que les personnes âgées ont tendance à voir leur maladie diagnostiquée à un stade plus avancé que les plus jeune [1].

- Nos patients, comme ceux de ELLOUMI [28] avaient présenté un syndrome rhino-oto-neurologique avec obstruction nasale, rhinorrhée, épistaxis, céphalées, otalgie, otite séro-muqueuse responsable d'une surdité de transmission.
- A l'admission 4/5 (80 %) patients présentaient une adénopathie cervicale palpable. On notait un cas de N₂ et 3 cas de N₃ de l'UICC. Pour ELLOUMI [28], Une atteinte ganglionnaire a été retrouvée chez les deux tiers des patients.
- Ces tumeurs du nasopharynx du sujet âgé de plus de 65 ans, selon la classification TNM UICC, étaient de gros volume (T3-T4) pour 4 patients sur 5 (80 %). Ces données corroborent la littérature [28]. La tumeur était confinée au cavum dans 15,9 % des cas pour les sujets de plus de 65 ans [28].

Le diagnostic précoce du cancer peut conduire à de meilleures chances de guérison [1]; aussi est-il impératif d'identifier les véritables raisons de ce retard au diagnostic [1, 28, 48]. Toutefois, dans la réalité clinique, les personnes âgées ayant un cancer ne suscitent que peu d'intérêt et sont peu ou mal traitées.

3-ASPECTS THERAPEUTIQUES :

La radiothérapie demeure la thérapeutique de choix. L'UCNT demeure radio-curable. Il apparaît possible de traiter ces patients âgés de plus de 65 ans avec une intention curatrice [1, 28, 48]. Le nombre limité de spécialistes ORL d'anatomopathologistes, et de radiothérapeutes limitent nos possibilités diagnostiques et thérapeutiques [17, 25, 26, 54].

Le temps d'évolution de la symptomatologie clinique, entre l'ORL et le radiothérapeute, était en moyenne de 3,5 mois. Cependant, nos 5 patients âgés de plus de 65 ans avaient tous bénéficié d'une Radiothérapie (RTE) avec une chimiothérapie concomitante pour la patiente de 70 ans et un évidement des reliquats ganglionnaires persistants pour celle de 71 ans.

L'amélioration du contrôle loco-régional des UCNT du sujet âgé passe seulement par un diagnostic précoce suivi rapidement du traitement.

Une meilleure définition des stratégies thérapeutiques et les progrès techniques ont permis d'améliorer le pronostic des patients cancéreux âgés de plus de 65 ans avec une survie supérieure à 5 ans pour environ 50 % des malades nouvellement diagnostiqués [1].

Au Sénégal pour les cancers du larynx des plus de 65 ans, cette survie, était de 20 % ; à 8 ans [48].



CONCLUSION

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 20 ans (de 1990 à 2009) au service d'ORL de l'HALD du CHU de Dakar.

Les dossiers standards de carcinologie- cervico- faciale du service d'ORL du CHU de Dakar, et son corollaire la base de données Excel ont été utilisés pour les collectes et l'analyse des données.

Cent cinq (105) dossiers de tumeur du naso-pharynx ont été colligés durant cette période dont 9 dossiers de sujets âgés de plus de 65 ans. Sept (7) d'entre eux avaient un document histologique dont 5 cas de **carcinome indifférencié du nasopharynx** (UCNT).

Ce travail concernait des patients qui présentaient un **carcinome indifférencié du nasopharynx** (UCNT) et âgés de **plus de 65 ans**.

L'épidémiologie de l'UCNT, au Sénégal, corrobore les données de la littérature. Le sex-ratio (1,5) était légèrement en faveur des hommes.

- On notait 3 hommes âgés de 68 ans, 70 ans, et 85 ans et 2 femmes âgées de 70 ans et 71ans.
- la moyenne d'âge des patients était de 72,8 ans pour des extrêmes de 68 ans et 85ans.
- Pour les hommes cette moyenne d'âge était de 74,33 ans contre 70,5 ans pour les femmes; cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'âge corrélé au sexe ($p = 0,8$ selon Mann Whitney).

