



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵙⴷⵍⵓⵏⴰⵢⴰ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵉⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⵉⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2022

Thèse N° 02/22

LE CANCER DU CAVUM CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE JEUNE

Expérience à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (À PROPOS DE 20 CAS)

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2022

PAR

Mme. ZDAA Soukaina

Née le 23 Octobre 1997 à SEFROU

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....
Professeur et chef de service d'Oncologie

PRÉSIDENT

M. TOUIHEME NABIL.....
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

RAPPORTEUR

M.SINAA MOHAMED.....
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

M. ATTIFI HICHAM
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

JUGES

M.TOREIS MEHDI.....
Professeur assistant d'Oncologie Médicale

MEMBRE ASSOCIÉ

Liste des Abréviations

ORL	: Otorhinolaryngologie
ATCD	: Antécédent
UCNT	: Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
CNP	: NPC carcinome nasopharyngé
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante
GG.	: Ganglion
ADP	: Adénopathie
NFS	: Numeration formule sanguins
AC	: Doxorubicine et Cisplatine
CDDP	: cisplatine ou cis-diaminedichloroplatine
5FU	: 5-Fuoro-uracile
BEC	: Bléomycine, epirbucine et cisplatine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Positron émission tomographie
MV	: Méga volt
Gy	: Gray
HLA	: Antigène leucocytaire humain
Hb	: Habitant
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EB
BCL	: B cell lymphoma
EBV	: virus d'Epstein-Barr
TR	: Terminal repeat
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
EBERs	: Epstein-Barr encoded RNA
l'EBNA 1	: Epstein-Barr nuclearantigen 1
I	: Nerf Olfactif
II	: Nerf optique
III	: Nerf occulo-moteur
VI	: Nerf abducens

V	: Nerf Trijumeau
V2	: Le nerf maxillaire
VII	: Nerf facial
VIII	: Le Nerf cochléo-vestibulaire
IX	: Nerf glosso-pharyngien
X	: Nerf vague
XI	: Nerf spinal
XII	: Nerf Hypoglosse
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
RCMI	: Radiothérapie par modulation d'intensité
VADS	: Voie aéro digestives supérieures
2DRT	: Radiothérapie conventionnelle
3DCRT	: Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle
IMRT	: Radiothérapie modulée intensive
HT	: La tomothérapie hélicoïdale
LH	: Hormone lutéinisante
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
ACTH	: Adenocorticotrophic Hormone
LDH	: l'enzyme lactico-deshydrogénase
GH	: Growth Hormone
Ig	: Immunoglobulines
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
PD	: Progression
F	: Féminin
M	: Masculin
GB	: Globules blancs
C+	: avec contraste
HMMI	: Hôpital militaire de Meknès

PLAN

INTRODUCTION	7
RAPPEL	9
I. ANATOMIE DU CAVUM.....	10
1. Rapports anatomiques.....	10
2. Vascularisation du cavum.....	16
3. Innervation du cavum.....	17
4. Drainage lymphatique.....	19
II. ANATOMIE RADIOLOGIQUE.....	21
III. ANATOMIE ENDOSCOPIQUE.....	23
IV. ANATOMOPATHOLOGIE.....	24
1. Macroscopie.....	24
2. Microscopie.....	25
V. MODALITÉS D'EXTENSION.....	26
MATERIEL ET MÉTHODES	29
I. PATIENTS ET MÉTHODES.....	30
II. CRITÈRES D'INCLUSION.....	30
III. CRITÈRES D'EXCLUSION.....	30
IV. VARIABLES ÉTUDIÉES.....	31
1. Données sociodémographiques.....	31
2. Données cliniques et paracliniques.....	31
3. Diagnostic anatomopathologique.....	31
4. Prise en charge.....	32
V. ANALYSES DES DONNÉES.....	32
RESULTATS	37
I. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	38
II. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE.....	38
1) La fréquence.....	38
2) Données sociodémographiques.....	39

3) Les antécédents.....	41
III. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE.....	41
A. Les signes physiques.....	45
IV. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	47
V. BILAN RADIOLOGIQUE.....	48
A. Bilan locorégional.....	48
B. Bilan d'extension à distance.....	50
VI. BILAN BIOLOGIQUE.....	50
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	50
VIII. SUIVI DES MALADES.....	55
DISCUSSION.....	57
I. PROFIL ÉPIDEMIOLOGIQUE.....	58
A. Fréquence des cancers du cavum et variations géographiques..	58
B. Répartition selon l'âge.....	59
C. Répartition selon le sexe.....	60
D. Origine des patients.....	61
II. ETIOPATHOGÉNIE.....	62
a) Facteurs génétiques.....	62
b) Marqueurs d'apoptose et de prolifération.....	62
c) Facteurs alimentaires.....	63
d) Tabac et alcool.....	63
e) Facteur viral.....	64
III. DONNÉES CLINIQUES.....	67
1) Les adénopathies cervicales.....	67
2) Syndrome otologique.....	67
3) Syndrome rhinologique.....	68
4) Syndrome neurologique.....	68
IV. ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	70
V. BILAN PARACLINIQUE.....	71

1. EXAMENS RADIOLOGIQUES.....	71
2. SÉROLOGIES ANTI EBV.....	77
3. BILAN D'EXTENSION.....	78
4. BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE.....	81
VI. CLASSIFICATION CLINIQUE.....	82
1) Selon l'extension tumorale.....	83
2) Selon l'extension ganglionnaire.....	83
3) Selon l'extension métastatique.....	84
VII. TRAITEMENT.....	84
1. BUT.....	85
2. MOYENS.....	85
a) Radiothérapie.....	85
b) Chimiothérapie.....	99
c) Chirurgie.....	103
VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	105
1. Facteurs liés au malade.....	105
2. Facteurs liés à la maladie.....	106
3. Facteurs liés au traitement.....	106
4. Facteurs biologiques.....	106
IX. PERSPECTIVES D'AVENIR.....	107
CONCLUSION.....	109
RESUMÉ.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	115

INTRODUCTION

Le cancer du cavum chez les jeunes est fréquent dans la région méditerranéenne où il constitue 18% de tous les cancers du rhinopharynx chez les sujets de moins de 20 ans [1], et au Maroc où il représente 31% des cancers du cavum chez les sujets de moins de 40 ans [2]. Ce carcinome se caractérise par une distribution géographique particulière avec une incidence élevée de plus de 30 cas/100000 habitants/an en Asie du Sud-Est et en Sud de Chine [3], intermédiaire (8 à 12/100000 habitants/an) dans les pays méditerranéens dont le Maroc [4] et enfin des zones à faible incidence (<2/100000 habitants/an) en Europe et dans les pays occidentaux [5;6].

L'incidence du cancer du cavum est caractérisée par une distribution bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes entre 15 et 18 ans et un second pic après 60 ans. La localisation anatomique profonde et la symptomatologie clinique trompeuse sont à l'origine d'un retard de diagnostic.

La radiothérapie est la pierre angulaire du traitement et les progrès récents, dont notamment la radiothérapie conformationnelle et l'irradiation avec modulation d'intensité, permettent aujourd'hui d'envisager une meilleure probabilité de contrôle tumoral tout en limitant les effets secondaires qui altèrent la qualité de vie des patients dont la survie est importante.

Le but de notre travail est de rapporter l'expérience commune entre les services d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès concernant la prise en charge des cancers du cavum chez les patients de moins de 20 ans et d'en décrire les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques.

RAPPEL

I. Anatomies du cavum [7,8,9,10] :

1. Rapports anatomiques :

Le nasopharynx ou cavum ou rhinopharynx ou épipharynx est une cavité aérienne cuboïde qui constitue la partie supérieure rétronasale du pharynx.

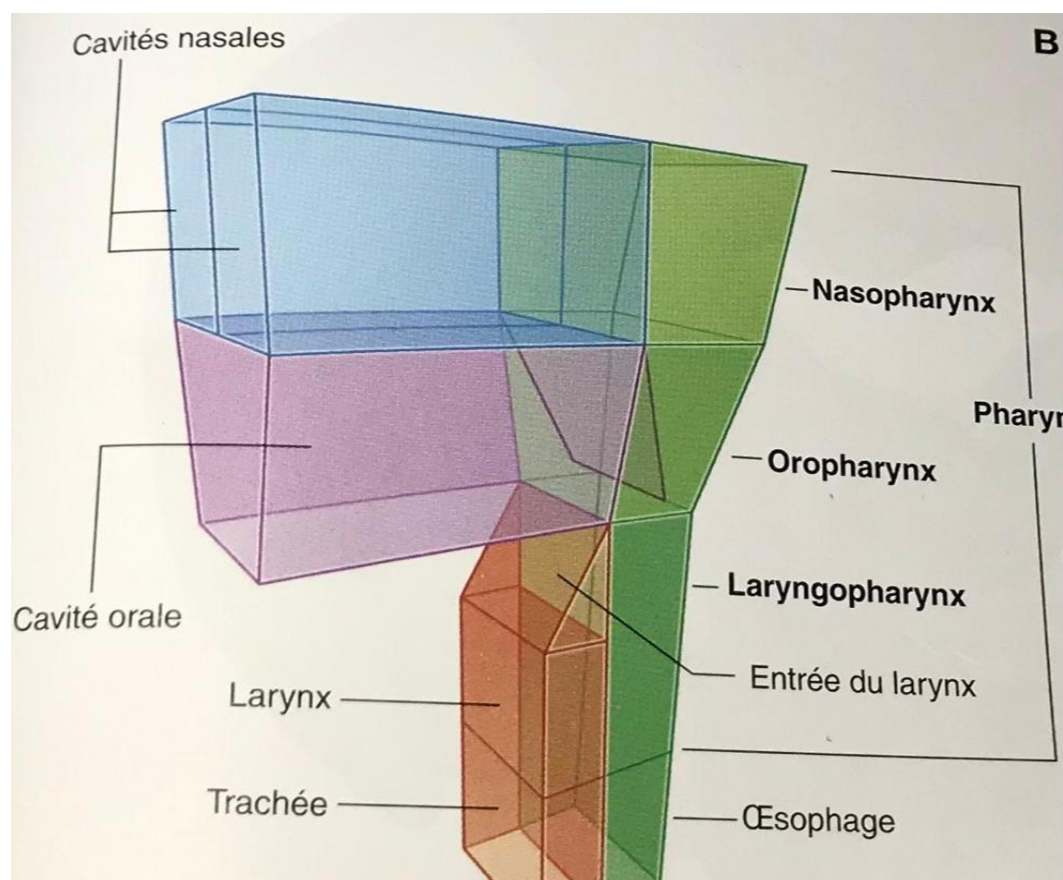


Figure 1 : Organisation générale (Gray's Anatomie)

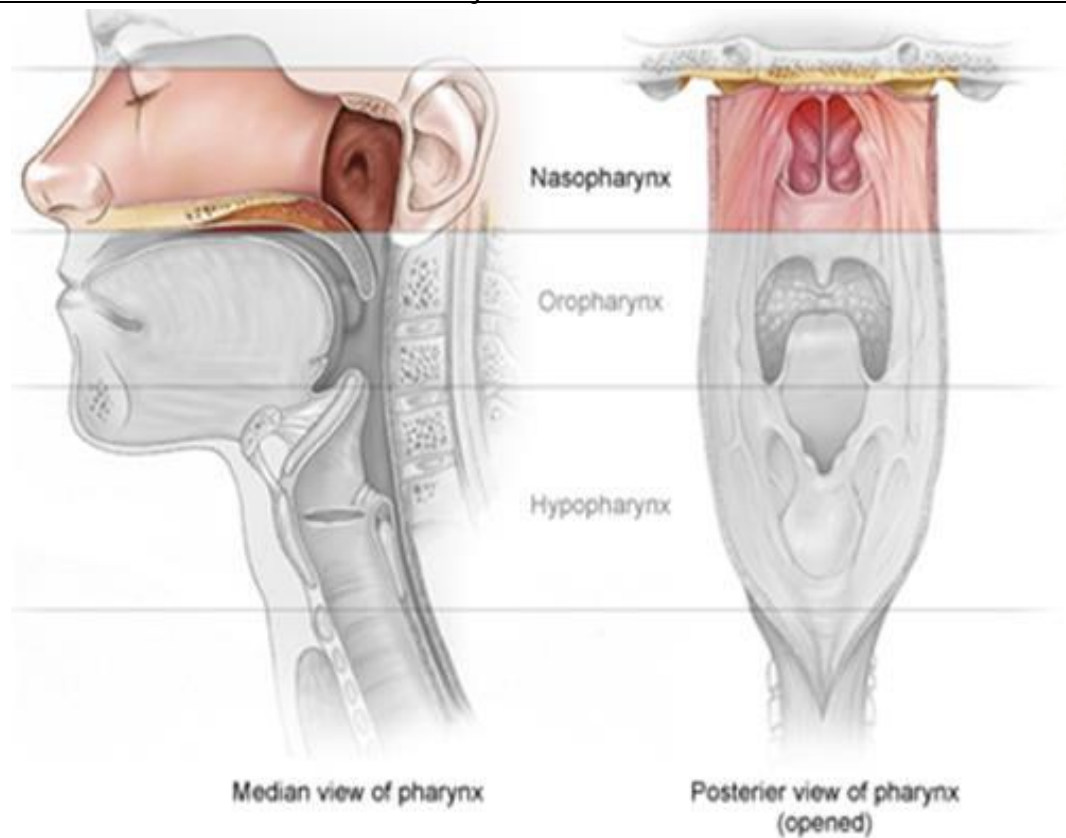


Figure 2 : Localisation du Cavum :

Il est constitué d'une paroi musculo-aponévrotique limitant une cavité impaire et médiane. Il est délimité par 6 parois.

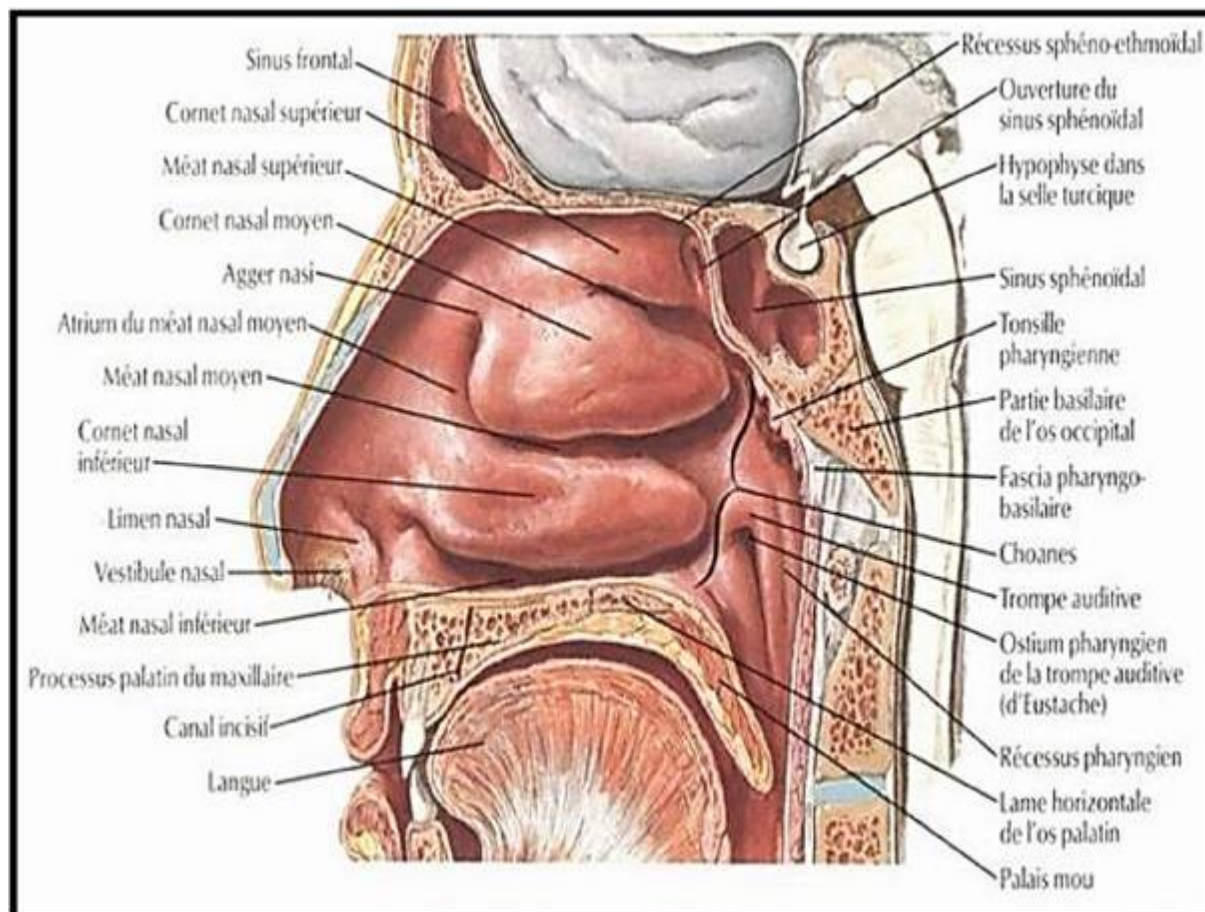


Image 3 : coupe sagittale de la face montrant les rapports du cavum [9]

i. La Paroi antérieure :

En avant, le cavum se communique avec les cavités nasales par les choanes.

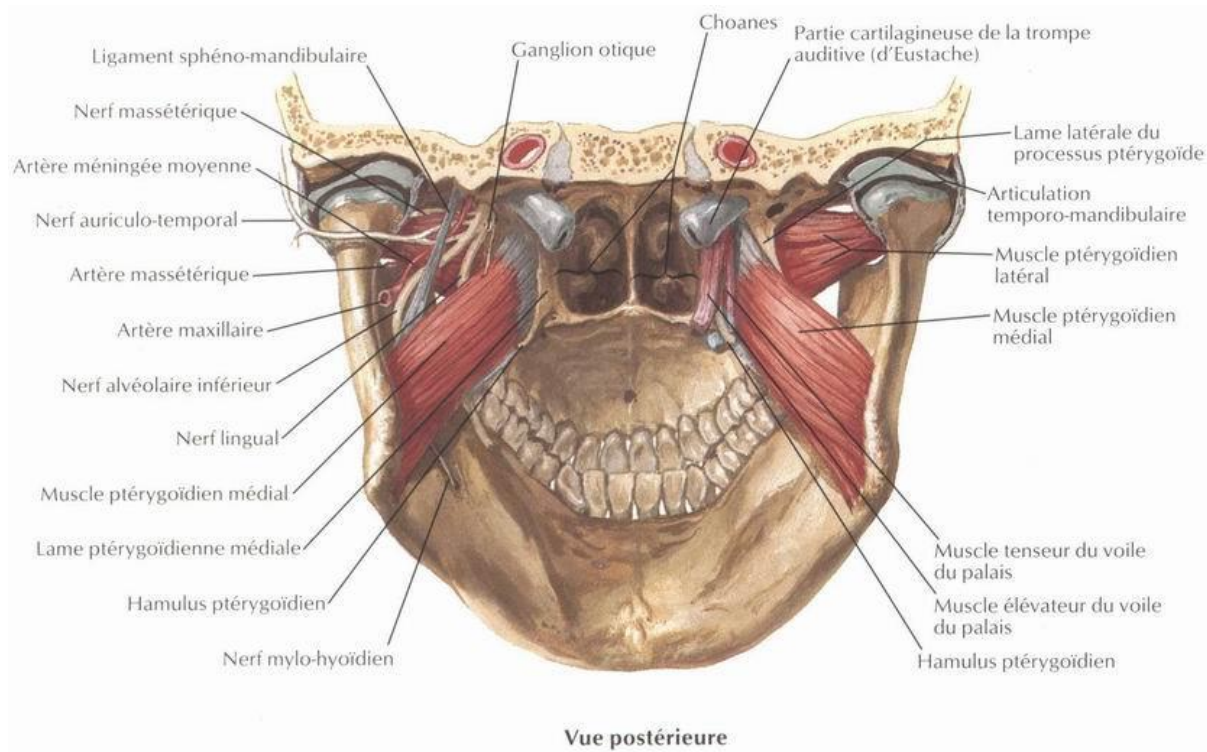


Image 4 : Vue postérieure montrant la paroi antérieure du cavum

ii. La Paroi postérieure :

Sur la ligne médiane, elle est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngé et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui se confond avec les fascias pharyngés et pharyngobasilaire. Elle est constituée latéralement par les longs muscles de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des récessions pharyngées (ou fosse de Rosenmüller).

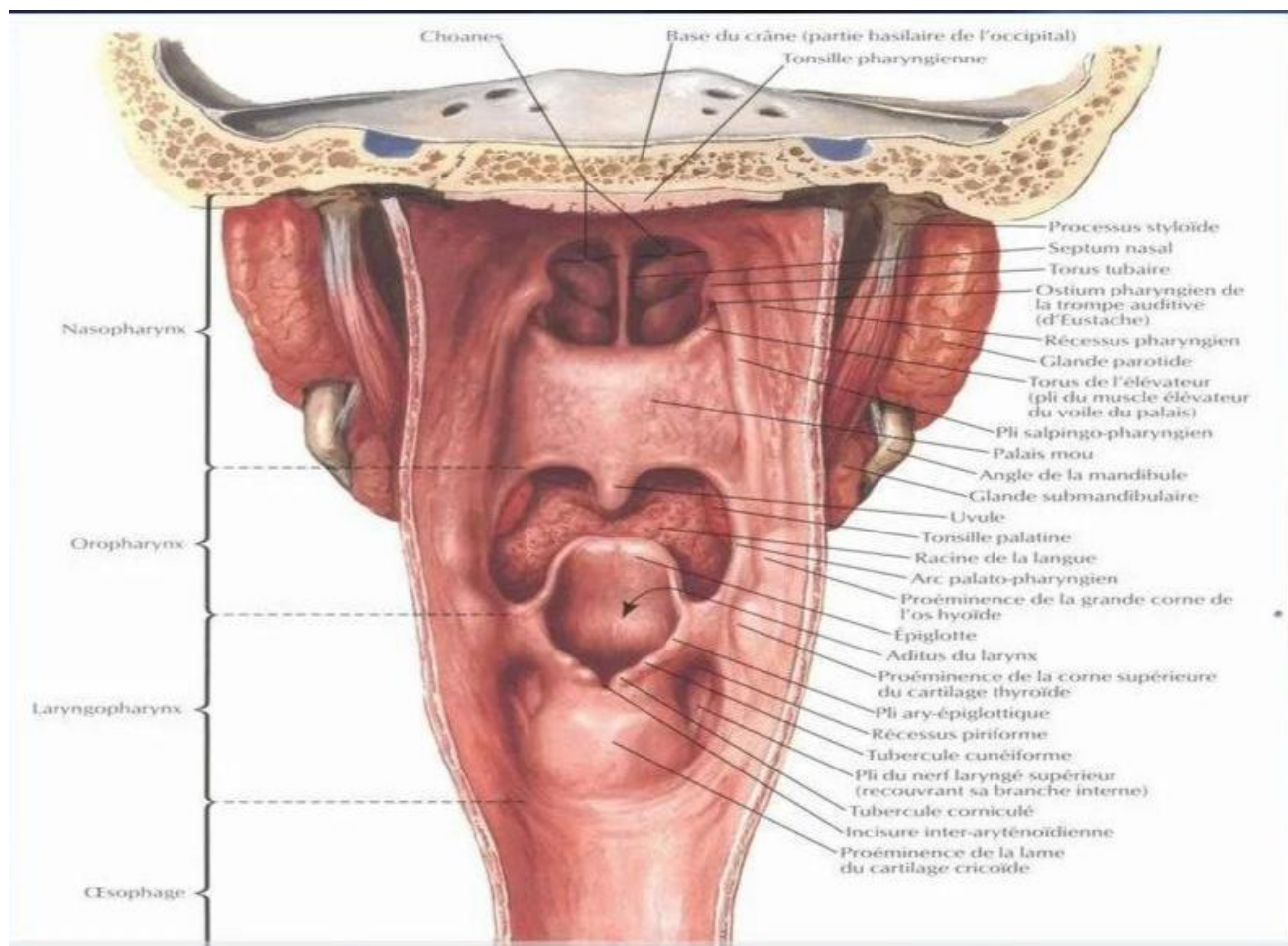


Image 5 : Vue postérieure du nasopharynx [8].

iii. Les Parois latérales :

Elles sont musculo-aponévrotiques et séparent le cavum de l'espace parapharyngé rétrostylien et préstylien et de son contenu vasculaire et nerveux. La paroi latérale est constituée en grande partie de l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde et de la trompe d'Eustache. Entre la protubérance de la trompe ou le pli salpingo-pharyngien et la paroi postérieure du nasopharynx se trouve une profonde dépression, la fosse de Rosenmüller. Cette dépression a deux côtés : un côté postérieur formé par la paroi postérieure du nasopharynx et un côté antérieur formé par la paroi postérieure interne

saillante de la trompe fibrocartilagineuse.

iv. La Paroi inférieure :

Elle est formée par la face dorsale du palais mou qui prolonge le plancher des fosses nasales. Derrière le voile du palais, l'ostium intrapharyngien relie le nasopharynx et l'oropharynx.

v. La Paroi supérieure :

Cette paroi comprend une muqueuse appliquée à un plan osseux incliné vers le bas et l'arrière et se poursuivant en pente douce à la paroi postérieure. Elle répond à l'apophyse basilaire de l'os occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur. La partie supérieure ou toit du cavum répond en haut au plancher du sinus sphénoïdal. La paroi postérieure repose sur l'aponévrose prévertébrale et les deux premières vertèbres cervicales et se poursuit avec la paroi supérieure, décrivant en avant une courbe concave. L'extension des tumeurs du cavum se fait vers le haut en direction à la base du crâne.

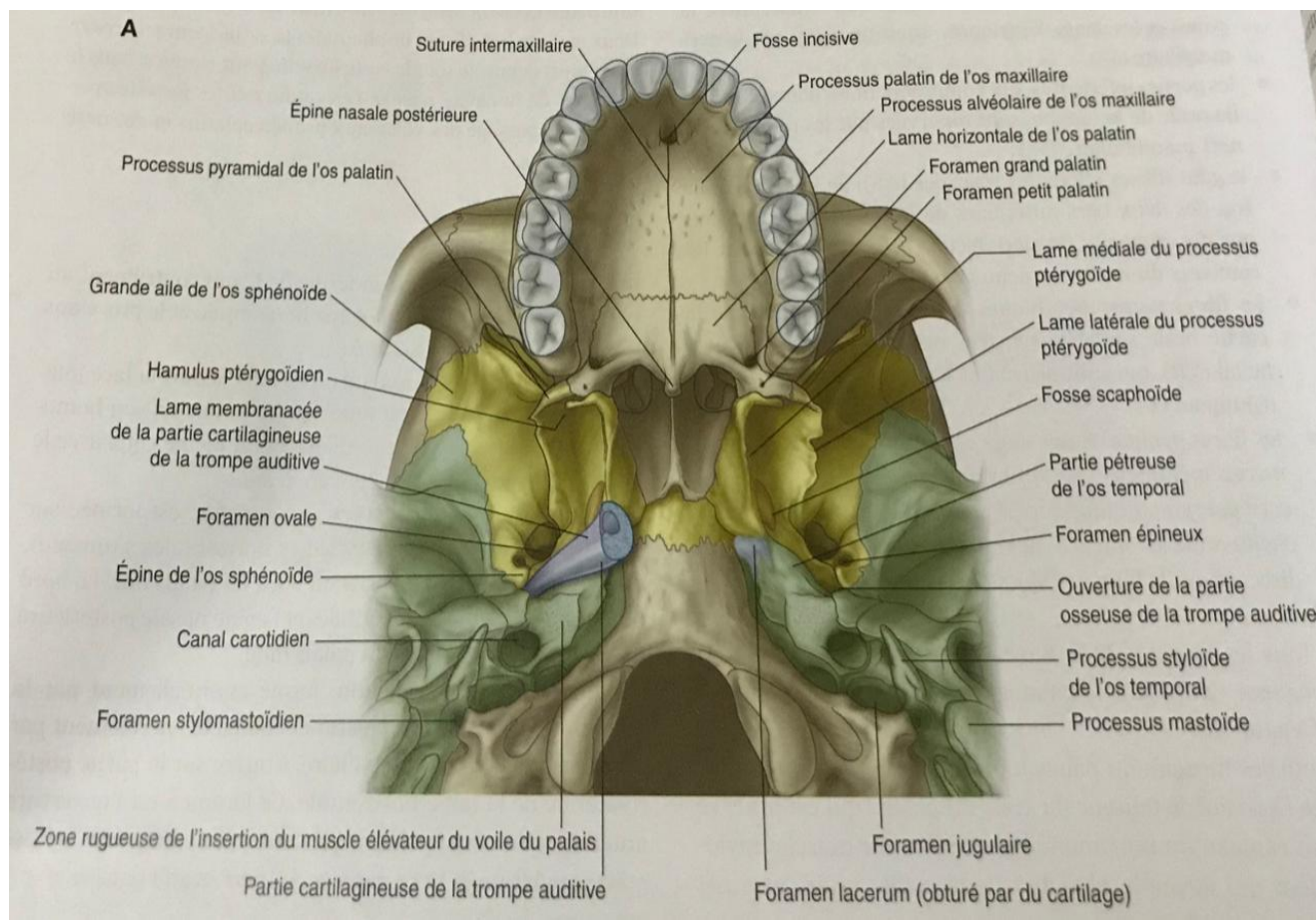


Image 6 : Vue Exocrânienne de la base du crâne (Gray's Anatomie)

2. Vascularisation du cavum :

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.

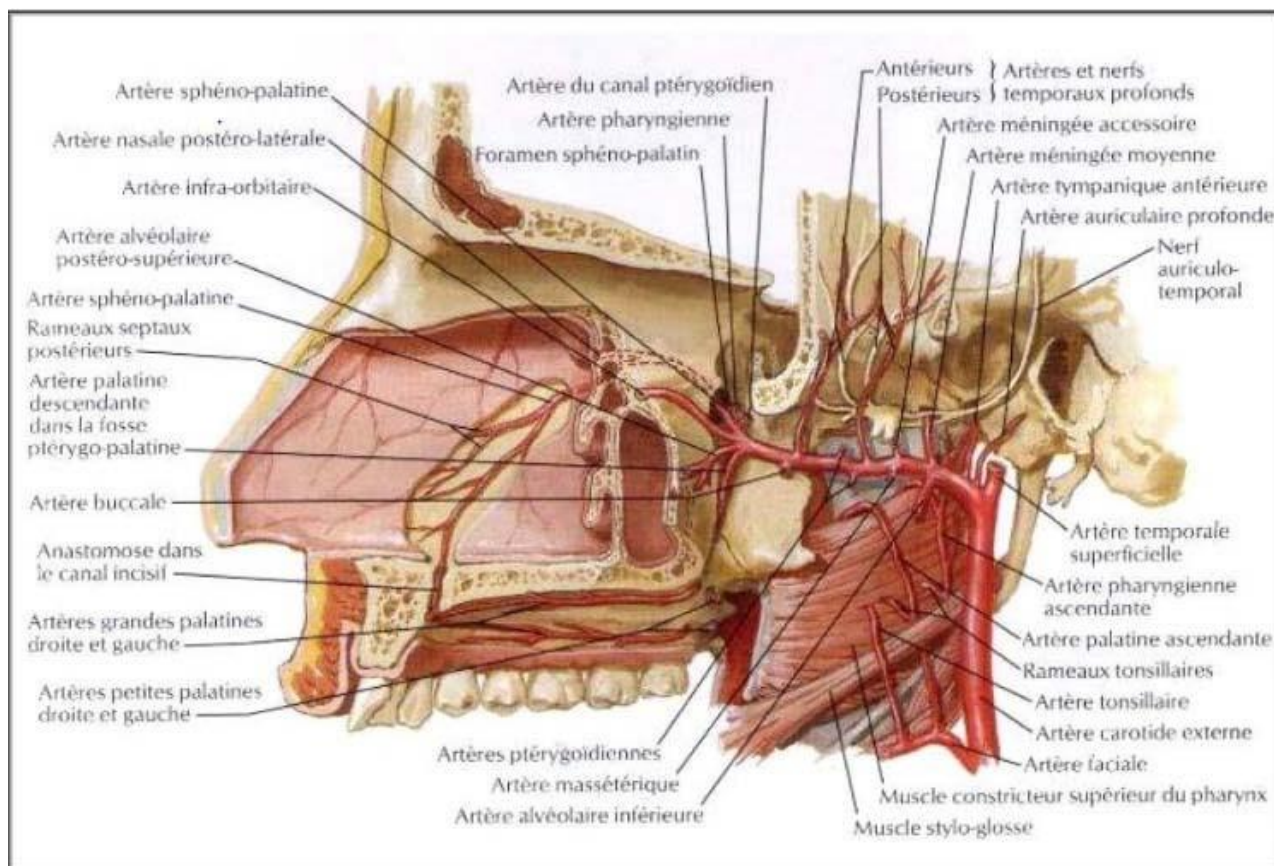


Image 7 :Vascularisation du nasopharynx [8].

3. Innervation du cavum :

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien assuré 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 [7].

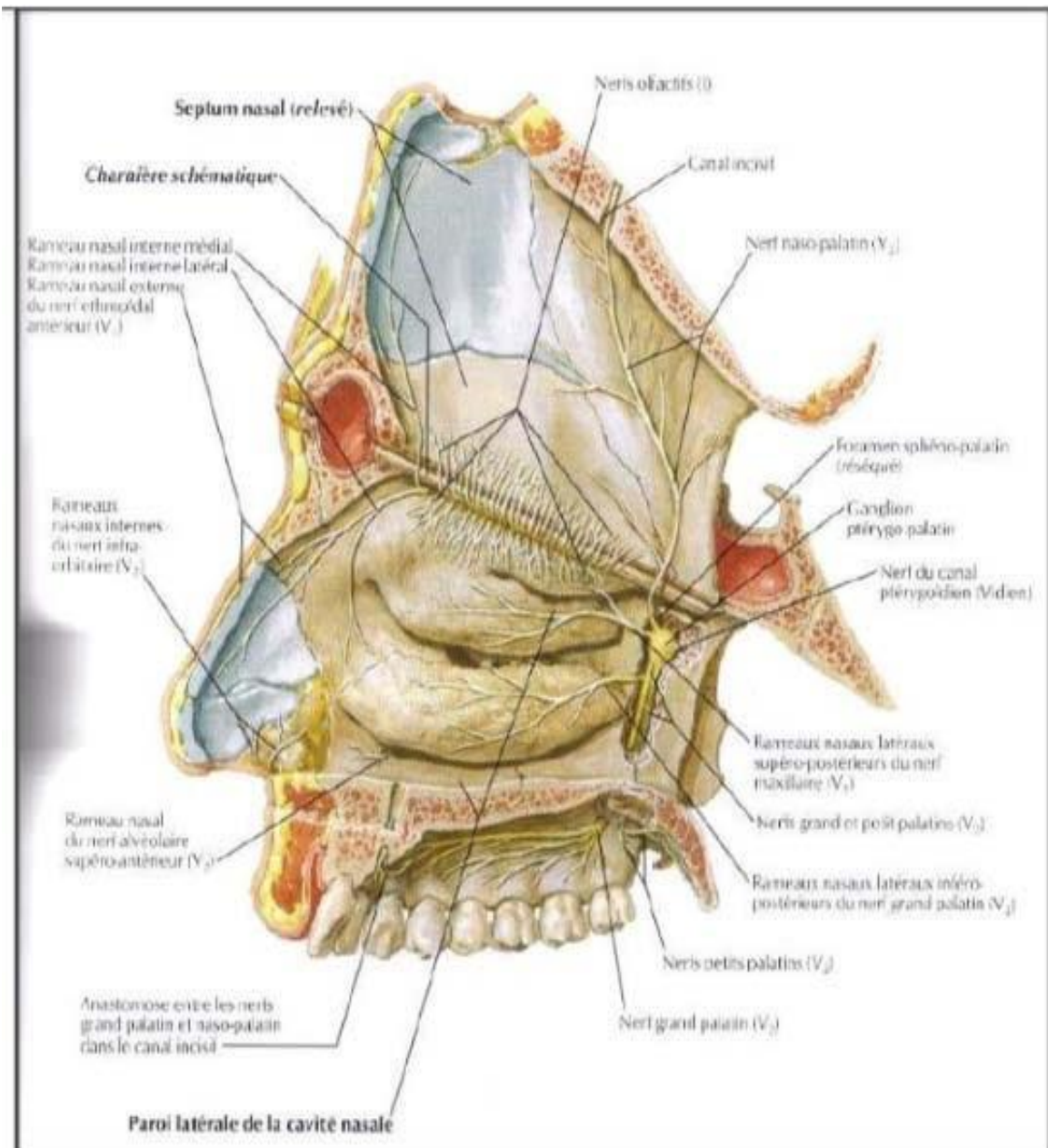


Image 8 : Innervation du nasopharynx [8]

4. Le Drainage lymphatique :

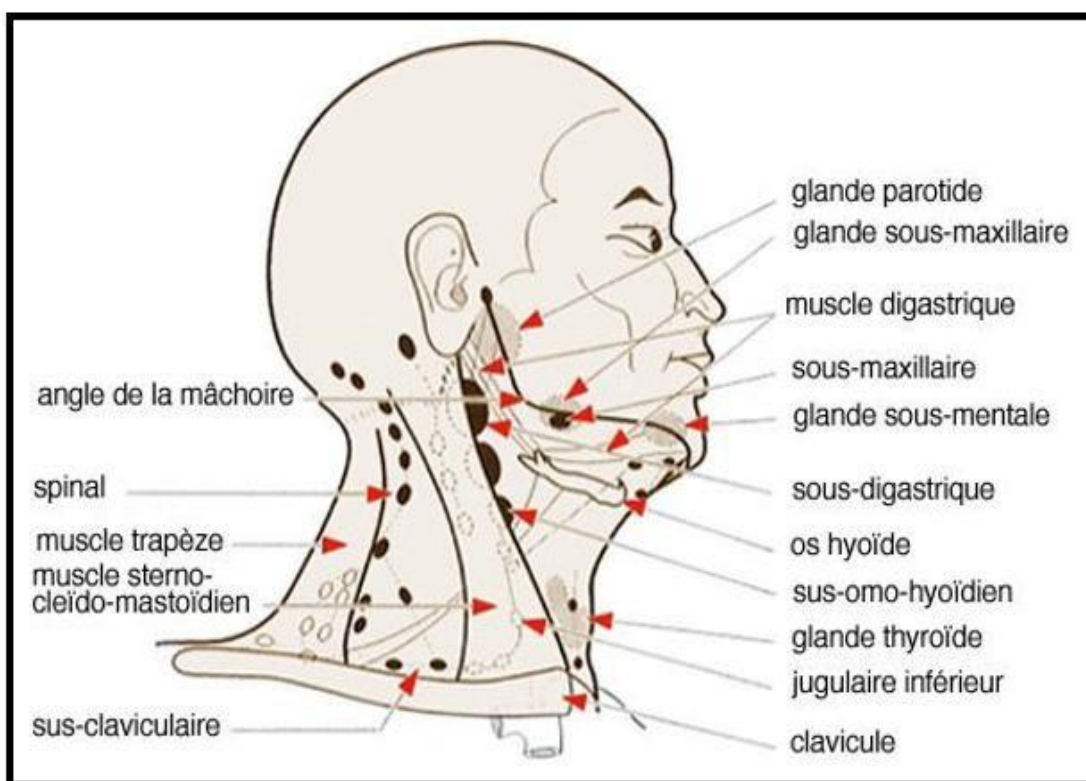
Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90 %) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer.

Compte tenu de 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 du nasopharynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.