- L'âge est le principal facteur de risque de la majorité des cancers. Les principaux facteurs de risque, retenus pour l'UCNT demeurent l'EBV, virus ubiquitaire et les nitrosamines retrouvés dans les préparations culinaires sénégalaises.
- Le temps d'évolution de la symptomatologie clinique, entre l'ORL et le radiothérapeute, était en moyenne de 3,5 mois.
- Nos patients avaient présenté un syndrome rhino-oto-neurologique avec obstruction nasale, rhinorrhée, épistaxis, céphalées, otalgie, otite séro-muqueuse responsable d'une surdité de transmission.
- A l'admission 4/5 (80 %) patients présentaient une adénopathie cervicale palpable. On notait un cas de N₂ et 3 cas de N₃ de l'UICC.
- Ces tumeurs du nasopharynx du sujet âgé de plus de 65 ans, selon la classification TNM UICC, étaient de gros volume (T3-T4) pour 4 patients sur 5 (80 %).
- Le nombre limité de spécialistes ORL d'anatomopathologistes, et de radiothérapeutes limitent nos possibilités diagnostiques et thérapeutiques.
- Cependant, nos 5 patients âgés de plus de 65 ans avaient tous bénéficié d'une Radiothérapie (RTE) avec une chimiothérapie

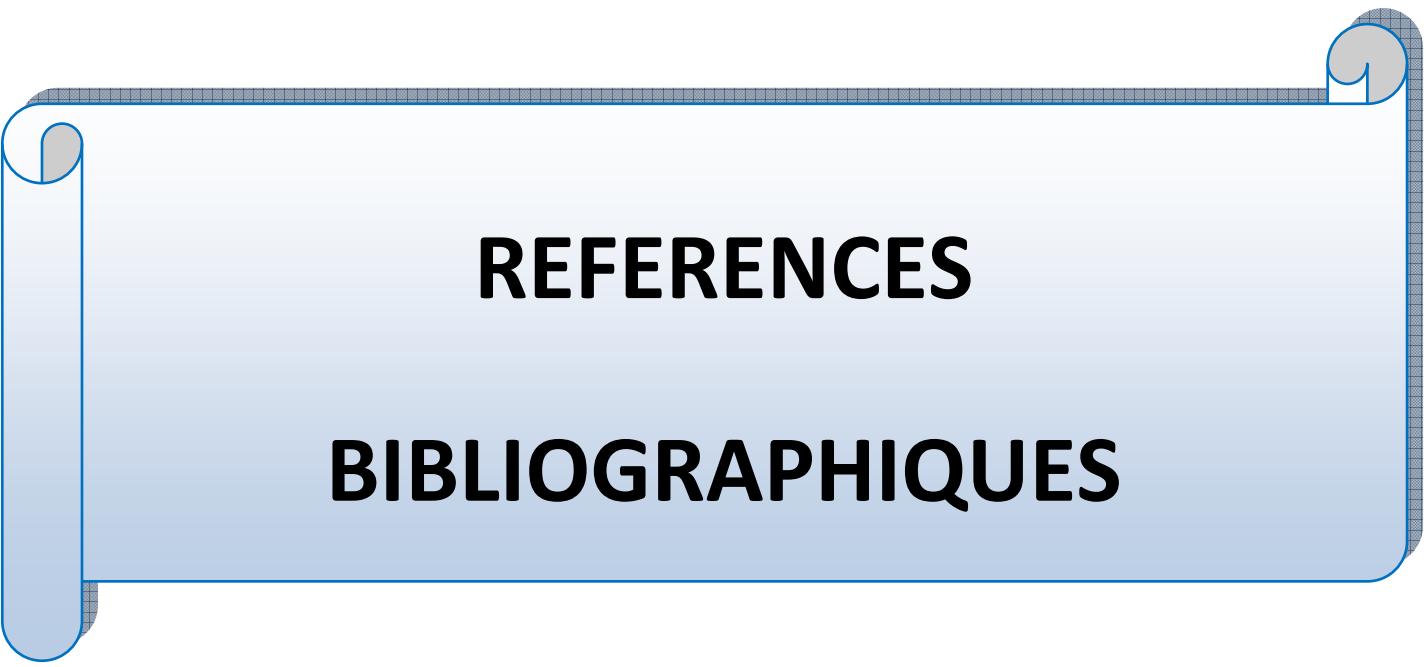
concomitante pour la patiente de 70 ans et un évidement des reliquats ganglionnaires persistants pour celle de 71 ans.

L'amélioration du contrôle loco-régional des UCNT du sujet âgé passe seulement par un diagnostic précoce suivi rapidement du traitement.