Image 9 : les voies de drainage du cou

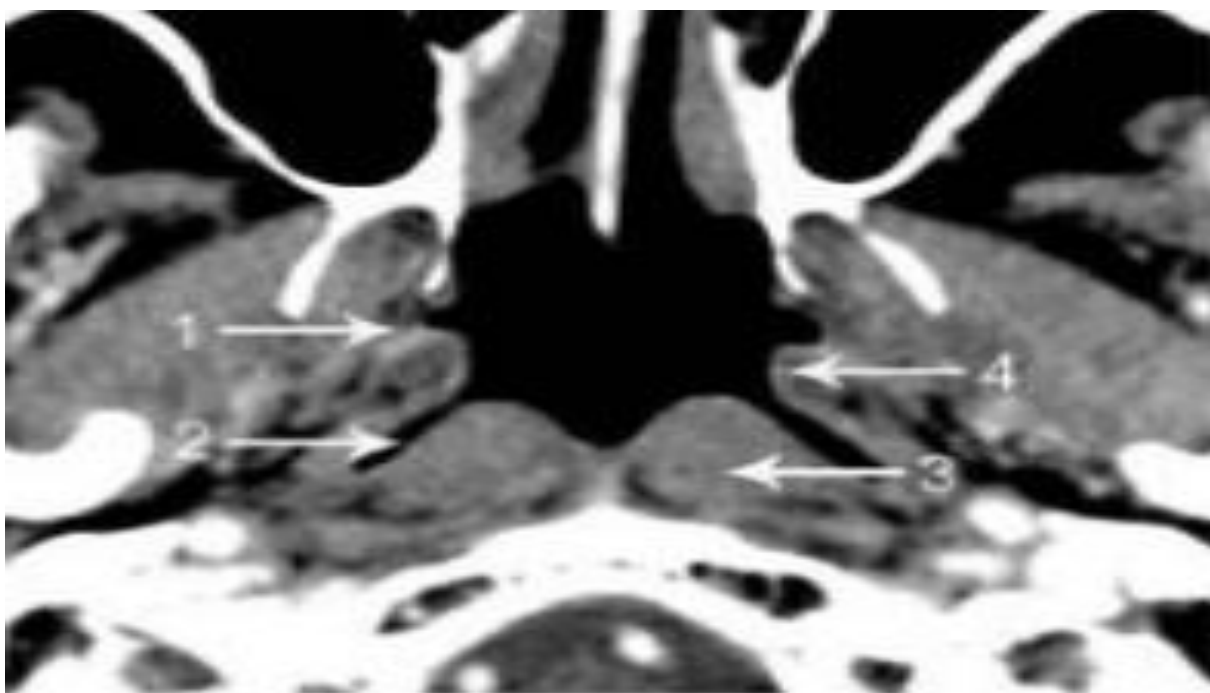
Supérieur

Antérieur



II. 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 du cancer.



1 : Orifice de la trompe d'Eustache ; 2 : Fossette de Rosenmüller ;
3 : Muscle long du cou ; 4 : Bourrelet tubaire [10].

Figure 10 : Aspect normal du cavum au scanner. TDM, coupe axiale, après injection de produit de contraste

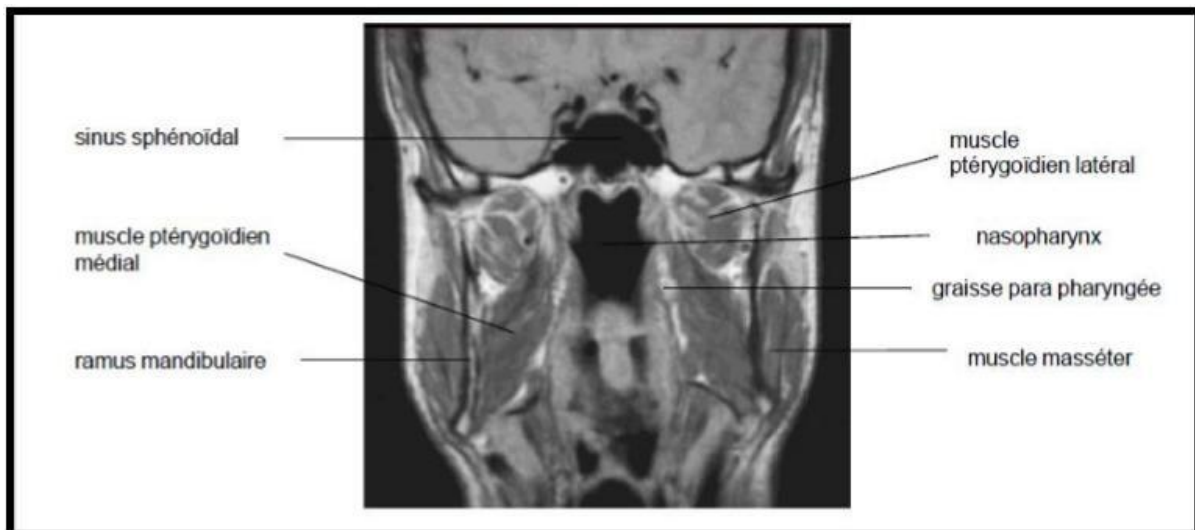


Image 11 : IRM : Coupe coronale pondérée en T1 sans injection de gadolinium montrant la paroi supérieure du nasopharynx

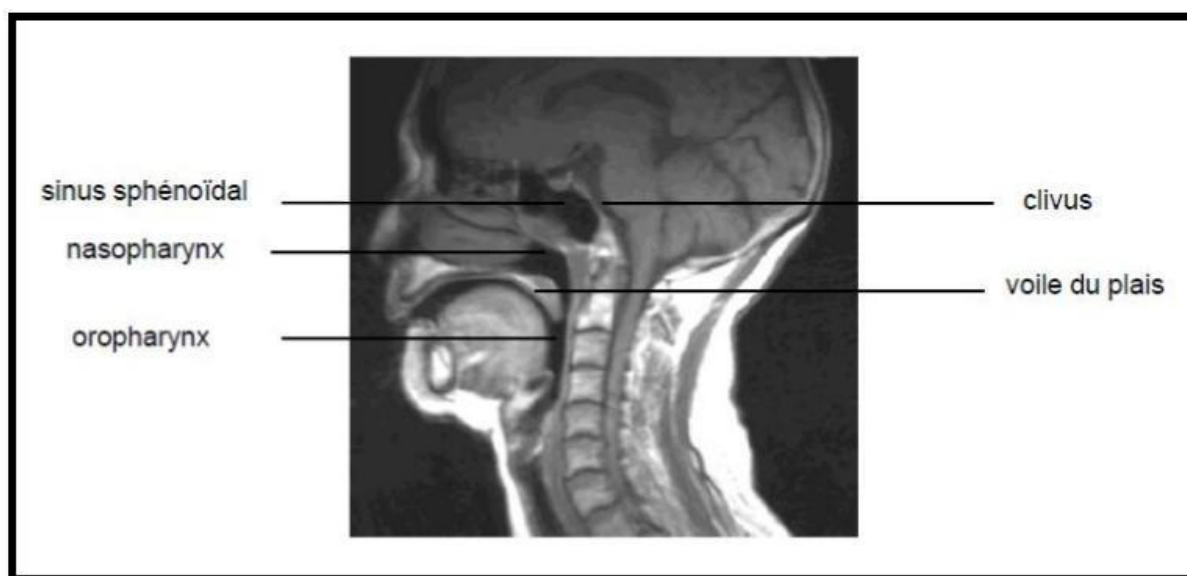


Image 12 : IRM : Coupe sagittale en séquence pondérée T1 sans injection de gadolinium du nasopharynx

III. Anatomie endoscopique :

L'examen endoscopique des fosses nasales est un acte de consultation quotidien. Le nasofibroscope est introduit dans la cavité nasale du patient, ce qui nous permet d'explorer la partie inférieure de la cavité nasale à droite, le septum puis le bord inférieur du cornet inférieur d'avant en arrière pour atteindre le nasopharynx. Il nous permet d'étudier la muqueuse des différentes parois du nasopharynx ainsi que la trompe d'Eustache et l'éventuelle extension endoluminale de la tumeur.

Chez l'enfant la nasofibroscopie est un geste à risque qui ne doit être réalisé qu'au sein d'une équipe (chirurgien, anesthésiste, infirmier du bloc) parfaitement entraînée et équipée. Cet examen est réalisé en position assise ou demi-assise, quel que soit l'âge. Pour les petits-enfants, l'enfant est assis sur les genoux de la mère ou de l'infirmière, qui tient d'une main les deux membres supérieurs de l'enfant et fixe de l'autre main la tête de l'enfant en ligne droite devant l'examineur. Les jambes de l'enfant se trouvent généralement entre celles de l'adulte qui le tient.

Le nasofibroscope est généralement introduit par le nez 5 minutes après une anesthésie locale de la cavité nasale avec un spray de xylocaïne à 5% chez les enfants de 3 à 5 ans et éventuellement en combinaison avec de la naphazoline chez les enfants de plus de 6 ans. Une indication d'endoscopie sous anesthésie générale peut être posée [11].

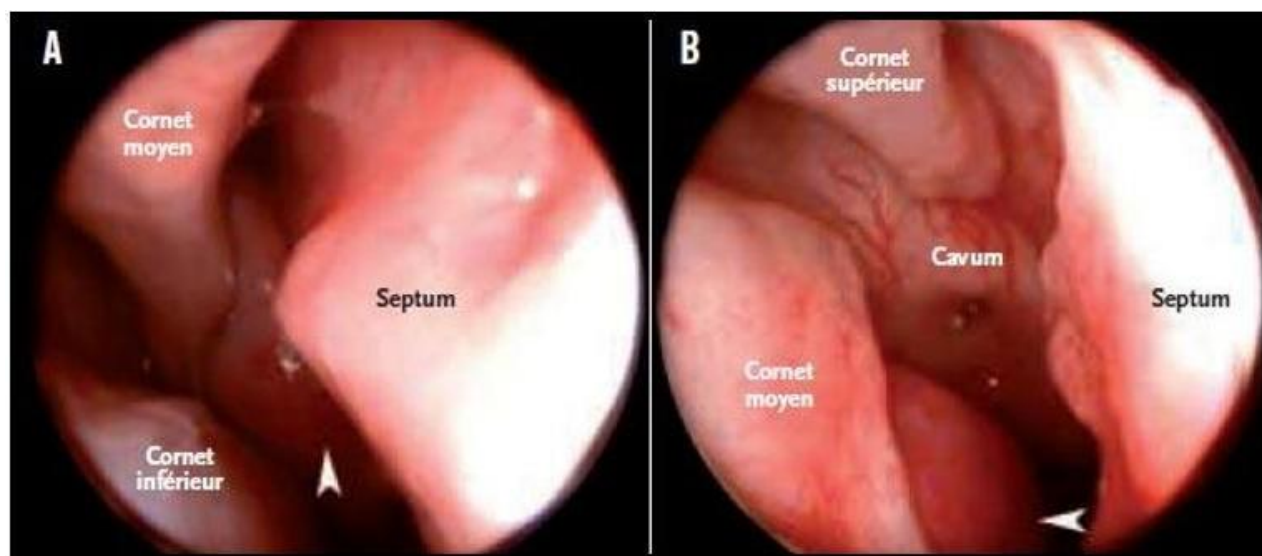


Image 13 : Vue endoscopique du cavum et ses rapports antérieurs

IV. 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 carcinomes épidermoïdes constituent le principal type histologique des cancers du cavum. La forme indifférenciée ou UCNT est la plus fréquente. Les autres types histologiques sont les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques, les lymphomes, les rhabdomyosarcomes ...

1. Macroscopie : [12]

Les cancers du nasopharynx sont souvent infiltrants. La muqueuse peut sembler normale alors que l'infiltration tumorale s'est déjà propagée au-delà

du nasopharynx (lymphadénopathie tumorale sans primitif connu). La première biopsie est alors positive dans 70 % des cas.

2. Microscopie :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) subdivise les carcinomes nasopharyngés en trois types en fonction de leur différenciation et de la présence de kératine [13] :

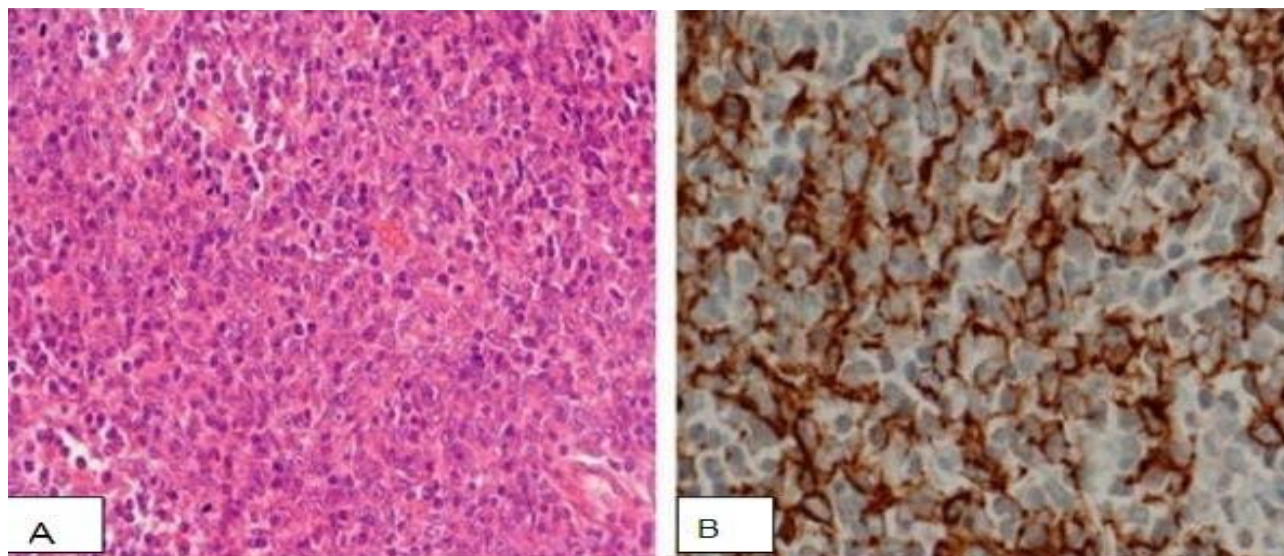
- Carcinome kératinisant bien différencié : tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures. Il est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine. Ce type est quasi inexistant chez l'enfant et chez l'adolescent.
- Carcinome différencié non kératinisant
- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT): se présente sous forme de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncytial». Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes.

Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine condensée. Cette forme histologique est la plus fréquemment retrouvée.

Ces caractères histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Parfois, des similitudes peuvent

exister avec d'autres tumeurs malignes 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 [14].

Figure 14 : Carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT).



A : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux et aux limites cytoplasmiques indistinctes, d'architecture syncytiale et mêlée à de nombreux lymphocytes

B: La nature épithéliale des cellules tumorales est confirmée par la positivité des cytokératines[15].

V. Modalités d'extension :

Les NPC naissent le plus souvent dans la fossette de Rosenmüller, et leurs voies d'extension sont principalement sous-muqueuses ou intramuqueuses, le long des fibres musculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire [16].

Ils se développent à travers les zones de faible résistance et gagnent les structures plus résistantes : cartilage tubaire et fascia pharyngobasilaire.

L'extension est multidirectionnelle : Antérieurement, vers les fosses nasales, l'étage antérieur (processus ptérygoïde, partie postérieure du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales, partie postérieure de l'orbite).

Latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacousie), l'espace parapharyngien, le muscle ptérygoïdien (provoquant un trismus), l'espace rétrostylien (atteinte des IX, X, XI, XII), l'espace préstylien et sous-parotidien, en bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaires et carotidiens. En arrière vers l'espace rétro pharyngé, l'espace prévertébral et le clivus [16].

En haut vers la base du crâne, notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale médiane. Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans les carcinomes indifférenciés (80 à 90% des cas) et sont souvent bilatérales. Les ganglions sous-mastoïdiens et les ganglions rétro pharyngés sont très souvent envahis. Le carcinome épidermoïde kératinisant est rarement métastatique, mais a tendance à récidiver localement.

L'incidence des métastases est plus élevée pour le CPN que pour les autres carcinomes des VADS. L'apparition de métastases viscérales est étroitement liée à l'atteinte des ganglions lymphatiques. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os (70 %), le poumon, le foie et les ganglions lymphatiques extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétropéritoine...) [17].



1-oreille moyenne 2-base du crane 3-éthmoïde et orbite 4-
fosses nasales 5-oropharynx

Figure 15 : Modalités d'extension des cancers du cavum [9].

MATERIEL ET METHODES

I. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant tous les patients enfants et adultes jeunes atteints du cancer du cavum et dont l'âge est inférieur ou égal à 18 ans, diagnostiqués et traités sur une période de 03 ans qui s'étale de 2018 à 2020, au sein du services d'oto-rhino-laryngologie et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

II. .Critères d'inclusion:

- Age \leq 18ans
- Cancer du cavum confirmé histologiquement.

III. .Critères d'exclusion:

- Les patients d'âge supérieur à 18 ans.
- Les patients atteints de cancer du cavum dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable.

IV. Variables étudiées:

1. Données sociodémographiques :

- Age
- Sexe
- L'origine géographique

2. Données cliniques et para cliniques :

- Renseignements cliniques : motif de consultation, signes fonctionnels et physiques, durée d'évolution des symptômes, examen ORL complet
- Renseignements paracliniques : TDM / IRM du cavum, une radiographie du thorax, une échographie abdominale avec TDM thoraco abdominale comme complément du bilan d'extension à distance et une scintigraphie osseuse.

3. Diagnostic anatomopathologique :

La confirmation du cancer du cavum se fait par une étude anatomopathologique sur biopsie du cavum.

4. .Prise en charge thérapeutique:

La prise en charge thérapeutique dépend d'un certain nombre de paramètres dont les plus importants sont : le type histologique et le stade tumoral.

V. Analyse des données :

La saisie des textes et des tableaux ainsi qu'une analyse statistique ont été réalisés sur les logiciels : Excel et Word XP à partir des dossiers cliniques des patients et des données recueillies sur le formulaire d'exploitation suivant.

Fiche d'exploitation :

Pour une opération bien codifiée, nous avons réalisé une fiche d'étude qui contient un certain nombre de paramètres nécessaires à la réalisation de notre enquête.

Fiche d'exploitation :

<u>1-IDENTITÉ</u>		
NOM :	Prénom	IP :
Sexe : F 1 () M 2 ()	Date de naissance :	Age :en nombre d' année
Lieu de résidence :	Rural 1 () Urbain2 ()	
Rayon 1 ()	Mutualiste 2 ()	Ramediste 3 ()
Assurance 4 ()		
<u>2-ATCD</u>		
-Personnel :	+Tabac actif : oui 1 () non 0 ()	+ Tabac passif : oui 1 () non 0 ()
+Alcool (pour adulte jeune) :	oui 1 () non 0 ()	
+ infection ORL :	oui 1 () non 0 ()	NP2()
-Familiaux :	+ cancer dans la famille :	oui 1 () non 0 ()
+ consanguinité :	oui 1 () non 0 ()	
-Autres ATCD	oui 1 () non 0 ()	
<u>3-Signes cliniques</u>		
1 ^{er} symptôme :	épistaxis 1 () plénitude d'oreille 2 () tuméfaction 3 ()	odynophagie4()
Céphalée 5 ()	- Délai entre le 1 ^{er} signe et le diagnostic : en mois.....	
-Syndrome tumoral :	+Adénopathies : oui 1 () non 0 ()	
	Droite 1 () Gauche 2 () Bilatérales3 ()	

Taille :en cm.....

Localisation : jugulo carotidienne 1 () spiral 2 () sous mandibulaire 3 ()

Sus claviculaire 4 ()

+Tuméfaction cervicale : oui 1 () non 0 ()

+Autre tumeur : oui 1 () non 0 ()

Signes rhinologiques : obturation nasale oui 1 () épistaxis oui 2 () hyposomie 3 ()

Rhinorrhée 4 () sans 0 ()

Signes otologiques : otalgie 1 () otorrhée 2 () Acouphènes 3 () hypacousie 4 () sans 0 ()

Signes neurologiques : Céphalées 1 () Cervicalgies 2 () Trismus 3 () hypoesthésie 4 ()

Douleur faciale Dysphonie 5 () Trouble de déglutition 6 () sans 0 ()

Fièvre : oui 1 () non 0 ()

Autres symptômes : oui 1 () non 0 () Si oui lesquels.....

Examen ORL :

3-IMAGERIE

-Scanner du cavum :

* Siège de la tumeur : Droite 1 () Gauche 2 ()

* Mensuration : en mm.....

*Adénopathies cervicales : oui 1 () non 0 ()

*Autres anomalies : oui 1 () non 0 ()

*Stade : T : 1()T1 2()T2a 3()T2b 4()T3 5()T4

N : 1()N0 2()N1 3()N2 4()N3 5()N3b

M : 1()M0 2()M1 3()M2

-Radio du thorax	normale 1()	anormale 2()	Non Faite 3 ()
-Echo abdominale	normale 1()	anormale 2()	Non Faite 3 ()
-Scintigraphie Osseuse :	normale 1()	anormale 2()	Non Faite 3 ()
-TDM thoraco – abdominale :	normale 1()	anormale 2()	Non Faite 3 ()
-IRM	normale 1()	anormale 2 ()	Non Faite 3 ()

4-BILAN BIOLOGIQUE

NFS : GB .Hb. Plaquettes :en élément Sérologie EBV :Positif 1() négatif 2()
non faite 3()

5-HISTOLOGIE

Siège de la biopsie : biopsie du cavum : Faite 1 () Non Faite 2()

biopsie ganglionnaire : Faite 1 () Non Faite 2()

lumminohistochimie : Faite 1 () Non Faite 2()

Conclusion : UCNT 1 () Autre : 2 ()

6-TRAITEMENTA-CHIMIOThERAPIE

Type : néo adjuvante +RCC 1 () RCC d'emblée 2 ()

Chimiothérapie seule 3 ()

Protocole :

Toxicité : Hématologique 1 () Rénale 2 () Digestive 3 () Autre 4 () sans 0()

B-RADIOTHERAPIE

Date de début : intervalle par rapport à la dernière cure de chimiothérapie en mois

Volume totale irradié : cavum 1 () aires gg cervicales 2 ()

Dose totale : sur le cavum : en gray. Sur les aires gg cervicales : en gray

Dose quotidienne : gray/ fraction

Fractionnement : séance

Étalement : en jours.

Toxicité de la radiothérapie : Mucite 1 () Hyposialie 2 () Hypoacousie 3 ()

Trismus 4 () Fibrose cervicales 5 () Dentaires 6 () Radiodérmite 7 () Sans 0 ()

7-SUIVI

Contrôle locorégional : Bon 1 () partiel 2 ()

Vivant et rémission complète : oui 1 () non 0 ()

Vivant et rémission partielle : oui 1 () non 0 ()

Vivant en progression : oui 1 () non 0 ()

Rechute : oui 1 () non 0 ()

Délai de récurrence : en nombre d'années

Site de récurrence : cavum 1 () ADP 2 ()

Traitement de récurrence : chimiothérapie 1 () Radiothérapie 2 ()

Chimiothérapie + Radiothérapie 3 ()

Délai de métastases : en nombre de mois

Site métastase : Os 1 () Foie 2 () Poumon 3 () Rate 4 ()

Traitement de métastase : chimiothérapie 1 () Radiothérapie 2 () chimiothérapie + radiothérapie 3 ()

Décédé : oui 1 () non 0 () Date de décès : en nombre de mois après l'apparition de métastase cause : Embolie pulmonaire 1 () choc hémorragique 2 () arrêt respiratoire 3 ()

Séquelles : Hyposialie 1 () hypoacousie 2 () Trismus 3 () Fibrose 4 () Dysphagie 5 () Sans 0 ()

Perdu de vue : avant traitement 1 () au cours du traitement 2 () après traitement 3 ()

RESULTATS

Pour notre étude 20 cas de cancer du cavum répondaient aux critères d'inclusion, pour une période allant de janvier 2018 jusqu'à décembre 2020. L'analyse des données a conduit à faire les constatations suivantes :

I .limites de l'étude:

Comme toute étude rétrospective, les obstacles que nous avons confronté étaient liées à l'exploitation des dossiers et en tout particulier le manque de certaines données tels l'origine géographique de certains de nos patients, le niveau socio-économique, et certains paramètres biologiques, radiologiques et thérapeutiques.

II .Profil épidémiologique :

1) La fréquence :

La fréquence annuelle des nouveaux cas de cancer du cavum chez l'enfant et l'adulte jeune, traités dans le service très variable d'une année à l'autre avec un maximum de cas en 2018. (tableau1)

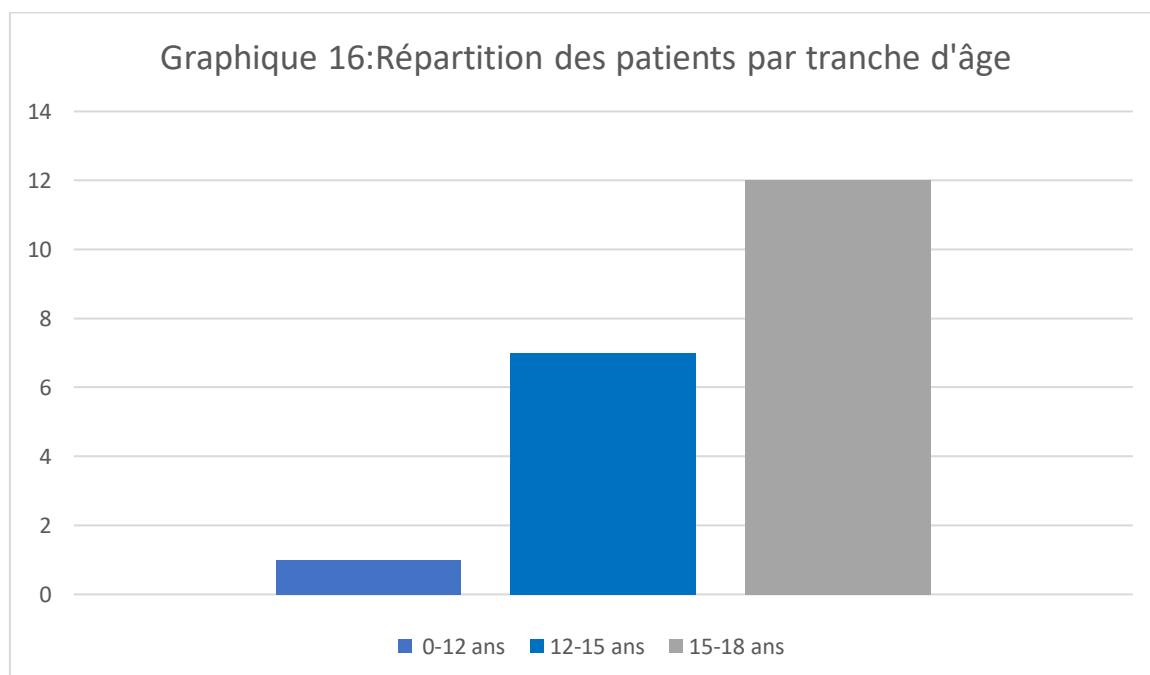
Tableau1 : Répartition des malades selon l'année de recrutement (2018/2020):

	2018	2019	2020
Nombre de cas	9	7	4

2) Données sociodémographiques :

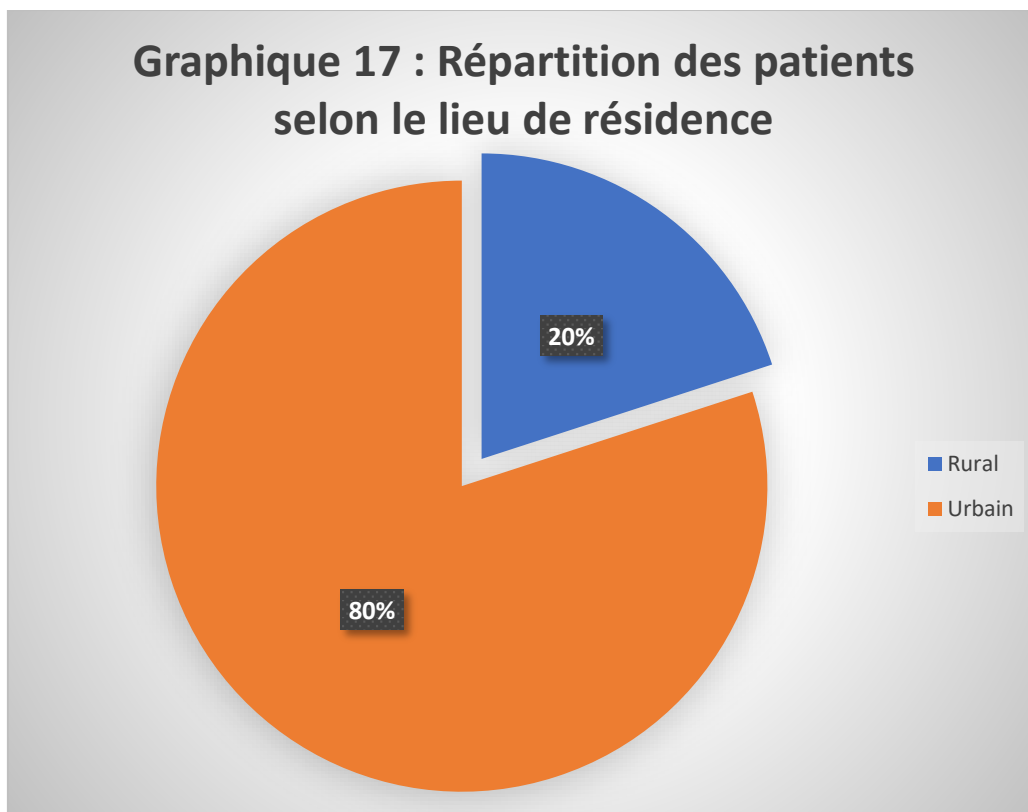
a. L'âge :

L'âge de nos patients varie entre 12 ans et 18 ans, avec une moyenne d'âge de 15 ans avec un pic de fréquence entre 15 et 18 ans.



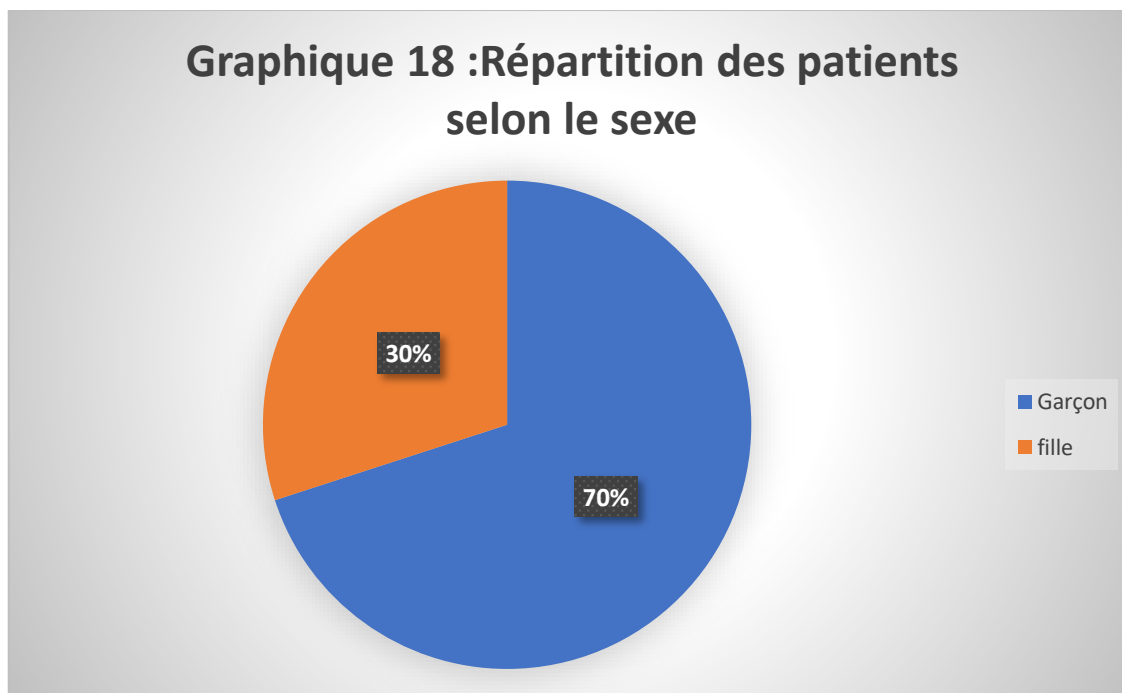
b. L'origine géographique :

80% des patients sont urbains. (Graphique 17)



c. Le sexe :

La répartition des patients en fonction du sexe a objectivé une prédominance masculine avec sex-ratio de 2,33 avec 14 garçons (70%) et 6 filles (30%). (Graphique 18).



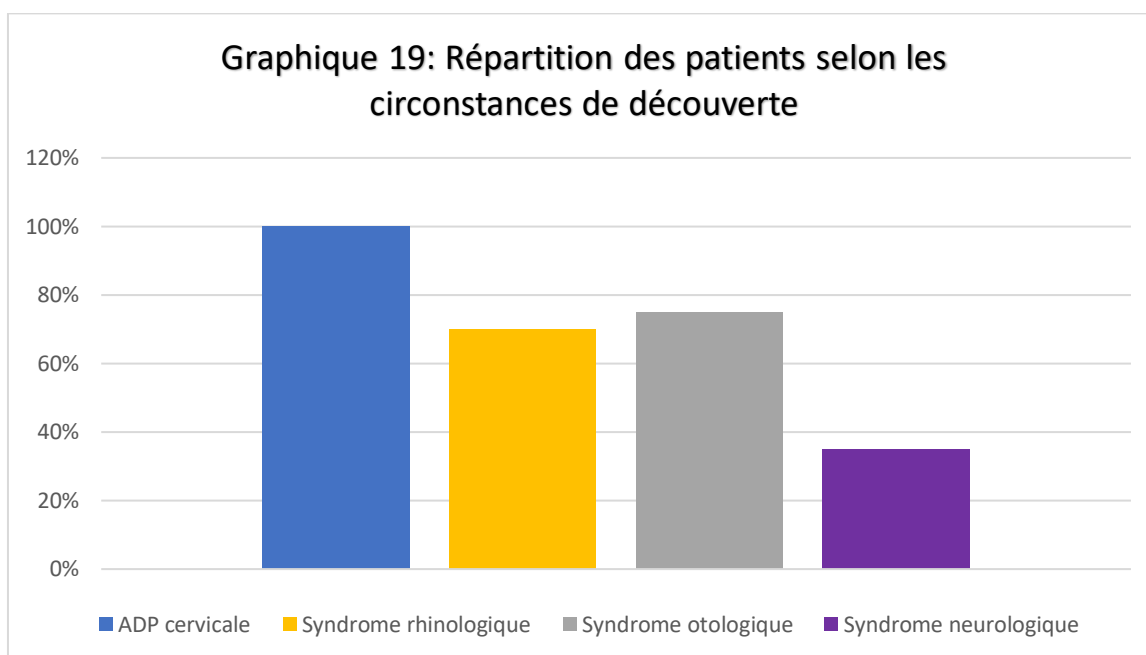
3) Les Antécédents :

Dans notre étude 15% de nos patients ont subi un tabagisme passif dans leur environnement familial, pas d'antécédent d'alcoolisme. 6 de nos patients (30%) ayant eu des antécédents d'infection ORL à répétition et 10% ayant comme ATCD familiaux de Cancer du cavum et 1 seule patiente avait été suivie pour sarcome d'Ewing au niveau de la région masséterienne gauche, absence d'ATCD chirurgicaux chez nos patients.

III . Circonstances de découverte :

Les différentes circonstances de découverte sont notées sur le graphique ci dessous et on remarque que l'adénopathie cervicale est de loin le plus fréquemment observée au moment du diagnostic, tous les patients ont

consulté pour des adénopathies cervicales, suivie d'un syndrome otologique dans 75% des cas, puis un syndrome rhinologique retrouvé chez 70% des malades et enfin un syndrome neurologique dans 60% des cas. (Graphique 19).



i. Délai de consultation :

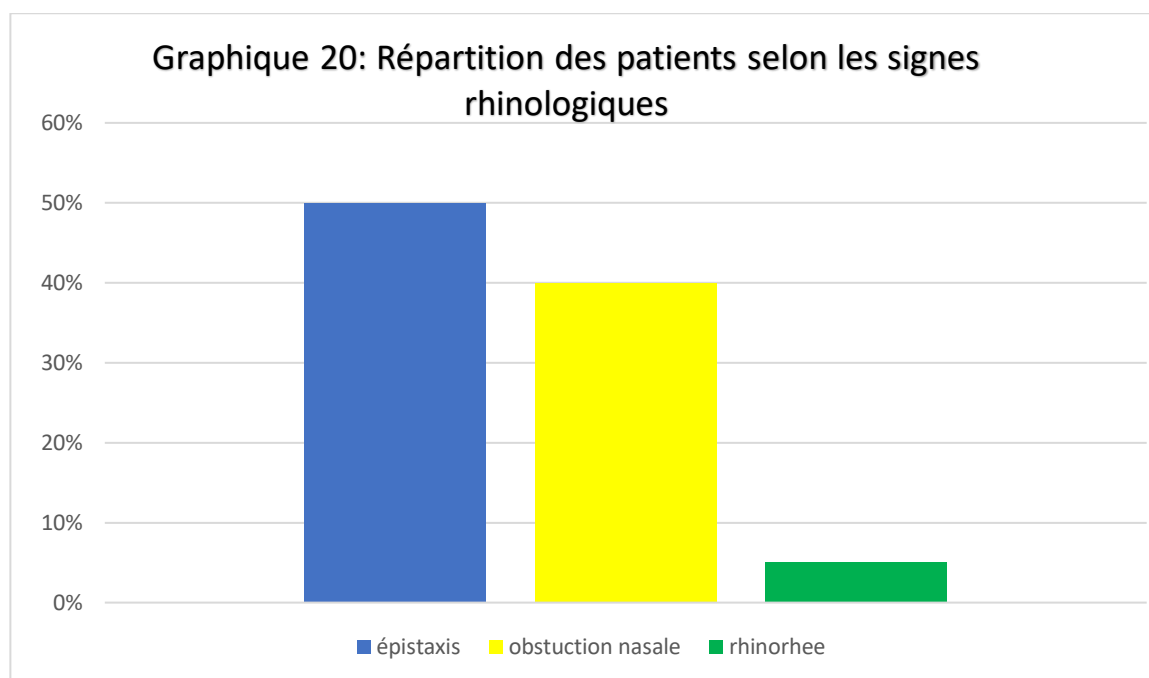
Le délai de consultation chez nos patients varie entre 2 mois et 6 mois, faisant que le diagnostic soit souvent tardif.

ii. Signes cliniques :

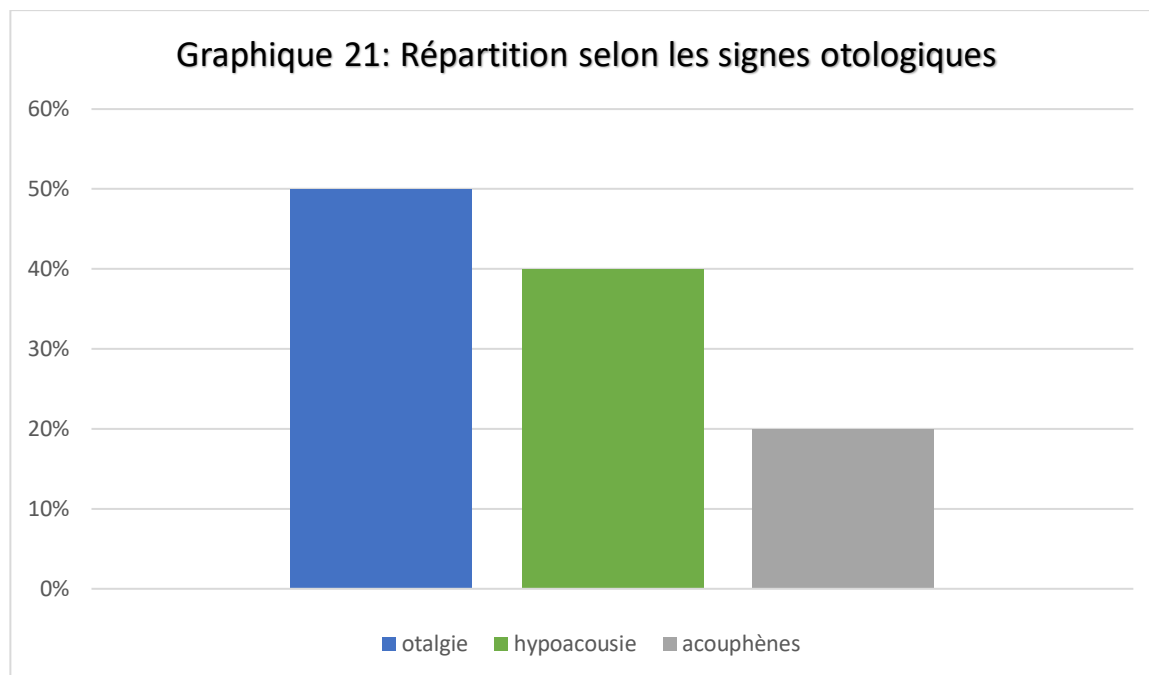
Le tableau clinique est riche, ainsi que particulièrement les ADP constituent le motif de consultation le plus fréquent dans notre étude retrouvées chez

tous nos patients.