La radiothérapie demeure la thérapeutique de choix. L'UCNT demeure radio-curable. Il apparaît possible de traiter ces patients âgés de plus de 65 ans avec une intention curatrice.

Toutefois, dans la réalité clinique, les personnes âgées ayant un cancer ne suscitent que peu d'intérêt et sont peu ou mal traitées.

Ce travail sur les cancers ORL du sujet âgé de plus de 65 ans est le deuxième au Sénégal; après celui du larynx du sujet âgé soutenu publiquement sous le numéro 9 de 2014.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1-AMMOR S., BAALI A., CHERKA O, Hubert A.

Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhinopharynx au Maroc et leur répartition géographique

Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropo de Paris 2005 17, 1-2 : 73-88

2-AMMOR S., BAALI A., HUBERT A., CHERKAOUI M.

Approche épidémiologique du cancer du rhinopharynx dans la région de Marrakech

Antropo, 2003; 5 :39-47

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-ABDULKARIM B., SABRI S., ZELENIKA D., DEUTSCH E.

FRASCOGA V. KLINJAIENKO J.

Antiviral agent cidofovir decreases Epstein-Barr Virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV- related malignancies,

Oncogene, 2003; 22: 2260-2271

5-ALJ .OUAZZANI S., .TAHIRI .H., NEJMI M., NOIR S .,

Les cancers du cavum au Maroc.

Rev laryngol, 1980; 101:487-90

6-AL-SARRAF M., YAN J., XU G., CAI W., WU X.,

Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation,

Cancer, 1988; 61: 1117-1124.

7-BOUSSEN H., BOUAOUINA N., MOKNI-BAIZIG N., GAMOUDI A., CHOUCHANE L.

Les carcinomes du nasopharynx: données actuelles.

Pathologie Biologie 2004;11:15-22

8-BAKKALI H.

Le carcinome du nasopharynx a propos de 224 cas.

Thèse Medicine, Rabat 2000 ; N° 261

9-BACHOUCHI M., CVITKOVIC E., AZLI N., GASMI J. ET AL

High complete reponse in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy,

J.Natl. Cancer Inst, 1990; 82: 616-620.

10-BOUHRIS J., SCHWAAB G.

Cancer du nasopharynx (cavum).

EMC,Orto-rhino-laryngologie,1999 : 20-590-A-10

11-BUSSON P., OOKA T., CORBEX M.

Carcinomes nasopharyngés associés au virus EBV : de l'épidémiologie à la thérapeutique.

Medicines sciences, 2004; 20(4) :11-7

12-BENSADOUM R J., ESCSCHWEGE F., SCHWAAB G., WIBAULT P.

Complications tardives et séquelles de la radiothérapie des carcinomes du nasopharynx chez l'adulte. A propos de 79 patients traités à l'institut Gustave Roussy entre 1970 et 1978.

Bull cancer radiother, 1991; 78 :149-164.

13-BELBARAK A ., LALYA I., BOULAAMANE L., TAZI M., BENJAAFAR N., ERRIHANI H.

Les facteurs de risque alimentaires du carcinome indifférencié du nasopharynx : Une étude cas-témoin .

La Tunisie Médicale, 2013 ; 91 (6) : 406-409

14-BERKMAN B., ROHAN B., SAMPSON S.

Myths and biases related to cancer in the elderly.

Cancer, 1994; 74 : 2004-8.

15-BOYLE D M.

Realities to guide novel and necessary nursing care in geriatric oncology.

Cancer Nurse, 1994; 17 : 125 36.

16-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.

17-CHAFFI H

Cancers du naso-pharynx (Cavum). A propos de 102 cas colligés à L'institut Juliet Curie de Dakar.

Thèse Médecine, Dakar 2013; N°54

18-CVIKOVIC.BACHOUCHI M., AZLI N., GASMI J., CORTES-FUNES H., BOUSSEN H.

Preliminary results of a randomized trial comparing néoadjuvant chemotherapy (cisplatin,epirubicin,bleomycin) plus radiotherapy vs radiotherapy alone in stage IV(N2,M0) 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.

19-CHAN KH., GU YL., NG F., NG PS., SETO WH ., SHAM JS.

EBV specific antibody –based and DNA- based assays in serologic diagnosis of NPC.

Int J Cancer, 2003 ;105 :706-9

20-CHOU J., LIN YC., KIM J.

Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis.

Head Neck, 2008 ; 30 : 946-63.

21-CHANG ET., ADAMI HO.