Dans notre série, 70% des patients présentent des signes rhinologiques (14 patients). Les épistaxis étaient retrouvées chez 50% des patients (10 patients), 40% des patients présentaient une obstruction nasale (8 patients), et 5 % avait présenté une rhinorrhée (1 patient).(Graphique 20).

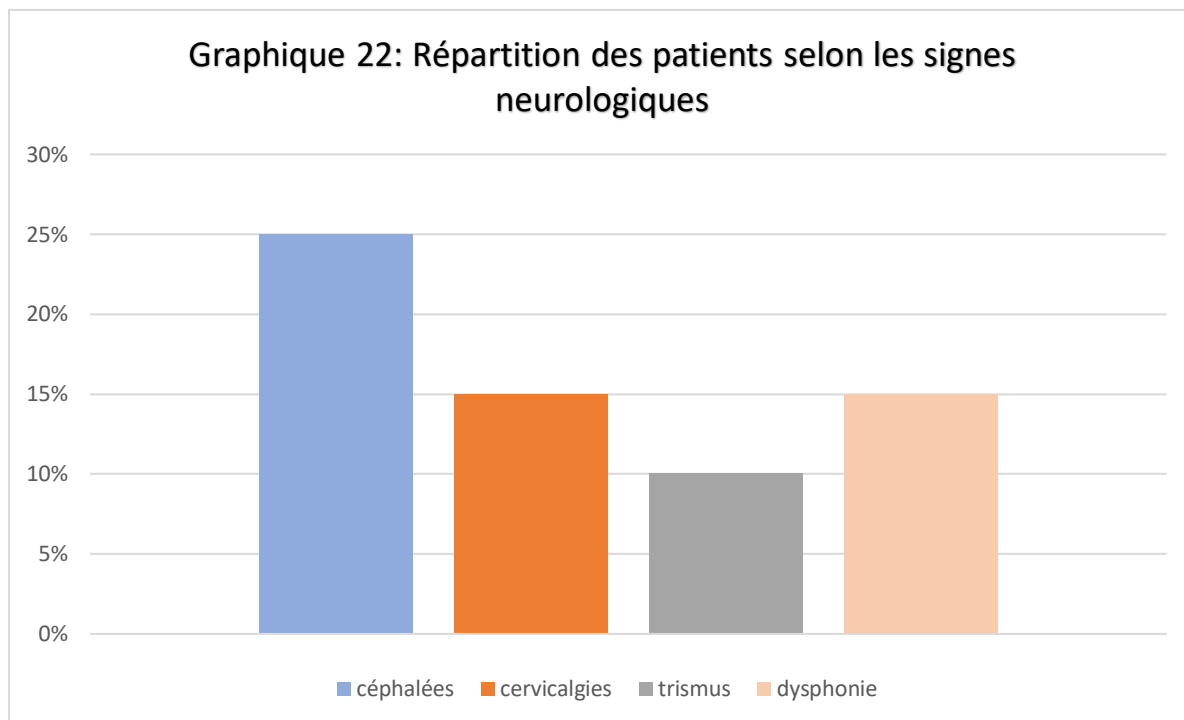


75% des patients présentant des signes otologiques (15 patients). Les otalgies + plénitude étaient retrouvées chez 50% des cas (10 patients), 40% ont une hypoacousie (8 patients), et 20% d'acouphène (4 patients), et aucun patient n'a présenté des otorrhées. (Graphique 21)



Les signes neurologiques sont dominés par 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. Les signes neurologiques étaient retrouvées chez 35% des cas (7patients), avec des céphalées dans 25% des cas (5 patients) ,15% des malades avaient des cervicalgies (3patients),15% présentaient une dysphonie (3 patients), 10% avaient eu un trismus (2 patients), et aucun patient n'a présenté de dysphagie ni névralgie faciale.

(Graphique 22)



Le diagnostic avait été tardif chez nos cas, il y'avait une notion d'amaigrissement chez 25% et une hypersialorrhée chez 5% des patients.

A. Les signes physiques :

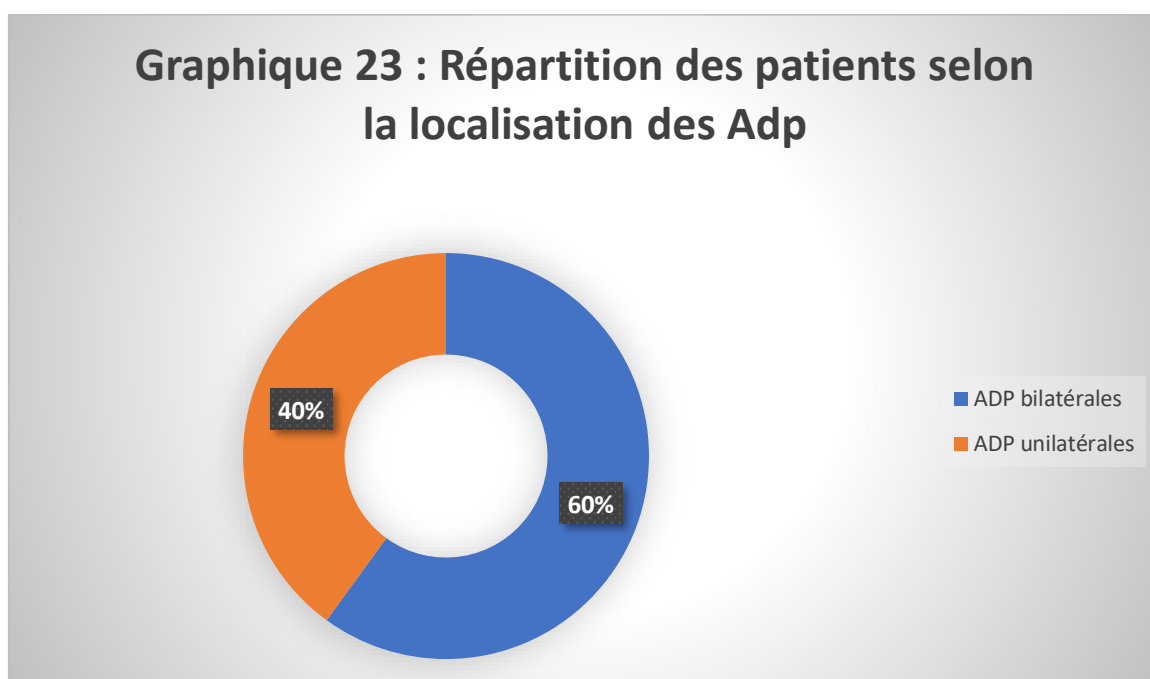
a. Examen du cavum:

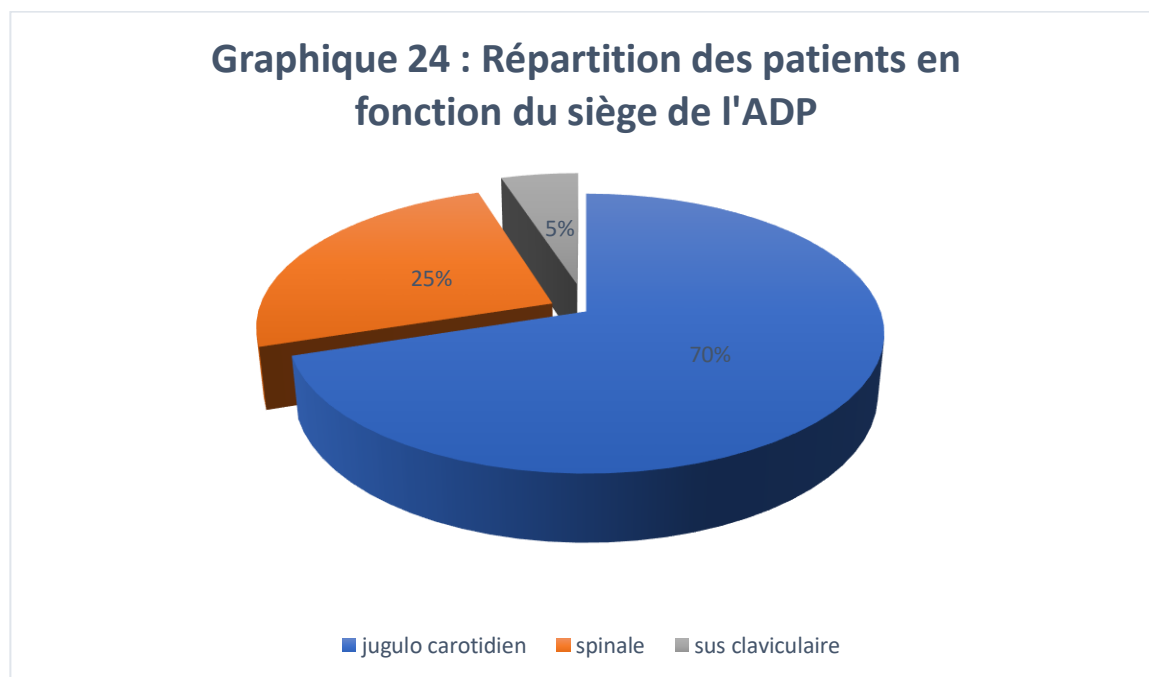
Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen ORL complet avec un examen auditif, buccal et une cavoscopie. Cette dernière a permis de bien visualiser la tumeur, définir sa taille et ses extensions ainsi que de réaliser une biopsie afin de confirmer le diagnostic.

b. Examen des aires ganglionnaires:

Cet examen a objectivé 60% des adénopathies cervicales qui étaient bilatérales et 40 % étaient unilatérales. (Graphique 23).

Le siège jugulo carotidien était le plus fréquemment retrouvé dans 70% des cas, suivi des localisations spinales dans 5%, et sus claviculaires dans 2%.(Graphique 24).





IV Étude anatomopathologique :

a. Le siège de la biopsie :

Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie du cavum, sauf un patient qui consultait notre formation après une biopsie ganglionnaire faite à titre externe.

b. Type histologique :

Dans tous les cas, il s'agissait d'un carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) retrouvé dans notre série (dans 90% des cas).

(Tableau 2)

	Nombre de cas	Pourcentage
UCNT	18	90%
Carcinome peu / bien différencié	2	10%

Tableau 2 : Répartition des patients selon le type histologique

V Bilan radiologique:

A. Bilan locorégional :

i. IRM du cavum:

Dès la confirmation du diagnostic, on a opté pour un bilan d'extension locorégional, une IRM du cavum, a été réalisé chez tous nos malades. C'est un examen qui a permis de préciser la topographie de la tumeur, son extension aux structures avoisinantes et d'évaluer l'atteinte ganglionnaire cervicale. (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification TNM du cancer du nasopharynx (2017) :

Classification		Fréquence	Nombre De maladies	%
Taille initiale de la tumeur	T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée	3	15%
	T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux	4	20%
	T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales, et/ou des apophyses ptérygoïdiennes	8	40%
	T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, de la glande parotide et/ou infiltration vers la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral	5	25%
Atteinte ganglionnaire	N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	0	0%
	N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales, rétropharyngées inférieure ou égale à 6cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde	8	40%
	N2	Métastases bilatérales, inférieur ou égale à 6cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde	9	45%
	N3	Métastases > à 6cm et/ou extension jusqu'à la clavicule	3	15%

B. Bilan d'extension à distance :

1) TDM thoraco-abdominale (TDM TAP):

La TDM thoraco-abdominale a été réalisée chez tous nos patients dans le cadre du bilan d'extension à distance.

2) Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été faite systématiquement chez tous nos patients.

VI. Bilan biologique :

Un bilan pré thérapeutique a été réalisé chez tous nos patients associant un bilan rénal, ionogramme sanguin complet, bilan hépatique et bien évidemment une NFS.

VII .Prise en charge thérapeutique :

2 malades avaient été perdus de vue avant de démarrer le traitement (soit 10%)

1) La chimiothérapie :

En chimiothérapie, on a recours à des médicaments anticancéreux, ou cytotoxiques, pour détruire les cellules cancéreuses. Elle a pour but de réduire la masse tumorale.

Protocoles de la chimiothérapie : En première intention, on a opté pour une chimiothérapie néoadjuvante chez tous nos malades.

L'association Cisplastine (100mg/m²) et Doxorubicine(60 mg/m²) (AC) est le protocole le plus utilisé chez 10 patients, par contre :

Gemcitabine (1000 mg/m²)+CDDP (100mg/m²) (7 patients), ou Docetaxel (100mg/m²)+CDDP (100mg/m²)+5FU (10000mg/m²) (1 patients)

Avant chaque cure, on a réalisé une NFS + plaquettes (>100000éléments/mm³), ionogramme et un bilan rénal qui doit être correcte.

Protocoles	Nombre de malades	%
Cisplastine et Doxorubicine (AC)	10	55,56%
Docetaxel+CDDP+5FU	1	5,56%
Gemcitabine+CDDP	7	38,88%

Tableau 4 : Distribution des patients selon des protocoles chimiothérapiques :

▪ Réponse à la chimiothérapie :

Les critères RECIST 1.1: C'est une méthode de référence d'évaluation des traitements oncologiques, basée sur la mesure et le suivi évolutif de la taille des lésions.

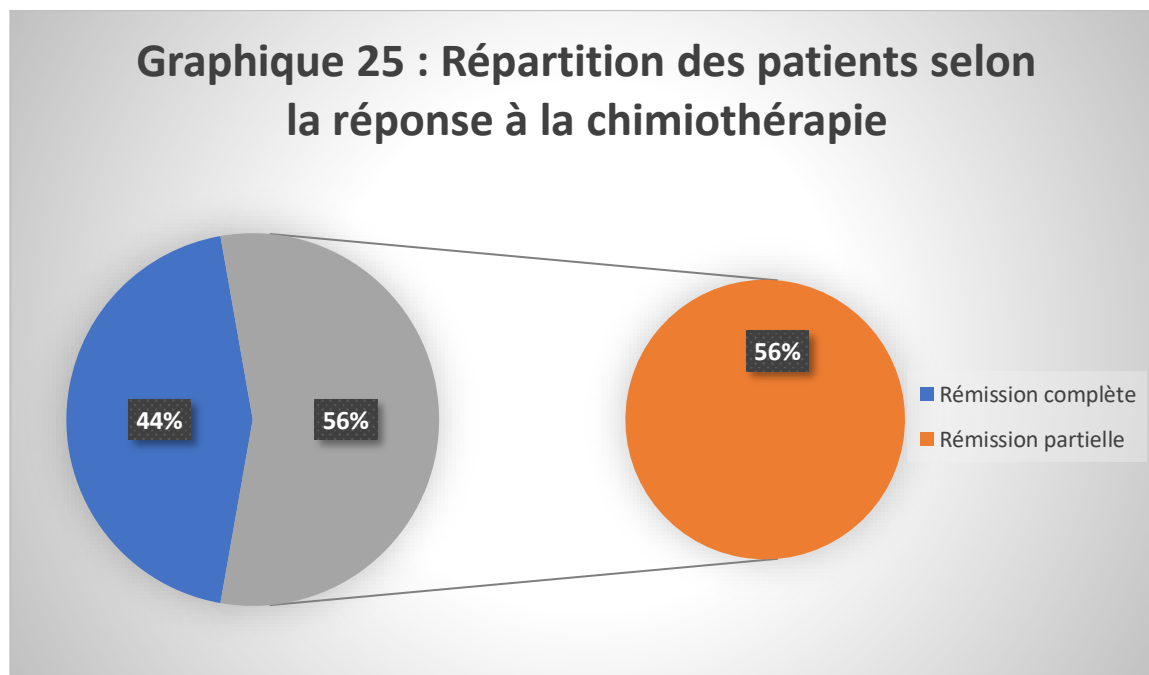
Tableau 5 : définition des critères RECIST.

RC	Disparition totale des lésions cibles, de plus, tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint une dimension <10 mm dans leur plus petit axe.
RP	Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen Baseline).
PD	Augmentation de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme mesurée au cours du suivi.
Stabilisation	ni RC, ni RP, ni PD.

Par ailleurs, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie a été faite aussi par la TDM/IRM du cavum.

Résultats après TTT : 8 cas étaient en Rémission complète (44,44%) et 10 cas en rémission partielle (55,55%).

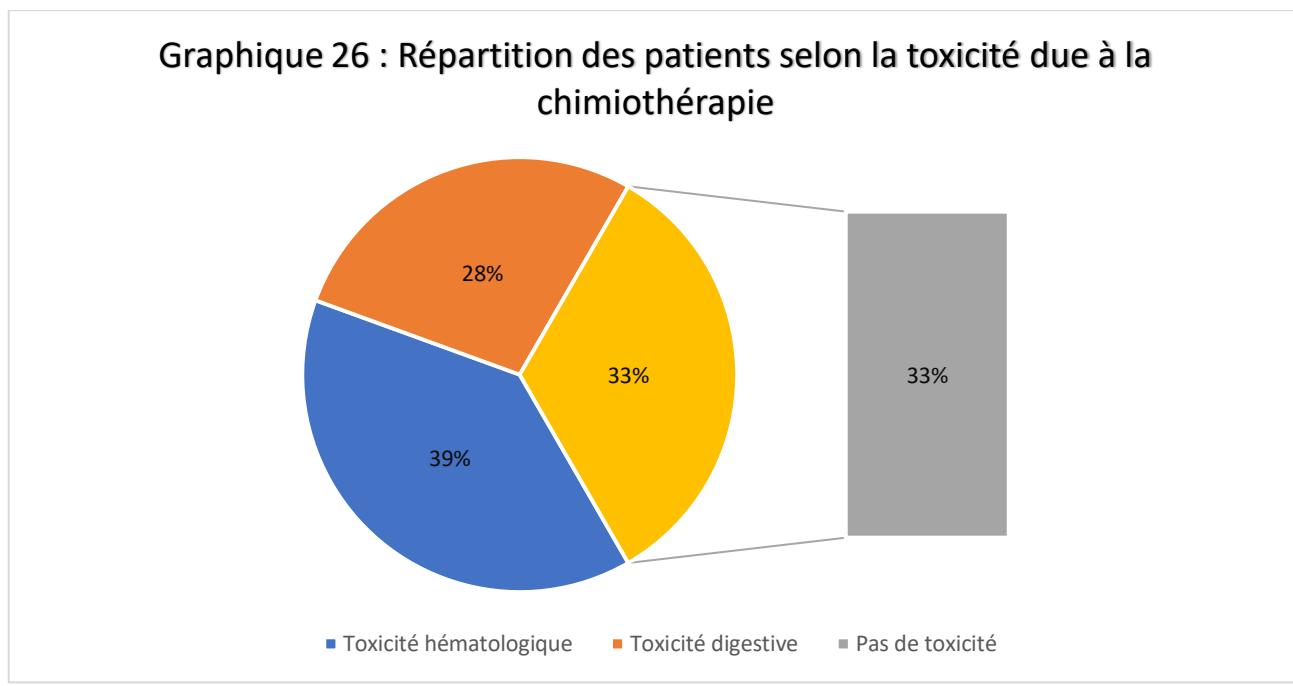
(Graphique 25).



◆ **Complications du Traitement :**

Les complications dues à la chimiothérapie étaient dominées par la toxicité digestive à type de nausées et vomissements, et une hématotoxicité essentiellement à type d'anémie et de leucopénie.

Pour notre étude 38,88% et 27,77% qui ont présenté une anémie et une toxicité digestive chacune, alors que 33,35% de nos patients ne se sont pas compliqués. (Graphique 26).



2) . La radiothérapie–chimiothérapie concomitante (RCC) :

Le traitement locorégional a été réalisé au biais de la radio–chimiothérapie concomitante. La radiothérapie externe est un traitement utilisant des rayons à haute énergie produits par accélérateur linéaire de 4 à 6 Mv. Les patients ont reçu une radiothérapie conformationnelle ou conventionnelle avec deux champs latéraux opposés et un champ antérieur pour irradier les ganglions cervico–sus claviculaires.

Tous nos patients ont reçu une radiothérapie externe, la dose totale délivrée à la tumeur et ses extensions était de 70Gy à 70,2 Gy avec cinq fractions de 2 Gy par semaine pour une durée de 6–7 semaines. Les ganglions lymphatiques ont reçu une dose totale de 45 Gy à 65 Gy selon le statut ganglionnaire. La réponse à la radiothérapie a été jugé au 6ème mois

post radiothérapie.

La chimiothérapie a été basée sur la Cisplatine avec une dose de 40 mg/m² de manière hebdomadaire pendant 5 à 6 semaines en fonction de l'apparition ou non des complications liées à la chimiothérapie.

Le rôle de la chimiothérapie est de potentialiser l'effet de la radiothérapie.

3) Les complications de la radiothérapie :

Les effets secondaires aigus de la radiothérapie ont été représentés principalement par une mucite avec maux de gorge et une sécheresse buccale chez tous les patients (100%), une radiodermite chez tous les patients (100%). Les séquelles tardives étaient représentées par une hyposialie chez 1 malade (5,55%), une hypoacousie chez 2 cas (11,11%) et des cas de trismus 3 cas (16,66%).

VIII . Suivi des malades :

Après un délai moyen de 28 mois, l'évolution a été marquée par la rémission complète dans 44,44%, cas de rechutes dans 38,88% et de décès toxique dans 11,11%. (Tableau 6).

L'évolution	Nombre de cas	%
Rémission complète	8	44,44%
Décès toxique	2	11,11%
Rechute	8	44,44%

Tableau 6 : répartition des patients selon l'évolution après traitement

Le décès des malades est dû aux complications du traitement et aux

récidives métastatiques.

Le délai moyen de survenue de récidives locorégionales a été de 30 mois, avec prédominance féminine (voir tableau 7 ci-dessous), on avait bien évidemment opté pour une chimiothérapie pour le traitement de ces récidives.

Tableau 7: Description des critères cliniques et thérapeutiques des cas présentant une récurrence

Sexe	Age	Site de récurrence	Traitement
Féminin	12 ans	ADP bilatérales	Chimiothérapie
Féminin	14 ans	ADP bilatérales	Chimiothérapie
Masculin	18 ans	ADP bilatérales	Chimiothérapie

Le tableau ci-dessous résume les cas de métastases à distance. (Tableau 8).

Sexe	Age	Site de métastase	Traitement
Masculin	14 ans	Foie+poumon	Chimiothérapie
Masculin	18 ans	Poumon+Foie+Os	Chimiothérapie

Un délai moyen de survenue de métastases à distance était de 20 mois, elle intéressait le poumon dans 10 % et l'os dans 5%. Les métastases hépatiques ont été signalées dans 20%. Ces malades ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

A. Fréquence des cancers du cavum et variations géographiques :

Les Tumeurs du cavum restent de loin très fréquent avec un taux de mortalité élevé dans plusieurs régions du monde avec une répartition géographique particulière caractérisée par trois niveaux d'incidence.

- Une zone très répandue (à haute fréquence) dans l'Asie du Sud-Est en particulier la Chine du sud où l'incidence atteint 30 à 80 cas/100000 habitants/an [3].
- Une zone à fréquence intermédiaire : englobant le Vietnam, la Taïwan, la Thaïlande, les Philippines, la Malaisie, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient) et l'Alaska avec une incidence de 8 à 12 cas/100000 habitants/an [4]
- Une zone à faible fréquence : à l'Europe et aux Etats Unis avec une incidence de 0,5 à 2 cas/100000 habitants/an.

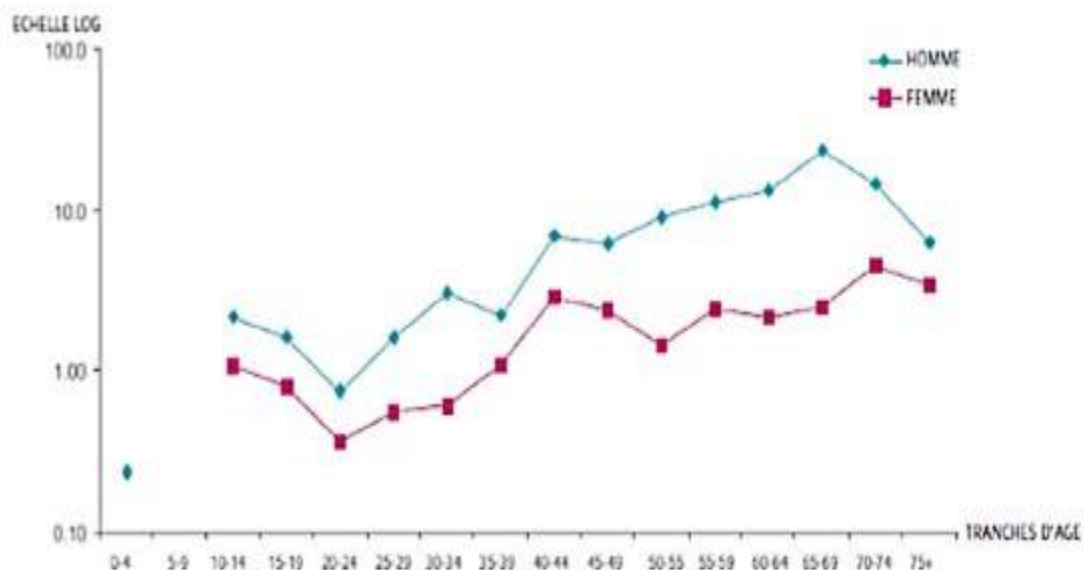


Figure 27 : Incidence spécifique du cancer du cavum en fonction de l'âge et du sexe, 2005-2007 (CRCR, édition 2012).

B. Répartition selon l'âge :

Le cancer du nasopharynx de l'enfant et l'adulte jeune reste relativement très répandue au pourtour méditerranéen où il constitue 5 à 18% de l'ensemble des carcinomes du nasopharynx en Tunisie [18 :19], et 10% en Algérie [20 :21].

La distribution du cancer du cavum en fonction de l'âge est bimodale selon les différentes séries publiées [22]. En Allemagne le NPC représente 0.2% des tumeurs chez les patients de moins de 18 ans, avec un taux d'incidence de 0.1 pour 100000 personnes entre 15 et 17ans [23]. L'incidence en Royaume-unies d'environ 0.3-0.4 par 100000 personnes de tout âge, et c'est à pout près 200 patients nouvellement diagnostiqués par an [24].

Dans notre série, ce pic de fréquence est situé entre 15 ans et 18 ans avec un âge moyen de 15 ans.

C. Répartition selon le sexe :

Comme dans la majorité des études mondiales, le cancer du nasopharynx est plus fréquent chez les sujets de sexe masculin [25,26,27], mais avant l'âge de 25 ans on note une atténuation de cette prédominance masculine, cette notion est retrouvée dans les travaux de DEUTSCH [28] et SINGH [29]. Dans notre série, on note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,33 (14 garçons et 6 filles).

Au total : pour l'âge et le sexe, globalement nos résultats étaient concordants avec des études rétrospectives faites dans les pays d'endémie.

Le tableau ci-dessous (tableau 9) regroupe les différentes caractéristiques épidémiologiques de nos malades en les comparant avec d'autres études.

Tableau 9 : Caractéristiques épidémiologiques :

Auteurs/références	Pays	Nombre de Cas	Age	Sex-ratio
W.S.Zrafi[30]	Tunisie 2017	41	<17(14 ans)	1.3
YanZheng[31]	Sud de chine 2013	85	8-20 ans(17 ans)	2.5
M.Casanova[32]	Italie 2011	46	9-17ans	1
Notre série	Maroc	20	12-18 ans (15ans)	2.33

D. Origine des patients :

Parmi les facteurs environnementaux, l'étude a montré que l'éclairage avec des bougies, l'exposition aux fumées domestiques ainsi la pratique de l'élevage, l'absence d'eau potable et donc le milieu rural augmente le risque de contracter le cancer du cavum mais pas de manière significative [33].

Dans notre série la majorité de nos patients étaient urbains avec un pourcentage de 80% ce qui rejoint les résultats publiés des études menées à Fès et Rabat [34:35].

Ces résultats contradictoires avec la littérature internationale peuvent être expliqués par le niveau éducatif élevé des patients vivants en milieu urbain et de leur meilleure accessibilité aux soins.

Le tableau suivant compare l'origine de nos patients avec d'autres séries. (Tableau 10)

Tableau 10 : Comparaison selon l'origine des patients :

Étude	Nombre de patients	Origine urbain (%)
Fès [34]	121	62%
Rabat [35]	67	58,2%
Notre série	16	80%

II. Étiopathogénie :

Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune est distingué de celui de l'adulte par différents facteurs étiopathogéniques. L'étiopathogénie reste multifactorielle et non élucidée.

a) . Facteurs génétiques :

Plusieurs études ont suggéré l'interaction de facteurs génétiques dans l'augmentation du risque du cancer du cavum tels que : Certains phénotypes et génotypes HLA avec une certaine spécificité antigénique et allélique variable selon l'origine géographique notamment (A2,B64) à l'extrême Orient et (A23,B13) à l'Afrique du nord, ainsi certaines altérations géniques ont été mise en évidence en 1q,3p,9p,11q,13q, 14q et 16q chez les patients atteints de CNP, dans le pourtour méditerranéen, ces altérations sont beaucoup plus prononcées en 1q et 13q [32]. Les études ont montré aussi d'autres allèles comme facteur protecteur contre ce cancer notamment l'A11-B22 dans le sud de la Chine et l'A9-DR11 dans l'Afrique du Nord [36].

b) . Marqueurs d'apoptose et de prolifération :

Il existe plusieurs protéines impliquées dans l'apoptose et la prolifération cellulaire, sont incriminées dans la genèse des NPC de manière variable en fonction de l'âge. Pour les NPC juvéniles nord-africains sont caractérisés par

une forte expression de LMP1 [37] et de c-kit [38], et d'une faible expression de bcl-2 [39], ce qui les distingue de la forme adulte. L'expression de LMP1 est corrélée à celle de la Cox-2 aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [40]. La protéine p53 est surexprimée dans les NPC de l'adulte (80%), alors qu'elle est présente dans 38% des NPC juvéniles [41]. On note que la présence d'une homozygotie proline-proline dans le cordon 71 du gène p 53 est associée à une augmentation du risque de NPC [42].

c) Facteurs alimentaires :

Plusieurs études ont montré le rôle de l'alimentation dans la genèse du cancer du nasopharynx. Ce sont des aliments comportant des diméthyl-nitrosamines tels que le poisson salé et séché consommés par les chinois du Sud [43]. Par contre dans les pays du Maghreb, la consommation de graisse animale séchée ainsi que de la viande séchée et conservée : Kaddid [44], condiments piquants : poivre et Harissa et piment fort, la consommation du beurre fermenté : Smen, semblent susceptibles d'être liés à l'apparition du cancer du cavum.

d) Tabac et alcool :

Le rôle du Tabac-alcool reste controversé, bien que l'intoxication alcoolo-tabagique est incriminée dans la genèse du carcinome épidermoïde bien différencié [45], il n'y a aucune relation entre l'intoxication alcoolo-tabagique

et l'UCNT selon plusieurs études.

Dans notre série 15% de nos malades ont subi un tabagisme passif alors que c'est un taux moins élevé que celui d'une étude tunisienne (50%) [30].

Aucun de nos patients n'a été alcoolique.

e) . Facteur viral :

Deux types d'infections virales sont liées à une augmentation du risque de cancer ORL : Les infections par EBV et celles par certains Papillomavirus.

Le virus d'Epstein -Barr a été décrit en 1964 par A. Epstein et Y. Barr à partir du lymphome de Burkitt. Aujourd'hui, ce virus est retrouvé de manière constante dans les cellules tumorales du lymphome du Burkitt endémique et du carcinome indifférencié du nasopharynx, et a été largement attesté par des études virales, immunologiques et moléculaires [46,47].

L'EBV persiste dans l'organisme toute la vie dans de petits foyers de réplication régulièrement localisés dans la muqueuse oropharyngée [48:49], après transmission, d'un individu à un autre, par la salive et les transfusions sanguines.

Dans notre série, 30% de nos patients (6 cas) avaient présenté un ATCD d'infection ORL à répétition, mais qui n'ont jamais été explorées.

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).

Par la fusion de ces TR, le virus peut se circulariser dans la cellule cible en un épisode [50].

Deux mécanismes 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 [50].

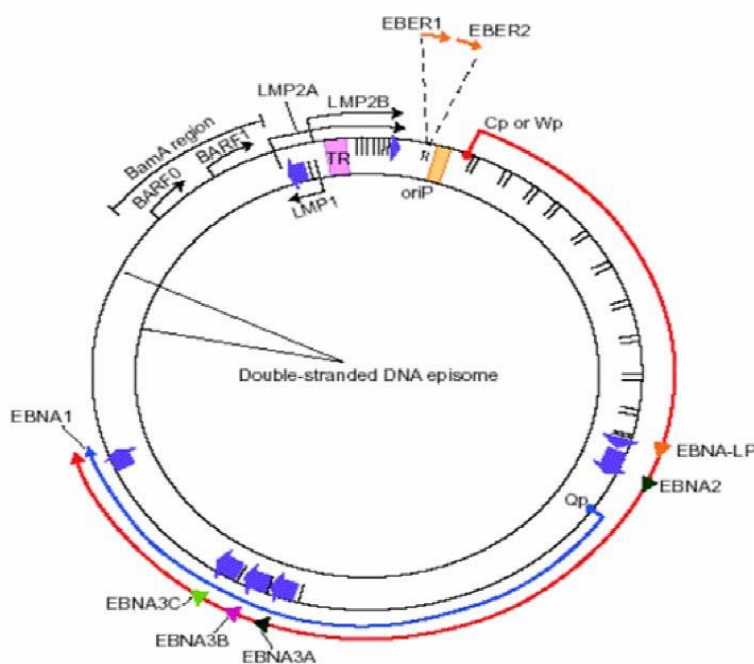


Figure 28 : Le génome viral

2. Les Antigènes viraux :

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

L'EBV infecte les cellules épithéliales du nasopharynx et est le plus souvent

maintenu dans sa phase latente. Il est capable d'exprimer ainsi les gènes impliqués dans cette phase tels que les EBERs (Epstein-Barren code d RNA), l'EBNA1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1), LMP1 (latent membrane protein 1) et la LMP2A [50]. Toutes ces protéines ont une activité oncogénique in vitro et sont impliquées dans le phénotype malin des cellules de NPC in vivo [51].

3. Le profil sérologique :

La présence de l'EBV dans l'organisme humain contribue à une réponse humorale avec l'apparition d'anticorps dirigés contre plusieurs protéines virales latentes ou du cycle répliatif.

Le profil sérologique anti-EBV est associé à des taux élevés d'IgG et IgA anti-EA (early antigen), IgG et IgA anti-VCA (viral capsid antigen) et IgG anti-EBNA [52]. Chez les sujets jeunes, le titre de ces anticorps est souvent faible par rapport à celui observé chez les patients adultes, ce qui reflète un faible pourcentage de cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV. De même, le taux de cellules exprimant la LMP1 est beaucoup plus élevé dans cette population pédiatrique [37].

Dans notre étude, la sérologie EBV n'a pas été faite.

III. Données cliniques :

1) Les Adénopathies cervicales :

Les adénopathies cervicales constituent le motif de consultation le plus fréquent dans 60 à 90 % des cas. Elles sont typiquement haut situées, de topographie spinale ou jugulo carotidienne, il s'agit d'adénopathies dures, infiltrantes, indolores, mobiles, augmentant rapidement de volume. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [53].

Les adénopathies cervicales étaient révélatrices dans 95% dans la série de Zarafi [30] et à 44,9% pour Yan [31] et 39,2% pour Qiu [54].

Dans notre étude, l'adénopathie cervicale a été révélatrice chez 100 % des patients dont 60% étaient bilatérales et 40% étaient unilatérales. Le siège le plus fréquemment retrouvé était le jugulo-carotidien chez 70% de nos patients, par contre 5% pour la localisation spinale et 25% pour la localisation sus-claviculaire.

2) Syndrome otologique :

L'apparition d'une tumeur au voisinage de la trompe d'Eustache entraîne une sensation de plénitude de l'oreille 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 de mener le malade à consulter. Lorsque la tumeur est complètement

développée les signes auriculaires s'aggravent, altérant complètement l'audition d'une oreille avec la fréquence des otites suppurées ou séromuqueuses unilatérales. Les études ont montré que les signes otologiques se rencontrent dans 15,9% à 36,2% des cas de cancer de cavum [30,31,54]. Dans notre série 75 % des cas ont eu des signes otologiques, dont l'otalgie était le signe le plus fréquent dans 50 % des cas, suivie de 40% et d'acouphènes dans 20% des cas.

3) Syndrome rhinologique :

Ce syndrome se manifeste par l'obstruction d'une narine ou par la sensation d'un corps étranger rétro nasal liée à l'envahissement antérieur des choanes et des fosses nasales. Il s'agit aussi d'épistaxis, voix nasonnée et de rhinorrhée.

Dans notre série les signes rhinologiques représentaient 70% des cas, et sont dominés par l'épistaxis retrouvé dans 50% des cas, suivie de l'obstruction nasale : 40% dans des cas et de rhinorrhée dans 5 % seulement.

4) Syndrome neurologique :

Ce syndrome résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne (les nerfs II, III, V (névralgie trigéminal) ou atteinte complète des nerfs : III, IV et V). La symptomatologie clinique est faite essentiellement de troubles sensitivomotrices à type de névralgies,

parésies et de paralysies. Théoriquement, ce processus tumoral, au cours de son évolution, peut atteindre toutes les paires crâniennes [55,56]. D'autres symptômes peuvent être retrouvés comme la douleur qui peut être due à une compression du V ou de ses branches ou à une lyse osseuse de la base. La présence d'un trismus peut être liée à l'envahissement des muscles ptérygoïdes ou des branches motrices du V et une protrusion orbitaire en cas d'atteinte de l'orbite postérieure. [55,57].

Dans notre série les signes neurologiques ont été retrouvés dans 35 % des cas, avec prédominance de céphalées dans 25% des cas. On a retrouvé aussi une dysphonie, trismus et des cervicalgies.

La survenue de l'un des signes décrits ci-dessus doit conduire à un examen ORL complet comprenant une rhinoscopie postérieure indirecte au miroir, et une nasopharyngoscopie pour déterminer la topographie et le point de départ de la tumeur. L'endoscopie permet actuellement une bonne orientation diagnostique en facilitant la visualisation de la tumeur et surtout en guidant les biopsies.

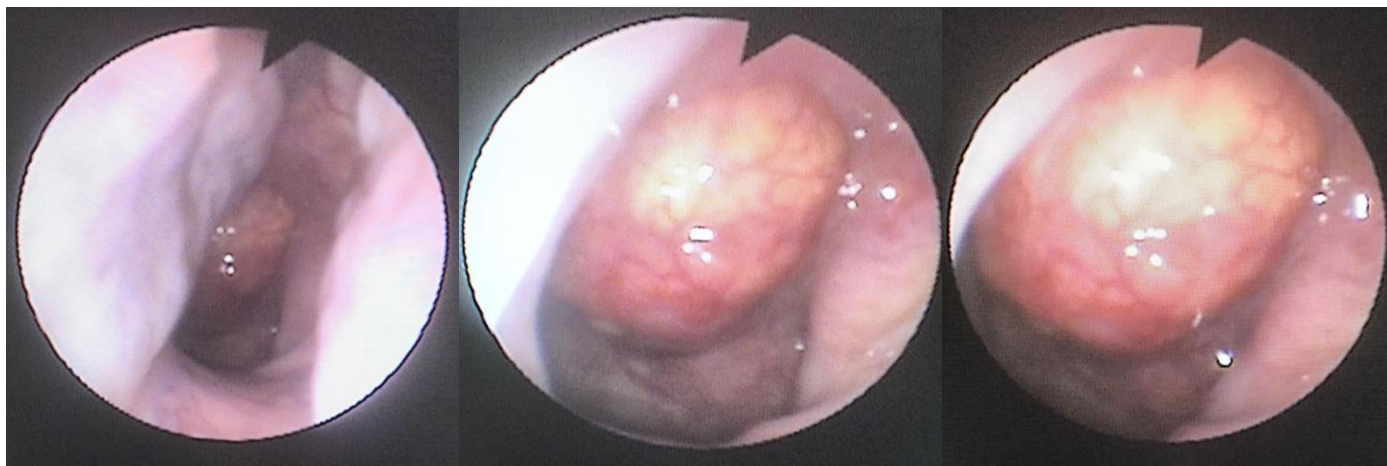
Figure 29**Figure 30****Figure 31**

Figure 29: Progression de l'endoscope le long du bord inférieur du cornet inférieur jusqu'à la découverte de la tumeur. (Service d'ORL, HMMD)

Figure 30+31 : Images montrant clairement la tumeur (Service d'ORL, HMMD)

IV. Étude anatomopathologique :

Pour poser le diagnostic positif et préciser la nature lésionnelle la biopsie du cavum reste l'examen clé. Dans notre étude, dans nos patients ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur ou de l'adénopathie cervicale, une biopsie du cavum a été réalisée chez 95% et une biopsie ganglionnaire a été faite à titre externe (1 malade), avec étude immunohistochimique.