The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006 ; 15 : 1765-77.

22-CHONG VF., FAN YF.

Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma : MR imaging versus CT.

Radiology, 1997; 202 : 463-470.

23-DURAISWAMY J., BHARADWAJ M., TELLAM J., CONNOLLY G., COOPER L., MOSS D.

Induction of therapeutic T-cell responses to subdominant tumor-associated viral oncogene after immunization with replication-incompetent polyepitope adenovirus vaccine,

Cancer / Radiother, 2004 ; 64 : 1483-1489

24-DARDARI R., KHYATTI M., JOUHADI 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

25- DIALLO B.K.

Etude des cancers du cavum au C.H.U. de Dakar (1981-1996)

Thèse Médecine, Dakar 1998 ; N°47

26- DIALLO B. K., DEM A., TOURE S., GAYE M., DIENG M.M., TALL A., ET AL.

Carcinomes nasopharyngés indifférenciés au Sénégal.

in Les tumeurs du cavum. Les voies d'abord du massif facial. E.D.K. R. ELLOUZ,

Masson, Paris 2007; 31-7.

27-EL OMRANI A., BENHAMIDOUNE M A., TAHRI A., BOURAS N.

Profil épidémioclinique et évolutif du cancer du cavum. Expérience du service d'oncologie-hématologie du centre hospitalier universitaire Mohammed-VI de Marrakech

17e Congrès National de la Société française de radiothérapie oncologique
2006 ; 11 :15/17

28-ELLOUMI F., SIALA W., KALLEL M., GHORBEL L.ET AL.

Cancer du cavum du sujet âgé.

24e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)

Cancer / Radiother, 2013 ; 17 n5-6 631

29-ESCHWEGE F., EL GUEDDARI B., BOURHIS J.

Carcinomes du nasopharynx: aspects cliniques, indications et résultats de la radiothérapie transcutanée et de la curiethérapie. Etat de la question en 2001.

Cancer/ Radiother., 2001:189s-194s

30-ELKHOLT Y., DERHEM N., RIDA H., AITERRAISSE M.ET AL.

Cancer du cavum dans la région de Marrakech. Expérience du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire Mohammed-VI de Marrakech du 19e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique 2008 :1112/14;

Cancer / Radiother, 2008 ;12 : 6-7

31-ELOUARET Y., ET COLL.

Classification histopronostique des carcinomes indifférenciés de type nasopharyngé (U.C.N.T).Importance de l'étude du stroma.

Ann. Oto.Laryngol.Chir.Cervico-fac, 1986; 103(3): 145-158.

32-FREDERIC MORINET, MICHEL MARTY

Virus d'Epstein-Barr et cancer du cavum

Virologie, 2010 ; 14 (3) : 167-9

33-FAIVRE S.JANOT F. ARMAND J.P.

Optimal management of nasopharyngeal carcinoma

Curr. Opin .Oncol., 2004; 16: 231-235.

34-FANDI A., ALTUN M ., AZLI N.

Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.

Bull cancer, 1994; 81: 571-586

35- FRANKH-NETTER ND.

Atlas d'anatomie humaine,

Elsevier Masson- Paris, 4eme édition ; 2007 : 454-464

36- GUIGAY J.

Advances in nasopharyngeal carcinoma.

Curr Opin Oncol, 2008 ; 20 : 264-9.

37-GHERBAOUI M.

NPC in morroco and epidemiological Approach for the second UICC conference on cancer prevention in developping countries. Kuwait.1984.

38-GERMI R., BACCARD M., SEIGNEURIN.J.M .

Infections à virus Epstein-Barr [8-070-K-10] - Doi : 10.1016/S1166-8598(11)50125-5

39-GUO X., JOHNSON RC., DENG H.

Evaluation of nonviral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China.

Int J Cancer, 2009 ;124: 2942-7.

40-HERNI R. ANDRE D.

Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle.

Tome 1 : Tête et cou . 15 eme Edition

Masson-Paris15 e édition ;2002 : 454-464

41-HAHN D, BERGMAN L, VAN DAM F,ARONSON N.

Psychological issue of cancer in the elderly.Treatment and Research.

Oxford University Press; 1994: 11-5.

42-HITT R., YOUNG-XU Y., SILVER M., PERLS T.

Centenarians: the older you get, the healthier you have been.

Lancet, 1999 ; 354 : 9172.

43- HE JH .