Selon l'OMS on distingue entre 3 types de carcinomes, cette classification dépend du degré de différenciation :

- OMS 1 : carcinome épidermoïde kératinisant
- OMS 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant

- OMS 3 : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Les tumeurs épithéliales malignes occupent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum [58 : 7].

D'autres types sont également retrouvés à type tumeurs glandulaires, lymphomes ou encore les tumeurs conjonctives, mais restent relativement rares. Dans les zones avec fréquence haute et intermédiaire le type indifférencié (UCNT) est retrouvé dans 80 à 90% des cas chez le sujet jeune [59]. Dans notre étude ce dernier est retrouvé dans 90% des cas. Par contre les carcinomes peu et bien différenciés sont moins fréquents chez le sujet jeune par rapport à l'adulte et sont retrouvés dans notre série que dans 10% des cas.

V. Bilan Paraclinique :

1. Examens radiologiques :

i. IRM cervicale et du cavum :

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire, l'IRM est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien, mais elle apprécie moins bien l'extension au niveau de la corticale osseuse que la scanographie. En particulier L'IRM détecte mieux l'extension préineurale à travers les foramens de la base du crâne, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale [60]. Elle est également plus efficace pour évaluer la réponse

au traitement et les récurrences en faisant la différence entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique [60,61].

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. Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une IRM.

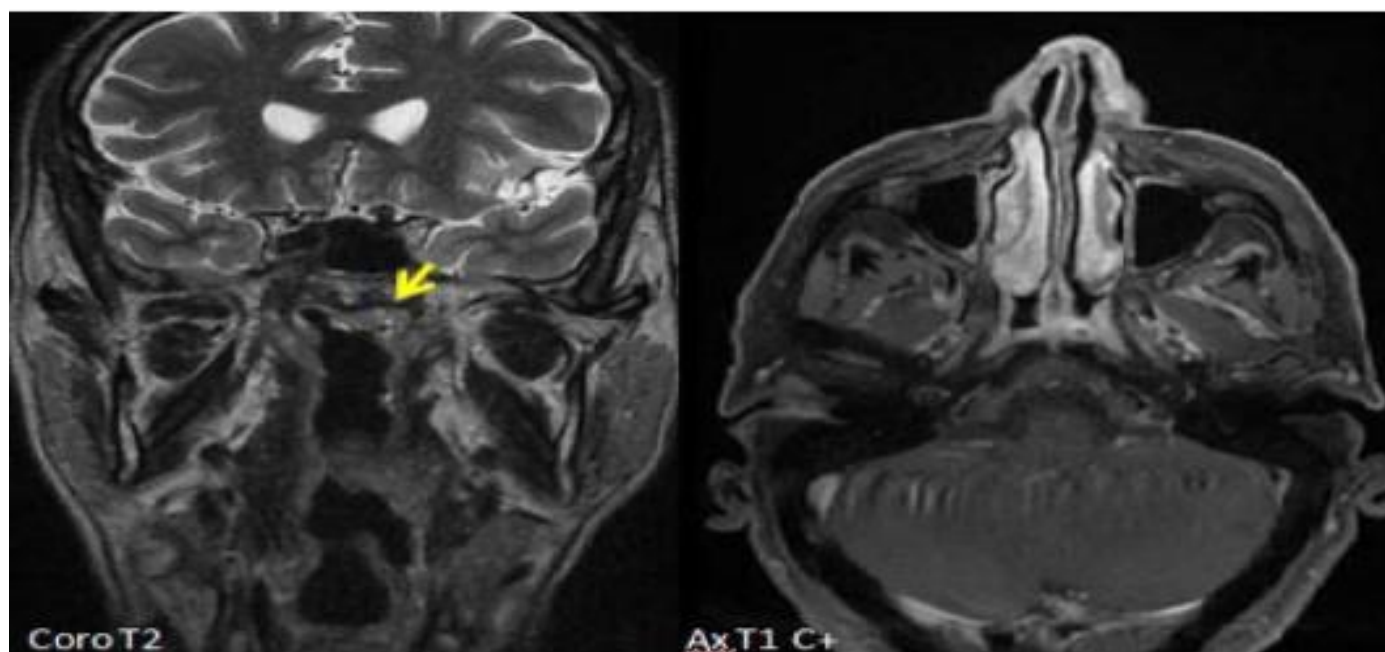


Figure 32 : IRM du cavum chez un patient âgé de 19 ans objectivant la présence d'un épaississement de la paroi supérolatérale gauche du cavum bien limité sans extension locorégionale classé T1.

ii. TDM faciale et cervicale :

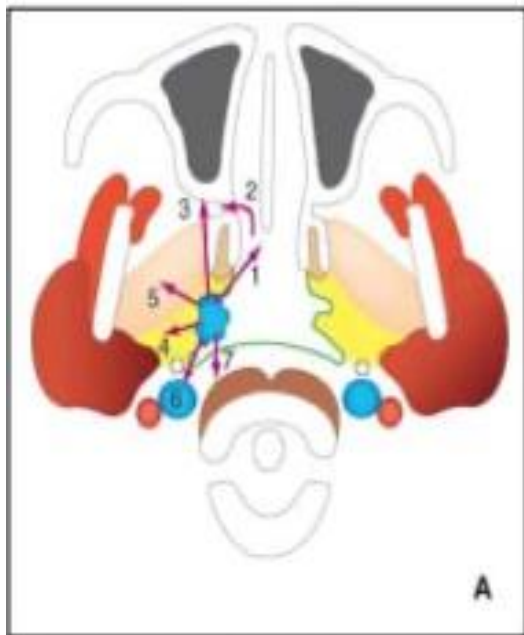
La radiologie standard est actuellement abandonnée au profit de la TDM dont l'intérêt est de préciser le point d'origine, l'extension locorégionale, ainsi pour guider la thérapeutique et le suivi post-traitement.

Des coupes axiales et coronales jointives sont réalisées, allant du toit des orbites au palais, en élargissant le champ si nécessaire. L'examen est fait après injection de produit de contraste iodé. Il n'est pas strictement limité au cavum et le champ doit être suffisamment large, étendu aux chaînes ganglionnaires cervicales pour préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, parapharyngées et la base du crâne [63,60]. La paroi latérale du cavum est la localisation la plus fréquente au niveau de la fossette de Rosenmüller, plus rarement la tumeur siège sur le toit du cavum. L'aspect le plus observé au scanner est celui d'une lésion bourgeonnante intéressant le cavum en partie ou en totalité. 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) ce qui rend le diagnostic plus difficile.

L'extension à l'espace parapharyngé est détectée par l'effacement de la graisse remplacée par du tissu tumoral avec une densité plus élevée. Au-delà l'extension se fait latéralement vers l'espace masticateur et plus en arrière vers l'espace carotidien [64]. L'extension inférieure vers l'oropharynx et

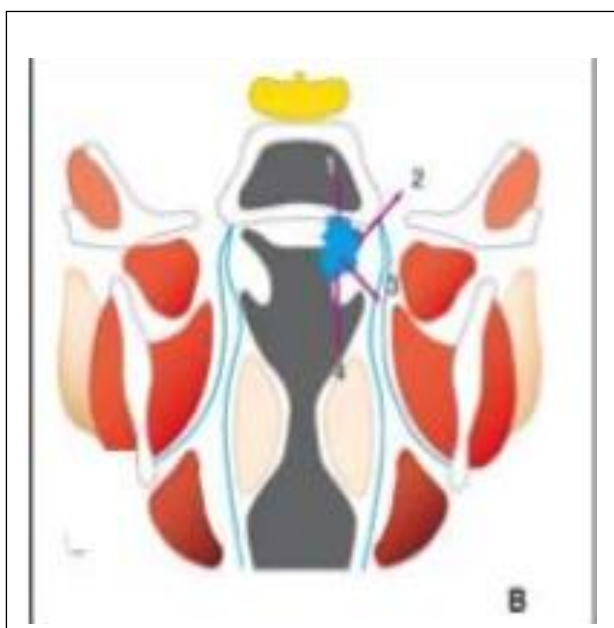
antérieure vers les fosses nasales, l'ethmoïde, la région ptérygomaxillaire, le sinus maxillaire, l'orbite, avec destruction osseuse plus ou moins importante peut être détecté [64,65]. L'extension supérieure peut entraîner une érosion du corps du sphénoïde et dans les cas évolués, une extension au clivus, 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 [64]. 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 10mm et/ou en cas de prise de contraste périphérique associée à une hypodensité centrale [60,65].

Dans notre série on a réalisé une TDM du cavum dans le cadre du bilan locorégional, d'extension et d'évaluation pour nos malades.



1. Extension aux fosses nasales.
2. Extension à la fosse ptérygopalatine à travers le foramen sphéno palatin.
3. Extension au processus ptérygoïde puis à la FPP.
4. Extension à l'espace préstylien.
5. Extension à la fosse infra temporale.
6. Extension à l'espace rétrostylien.
7. Postérieure à l'extension de l'espace rétropahryngé

Image 33 : Les voies d'extension du cancer du cavum. Vue axiale [66]



1. Extension au sinus sphénoïdal supérieure.
2. Extension supérolatérale à l'endocrâne à travers le foramen ovale.
3. Extension latérale à l'espace préstylien puis à la FIT.
4. Extension inférieure du cancer du cavum.

Image 34 : Les voies d'extension du cancer du cavum. Vue coronale [66].

iii. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est un examen de médecine nucléaire consistant à injecter à un patient un produit radioactif qui va se fixer sur le squelette. Cet examen permet d'obtenir des images qui sont le reflet du métabolisme osseux.

Il est indiqué en cancérologie à la recherche de métastases osseuses.

Technique : la scintigraphie osseuse est pratiquée dans un service de médecine nucléaire. Une injection de biphosphonates marqués au Technétium 99m est réalisée, le plus souvent au pli du coude. Ce produit radio pharmaceutique va se fixer dans le squelette, absorbé dans les cristaux d'hydroxyapatite de l'os minéral [67]. La fixation sera plus importante dans les zones dans lesquelles il existe une augmentation du remodelage osseux, en en réponse à l'agression tumorale. L'acquisition des images se fait au moyen d'une Gamma caméra pouvant être couplée à un scanner, permettant d'obtenir des images anatomiques en plus des images métaboliques de la scintigraphie.

Selon l'indication, des images précoces peuvent être réalisées dans les minutes suivant l'injection afin de rechercher une inflammation dans la zone douloureuse. Dans tous les cas des images tardives sont réalisées deux à trois heures après l'injection [68], permettant de repérer les zones avec un

hypermétabolisme osseux dans lesquelles le produit injecté s'est accumulé. Ce dernier est éliminé par les urines dans les heures suivant l'examen.

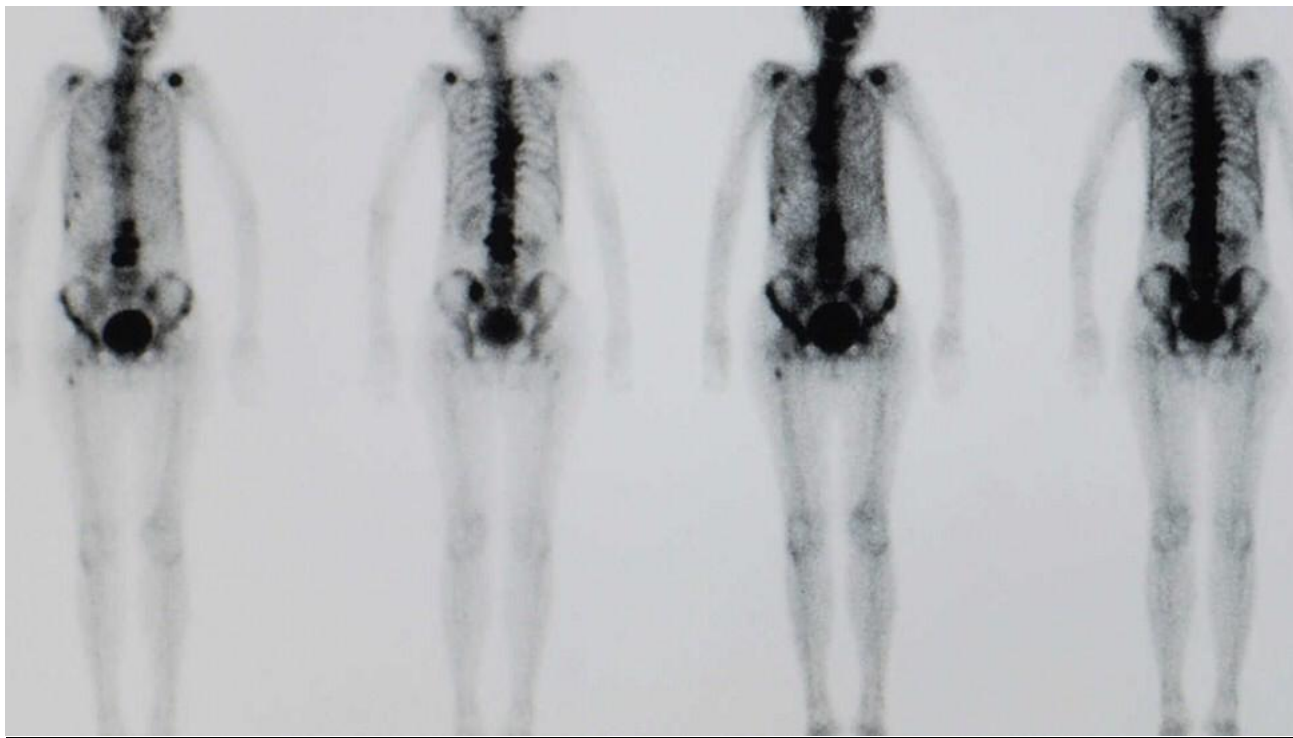


Figure 35 : scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation modérée chez un jeune enfant :

2. Sérologies anti EBV :

La sérologie de L'EBV a un grand intérêt diagnostique dans les zones à haut risque, de plus elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de récurrences [69].

Un taux élevé des anticorps anti-EBV : immunoglobulines de type IgG et IgA anti-EA est utile pour orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur l'histologie ganglionnaire, en cas de tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie. L'augmentation des IgA anti-VCA est souvent absente dans

les formes juvéniles, contrairement aux formes adultes [70].

Dans notre étude aucun de nos malades n'a bénéficié d'une sérologie EBV.

3. Bilan d'extension :

➤ Examen clinique :

Un examen clinique complet est réalisé à la recherche de signes d'appel liée à des localisations métastatiques : une métastase viscérale pulmonaire, hépatique, osseuse ou cérébrale.

➤ IRM cervicale et ORL :

L'IRM du cavum est supérieure à la TDM dans l'exploration des espaces profonds du crâne, de la face et de médullaire osseuse [71]. Le scanner est toujours utilisé pour étudier l'os cortical de la base du crâne et des premières vertèbres. L'exploration du cou doit inclure les creux sus-claviculaires et est fortement recommandée.

➤ TDM thoraco abdomino pelvien :

Auparavant, une radio thoracique ainsi qu'une échographie abdominale et cervicale étaient systématiques à la recherche de localisation secondaires, désormais, ces examens sont remplacés par un TDM abdomino pelvien.

➤ Scintigraphie osseuse :

En présence de signes d'appel à type de douleurs osseuses ou en cas de stade avancé (T4), atteinte ganglionnaire (>N2) une scintigraphie osseuse est indiquée.

➤ PET SCAN :

La TEP est de plus en plus utilisée pour détecter les métastases à distance et pour surveiller la réponse thérapeutique (bilan d'extension, efficacité du traitement, récurrence...). En effet, les cellules cancéreuses apparaissent plus brillantes sur les images car elles ont un métabolisme plus rapide que les cellules saines et absorbent davantage de produit radioactif. Le Pet-scan a des valeurs prédictives positive/négative de 63,6/100 %.

En cas de doute endoscopique, un PET-scanner peut être demandé, à distance du traitement pour éviter les faux positifs. L'IRM ou le PET scan, l'EBV-VCA-IgA et l'EBV-PCR sont actuellement préconisés après une chimiothérapie néoadjuvante, une radiothérapie ou un traitement d'entretien par interféron- β [69].

Techniques : il est demandé d'être à jeun environ 6 heures avant l'examen. Le personnel médical commence par injecter un produit radioactif dans une veine du bras. Plusieurs produits peuvent être employés (technétium, iode radioactif, strontium, etc). Il est demandé de ne pas bouger, pendant que le produit se répand dans le corps. Le patient doit ensuite s'allonger sur la table d'examen, qui pénètre dans le scanner (un gros appareil cylindrique). Celui-ci contient des capteurs sensibles au rayonnement radioactif et réalise des clichés dans différents plans de l'espace, en se déplaçant autour du patient.

L'examen peut durer jusqu'à 90 minutes ou plus, en fonction du nombre de clichés à réaliser et à la coopération de l'enfant.

En raison de problèmes de disponibilité, nous n'avons pas été en mesure de réaliser cet examen pour nos patients.