Clinicopathological characteristics of primary nasopharyngeal adenocarcinoma.

AI Zheng, 2003; 22 ;7: 753-7.

44-H0 JH.

An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1978 ;4 : 183-188

45-JALBOUT M. BOUAOUINA N.GARGOURI J. CORBEX M. BEN AHMED S. CHOUCHANE L.

Polymorphism of the stress protein HSP70-2 is associated with the susceptibility to the nasopharyngeal carcinoma.

Cancer Lett, 2003;10,193:75-81

46-JEON Y.,K.LEE B.Y.KIM C.

Molecular characterization of Epstein-Barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea.

Head Neck, 2004; 26: 573-583

47-KUTOK JL., WANG F.

Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases.

Annu Rev Pathol. mechanisms of disease, 2006 ; 1 : 375-404.

48- KHAOUSSOU K.

Cancers du larynx du sujet âgé de plus de 65 ans. A propos de 55 cas colligés de 1994 à 2004 au service d'ORL de l'HALD du CHU de Dakar.

These Médecine, Dakar , 2014 ; N°9

49- KENNEDY BJ.

Aging and cancer.

Cancer, 1997 ; 7 : 1270-2.

50-KAO CH., HSIEH JF., TSAI SC., HO YJ., YEN RF., CHANG LAI SP.

Comparison of ¹⁸fluoro_2deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma,

Ann Otol Rhinol Laryngol, 2000: 1130-1134

51-KHALDI H., LAHMER K., DALI YOUSSEF A F.

Cancer du cavum dans l'ouest algérien : a propos de 578 cas traités à Oran, Algérie de 21e Congrès national de la Société Française de Radiothérapie Oncologique SFRO);

Cancer / Radiother, 2010 ; 6 (7) :10

52-LEE AW., CHAN DK., FOWLER JF.

Staging nasopharyngeal carcinoma : evaluation of N by HO and UICC/AJCC systems. Union internationale contre le cancer.

Clin Oncol (R.Coll Radiol), 1996; 8 :146-54

53-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.

54-LO DIADIE.

Etape pré-thérapeutique des cancers du nasopharynx: Etude (2002-2006) au CHU de Dakar.

Thèse Médecine Dakar, 2012 N°117

55-LU T.X., MAI W.Y., TEH B.S., ZHAO C., ET AL.

Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma.

Int.J. Radiat. Oncol.Biol. Phys, 2004; (58): 682-687

56-MOULLE S.A., ESSOMBA B.M., FOUDAA., NDOUM P.

Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala.

Médecine d'Afrique noire, 2001; 48(3): 97-101

57-NG SH., CHANG JT., KO S.F., WANG HM., LIAO CT.

Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET, Eur.J.Nucl.Mol.

Imaging, 2004; 31: 1073-1080

58-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 : 293-296.

59-PEREZ CA., DEVINENI VR., MARCIAL_VEGA V., MARKS JE., SIMPSON JR ET KUCIK N.

Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis,

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 1992 ; 23 : 271-280.

60-RACHDI A., TALEB A., BOUCHBIKA Z., BENCHAKROU N., ET AL.

Chimiothérapie du cancer du cavum localement évolué

Cancer/radiother, 2013; 632-653

61-REDMOND K., AAPRO M. ED.

Cancer in the elderly. A nursing and medical perspective. Amsterdam Elsevier Science; 1997.

62-SCHWAAB G., MICHEAU C., ESCHWEGE F., LENGRAND D., MARANDAS P.

Les carcinomes du nasopharynx(NPC):Etude Anatomo-Pathologique-Clinique-Traitement-Résultats .Actualités carcinologiques

Masson- Paris, 1989 : 88-99

63-SHAM J.S.T., CHEUNG Y.K., CHAN F.L., CHOY D.

Nasopharyngeal carcinoma : pattern of skeletal metastases,
Br. J. Radiol., 1990; 63: 202-205.

64-SHANMUGARATNAM K., SOBIN LH.

Histological typing of upper respiratory tract tumours.

WHO Geneva 1978.

65- SHANMUGARATNAM K.

Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear,2nd ed.
Berlin : Springer-Verlag, 1991.

66-TANON-ANOH M.J., BADOU K E., YODA M., KOUASSI-N'DJEUNDO J. ET AL

Epidémiologie et clinique des cancers du pharynx à Abidjan

Médecine d'Afrique Noire, 2011 ; 58(5) : 247-252

67-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: 531-536

68- WEI WI., SHAM JST.

Nasopharyngeal carcinoma.

Lancet, 2005 ; 365 : 2041-54.

69-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

70- WELSCH-MCCAFFREY D.

To teach or not to teach? Overcoming barriers to patients education in geriatric oncology.

Oncol Nurs Forum, 1986 ; 13 : 25-31.13

71-YOUSFI A., KANOUN k., BELAJOUZA S., BOUAOUINA N.

Cancer du cavum et syndromes paranéoplasiques de 23e Congrès national de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO);

Cancer / Radiother, 2012; 09: 550

72-YOUNG LS., RICKINSON AB.

Chemotherapy with or without radiotherapy in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma,

Head Neck, 2002; 24: 549-554

73-YU M.C., YUAN J.M.

Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma,

Semin.Cancer Biol, 2002; 12: 421-429

74-ZHENG H., LI L., HU D., DENG X., CAO Y.

Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma.

Cell Mol Immunol, 2007; 4 : 185-96.

75-ZHOU X., CUI J., MACIAS V.

The progress on genetic analysis of nasopharyngeal carcinoma.

Comp Funct Genomics, 2007 ; 13-23

<u>Rubrique de classement</u>	<u>Mots-clés</u>	<u>MeSH</u>
Carcinologie Cervico-Faciale	nasopharynx -tumeur -carcinome Sujet agé	-nasopharynx - tumor - carcinoma -eldery

RESUME :

BUT DE L'ETUDE: Rapporter leur expérience du cancer du nasopharynx du sujet âgé de plus de 65 ans.**MATERIEL ET METHODES** Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 20 ans (de 1990 à 2009) au service d'ORL de l'HALD du CHU de Dakar. Ce travail concernait des patients qui présentaient un **carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT)** et âgés de **plus de 65 ans**.

RESULTATS : On notait 3 hommes âgés de 68 ans, 70 ans, et 85 ans et 2 femmes âgées de 70 ans et 71ans. La moyenne d'âge des patients était de 72,8 ans pour des extrêmes de 68 ans et 85ans. Pour les hommes cette moyenne d'âge était de 74,33 ans contre 70,5 ans pour les femmes; cependant il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'âge corrélé au sexe ($p = 0,8$ selon Mann Whitney). L'âge est le principal facteur de risque de la majorité des cancers. Les principaux facteurs de risque, retenus pour l'UCNT demeurent l'EBV, virus ubiquitaire et les nitrosamines retrouvés dans les préparations culinaires sénégalaises. Le temps d'évolution de la symptomatologie clinique, entre l'ORL et le radiothérapeute, était en moyenne de 3,5 mois. Nos patients avaient présenté un syndrome rhino-oto-neurologique avec obstruction nasale, rhinorrhée, épistaxis, céphalées, otalgie, otite séro-muqueuse responsable d'une surdité de transmission.

A l'admission 4/5 (80 %) patients présentaient une adénopathie cervicale palpable. On notait un cas de N₂ et 3 cas de N₃ de l'UICC. Ces tumeurs du nasopharynx du sujet âgé de plus de 65 ans, selon la classification TNM UICC, étaient de gros volume (T3-T4) pour 4 patients sur 5 (80 %).

CONCLUSION : Ce travail sur les cancers ORL du sujet âgé de plus de 65 ans est le deuxième au Sénégal; après celui du larynx du sujet âgé.

MEMBRES DU JURY

<u>PRESIDENT</u> :	M. Bay Karim	DIALLO	Professeur Titulaire
<u>MEMBRES</u> :	M. Ahmadou	DEME	Maître de Conférences Agrégé
	Mme Aissata LY	BA	Maître de Conférences Agrégé

DIRECTEUR DE THESE : M. Bay Karim DIALLO Professeur Titulaire
CO-DIRECTEUR DE THESE : M. Mamadou Moustapha DIENG Assistant

Adresse : Lot El Fath Boujaad (Maroc)
E-mail : hinda.ameur@gmail.com

SERMENT D'HIPPOCRATE

" *En présence des Maîtres de cette école et de mes chers Condisciples,*

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

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

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque".

PERMIS D'IMPRIMER

VU :

Le Président du Jury

VU :

Le Doyen de

Vu et permis d'imprimer

Pour le Recteur, Président de l'Assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de
Dakar et par délégation

Le Doyen