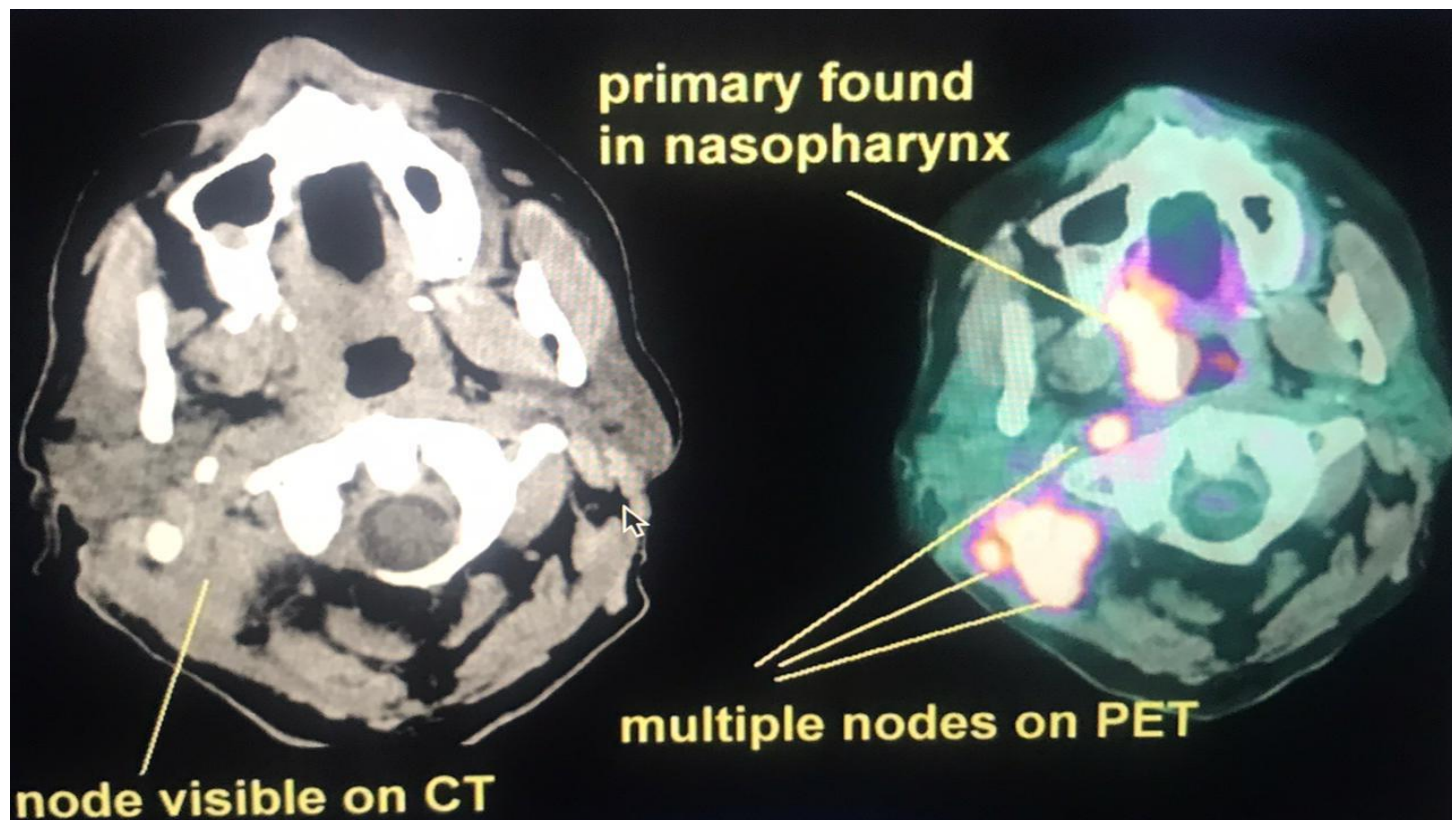


Figure 36 : Image montrant une tumeur primitive du nasopharynx avec ganglions lymphatique atteints :

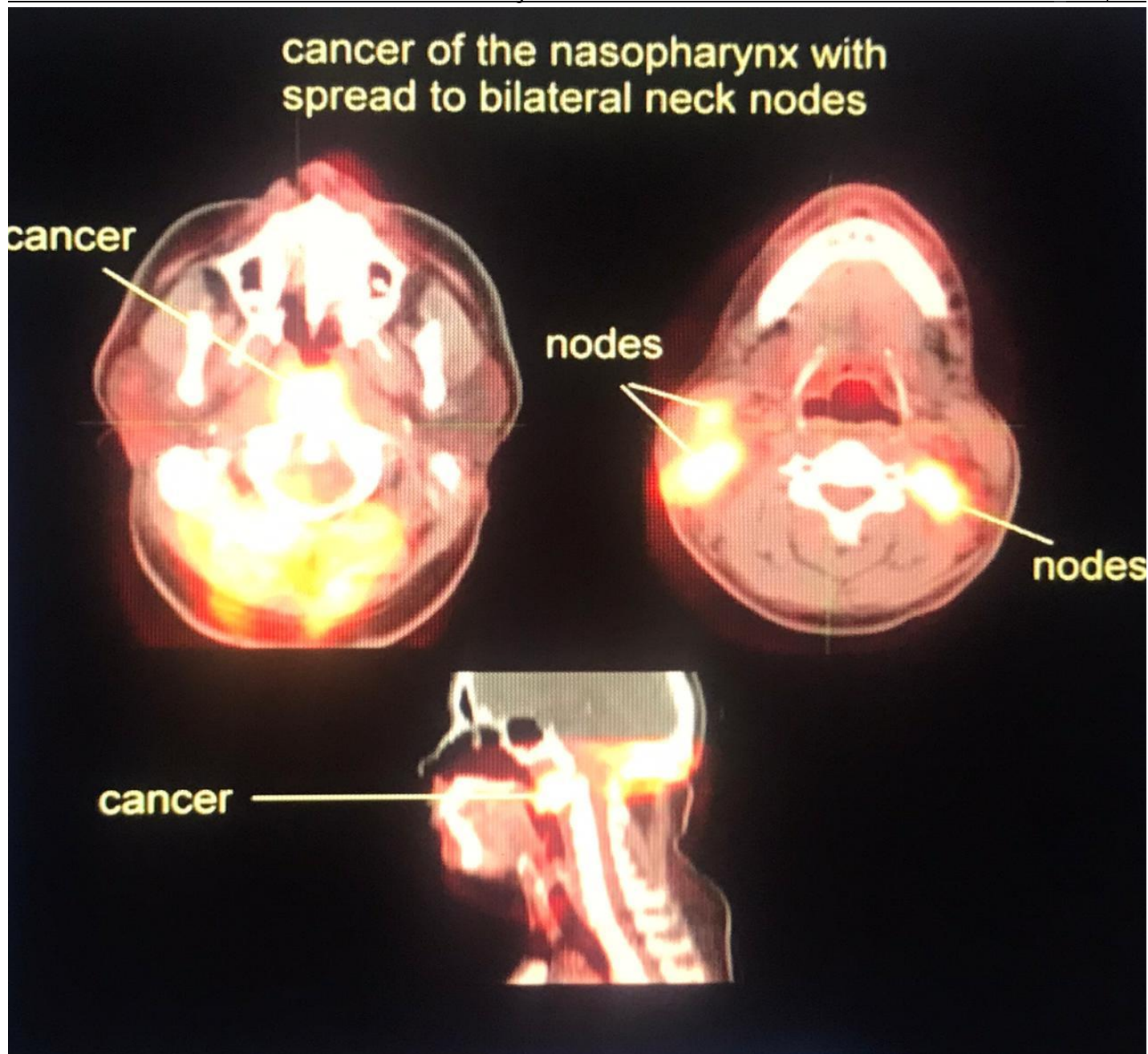


Figure 37 : Cancer du nasopharynx avec ganglions lymphatiques atteints sur PET-Scann

4. Bilan pré thérapeutique :

Le bilan pré-thérapeutique comprend un bilan biologique (numération formule sanguine, bilan hépatique, ionogramme sanguin, dosage de la lactate déshydrogénase).

L'évaluation de l'état cardio-respiratoire, l'état nutritionnel et l'état dentaire est primordiale. Avant la mise en route du traitement, le bilan dentaire est systématique. Il inclut un cliché panoramique dentaire pour une remise en état (détartrage, élimination des foyers dentaires et extractions des dents délabrées et mobiles). Il est nécessaire de prévoir la mise en place de gouttières dentaires de fluoration de manière définitive.

VI. Classification clinique :

Plusieurs classifications ont été utilisées, il n'y a pas en fait un consensus international concernant l'utilisation d'une classification unique, ce qui rend difficile l'analyse de la littérature et la comparaison des séries publiées [72 :73]. Dans notre étude nous avons adopté la classification TNM 2017 pour évaluer le stade de la maladie.

Cette classification est encore un indicateur de la consultation tardive de nos patients à des stades avancés. Au stade III 8 cas ont consulté (40%) et 5 cas au stade IV (25%). Cette réalité s'explique par l'insuffisance de l'infrastructure sanitaire, le faible niveau socio-économique des patients et la méconnaissance de cette maladie maligne ; l'adénopathie cervicale métastatique est souvent confondue avec une ADP réactionnelle ou une tuberculose.

1) . Selon l'extension tumorale :

Le cancer du cavum chez l'enfant et le jeune adulte est marqué par la fréquence des formes localement avancées, les stades T3 et T4 représentant entre 15% et 50% selon les différentes séries [30,31,32,54]. Dans notre série, 40% des tumeurs étaient classées en T3 et 25% en T4.

Auteurs	T1	T2	T3	T4
W.S.Zrafi [30] Tunisie 2017	7(17.5%)	12(30%)	6(15%)	15(37.5%)
Wen-Ze-Qiu [54] Chine 2017	2(2.7%)	2(2.7%)	37(50%)	33(44.6%)
YanZheng [31] Sud de chine 2013	5(2.7%)	33(17.8%)	86(46.5%)	61(33%)
M.Casanova [32] Italie 2011	8(17.4%)	12(26.1%)	8(17.4%)	18(39.1%)
Notre étude	3(15%)	4(20%)	8(40%)	5(25%)

Tableau 11 : Répartition selon l'extension tumorale (T)

2) .Selon l'extension ganglionnaire :

Selon les différentes séries [30,31,32,54], entre 17.5% et 52.2% des patients jeunes avaient des ganglions cervicaux stade N2–N3. Dans notre série 45% des malades étaient classé N2 et 15% N3 ce qui est concordant avec les résultats de la littérature.

Tableau 12 : Répartition selon l'extension ganglionnaire (N).

Auteurs	N0	N1	N2	N3
W.S.Zrafi [27] Tunisie 2017	5(12.5%)	14(35%)	14(35%)	7(17.5%)
Wen-Ze-Qiu[52] Chine 2017	5(6.8%)	21(28.4%)	31(41.9%)	17(23%)
YanZheng[28] Sud de chine 2013	12(6.5%)	57(30.8%)	80(43.2%)	36(19.5%)
M.Casanova[29] Italie 2011	1(2.2%)	11(23.9%)	24(52.2%)	10(21.7%)
Notre série Maroc	0%	8(40%)	9(45%)	3(15%)

3) Selon l'extension métastatique :

Le pourcentage des métastases révélées au moment du diagnostic varie de 2.5 à 10.9 % selon les séries [30,31,32]. (Tableau 13)

Dans notre série deux patients étaient métastatiques au moment du diagnostic soit 10%.

Tableau 13 : Répartition selon l'extension métastatique (M) au moment du diagnostic

Auteurs	M0	M1
W.S.Zrafi [30] Tunisie 2017	39(97.5%)	1(2.5%)
YanZheng [31] Sud de chine 2013	180(97.3%)	5(2.7%)
M.Casanova [32] Italie 2011	41(89.1%)	5(10.9%)
Notre série	18(90%)	2(10%)

VII. Traitement :

Le traitement des cancers du cavum chez les patients jeunes repose principalement sur la radiothérapie, en raison de leur grande radiosensibilité, notamment les UCNT, qui permettent un taux de contrôle locorégional satisfaisant. Ces tumeurs sont également chimiosensibles, ce qui constitue la base logique des travaux visant à combiner ces deux modalités thérapeutiques [74; 75].

1. But :

- ❖ Éradiquer ou stériliser la tumeur et ses extensions.
- ❖ Eviter les récurrences et les métastases.

2. Moyens :

a) La Radiothérapie :

La radiothérapie chez l'enfant se caractérise d'emblée par l'importance du conditionnement psychologique afin d'obtenir une bonne coopération de l'enfant, indispensable au bon déroulement du traitement et à une immobilité stricte. Si la détermination du volume tumoral se fait de la même manière que chez l'adulte, la détermination du volume à irradier sera différente de celle des adultes en fonction de l'âge de l'enfant, du type de tumeur et de la dose à délivrer [76]. La radiothérapie externe constitue le traitement classique des cancers du cavum. La curiethérapie de haut débit de dose, à ballonnet intracavitaire est pratiquée parfois pour des tumeurs localisées [77 ;78]. Le taux de contrôle local immédiat dépasse 70% dans la plupart des séries [79].

i. La radiothérapie conventionnelle :

Cette technique, qui a longtemps servi d'étalon-or, utilise deux faisceaux latéraux opposés, également pondérés par des photons de rayons X d'accélérateurs linéaires de 4 à 6-MV ou de photons de 1,25-MeV γ de cobalt-60. Les faisceaux latéraux couvrent aussi les aires ganglionnaires cervicales en insistant particulièrement sur le traitement des ganglions de niveau II et V

en raison de leur invasion fréquente. Un faisceau cervico-supra claviculaire antérieur est utilisé pour irradier les ganglions cervicaux et supra claviculaires et un faisceau nasal antérieur complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure [80 :81].



Figure 38 : Champ latéral

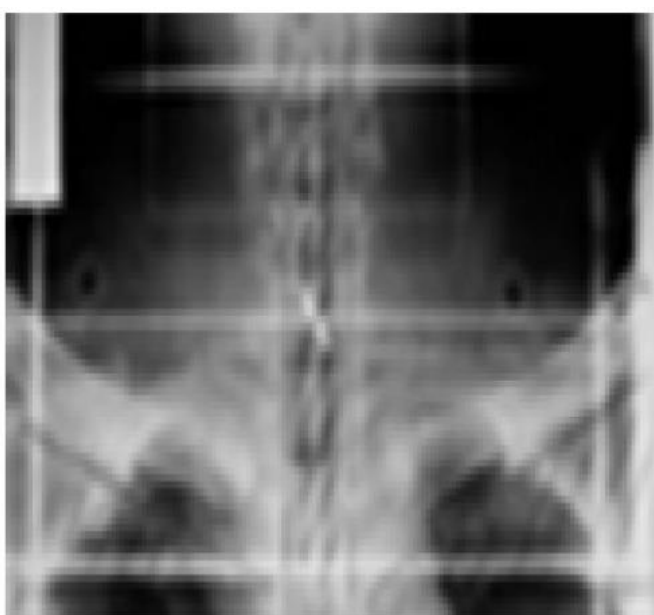


Figure 39 : Champ cervical antérieur

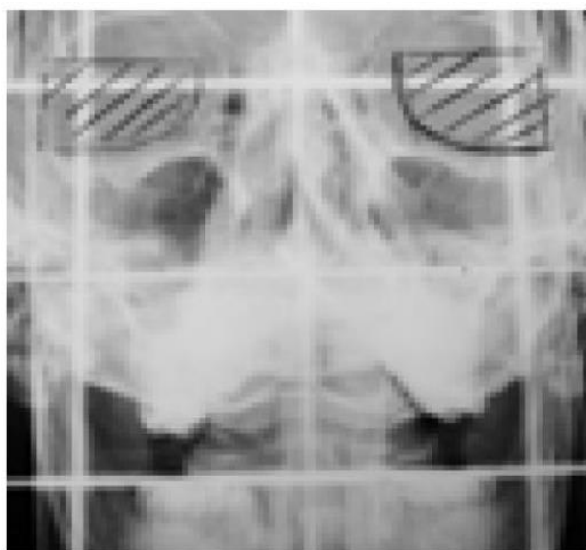


Figure 40 : Champ nasal

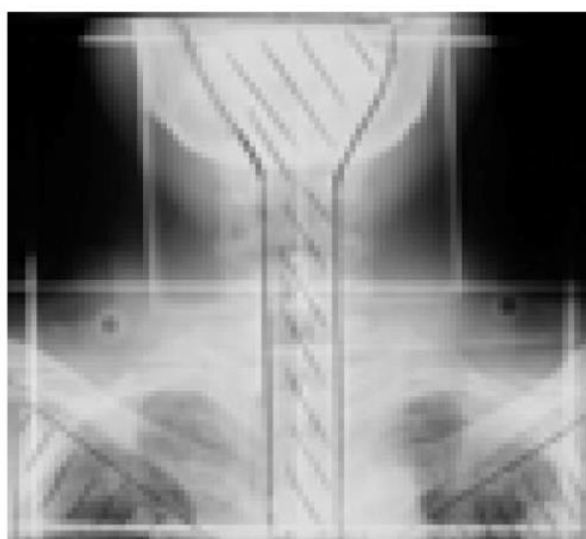


Figure 41 : Champ cervical antérieur

✓ Dose totale et fractionnement :

Une dose de 70 Gy en fractionnement conventionnel est considérée comme nécessaire pour l'éradication de la tumeur macroscopique, et l'irradiation des sites potentiels électifs de dissémination ganglionnaire de la maladie est de 46 à 60 Gy, tandis que les territoires ganglionnaires prophylactiques doivent recevoir une dose de 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy ou une dose de 55,5 Gy en 30 fractions de 1,85 Gy. Un volume à risque intermédiaire est parfois proposé, recevant une dose de 60 Gy en 30 fractions afin de réduire le risque de complications tardives, particulièrement en ce qui concerne les structures neurologiques, l'utilisation de régimes accélérés ou hyper fractionnés doit être évitée [79 ;82].

Chez les enfants et les sujets jeunes, la dose habituellement délivrée selon Zubizarita varie entre 50 et 65 Gy [83]. Dans une analyse rétrospective multicentrique de 165 patients de moins de 18 ans, l'irradiation avec des doses supérieures ou égales à 66 Gy a permis d'obtenir un meilleur taux de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (90 % contre 73 % ; $p=0,01$) [82]. Buehrlen, Zwaan (étude NPC-91 en 2003) ont choisi de réduire la dose de radiothérapie à 54 Gy après une chimiothérapie d'induction et un traitement d'entretien par interféron- β pendant 6 mois, ce qui a donné une survie globale après 52 mois de 93 % et une survie sans progression de 92 % [69]. Certains auteurs [81] recommandent que tous les patients atteints de NPC

aient besoin d'une radiothérapie des aires ganglionnaires bilatérales.

ii. La radiothérapie conformationnelle en 3D :

Elle est basée sur l'utilisation d'un scanner dosimétrique et d'un logiciel de reconstruction tridimensionnelle des images scanographiques. Les patients sont traités en position couchée. Il est indispensable de disposer d'une technique d'immobilisation stricte et reproductible. 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. 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 [84].

iii. Radiothérapie par modulation d'intensité :

C'est une procédure de haute technicité qui a permis d'améliorer la conformité de la couverture du volume tumoral avec une préservation optimisée des structures normales grâce à la modulation d'intensité (RCMI) [84 ;85]. Cette notion de RCMI permet d'obtenir, en combinant plusieurs faisceaux ayant chacun une inhomogénéité contrôlée, une distribution de dose parfaitement adaptée au volume cible.

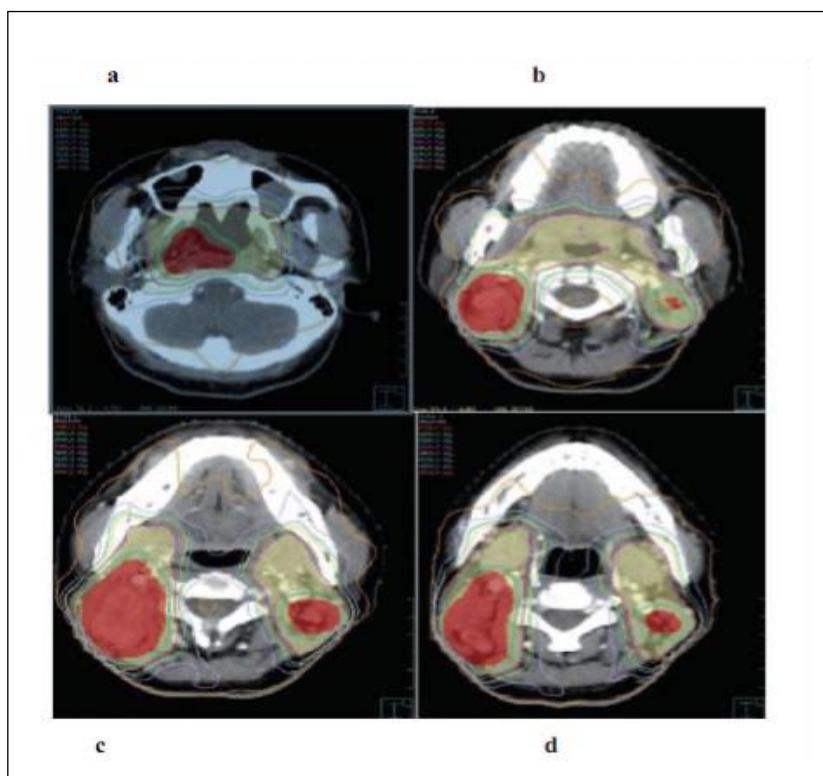
Dans les cancers du cavum de l'enfant et du sujet jeune, la RCMI a montré

son bénéfique dans la réduction significative de la xérostomie [86].

iv. La tomothérapie hélicoïdale :

La tomothérapie hélicoïdale a été développée par un groupe de recherche menée par T.R. Mackie à l'université du Wisconsin aux États-Unis.

En raison du développement clinique récent de cette technique, peu de résultats cliniques sont décrits dans la littérature. La majorité des séries publiées concerne les avantages dosimétriques théoriques de cette nouvelle technique d'irradiation. Plusieurs équipes ont comparé sur le plan théorique les dosimétries de techniques classiques de RCMI et de tomothérapie hélicoïdale pour des cancers des VADS en particulier le cancer du nasopharynx [87 ;88]. En résumé, la tomothérapie hélicoïdale offre une couverture améliorée des volumes cibles, une homogénéité de la distribution des doses et une protection des tissus sains, en particulier des parotides, par rapport à la RCMI classique.



a-coupe passant par le cavum
 b-coupe passant par le palis
 c+d-coupe passant par la cavité buccal visualisant la distrubition de dose pour les adénopathies cervicales bilatérales

Figure 42 :RCMI du cancer du nasopharynx

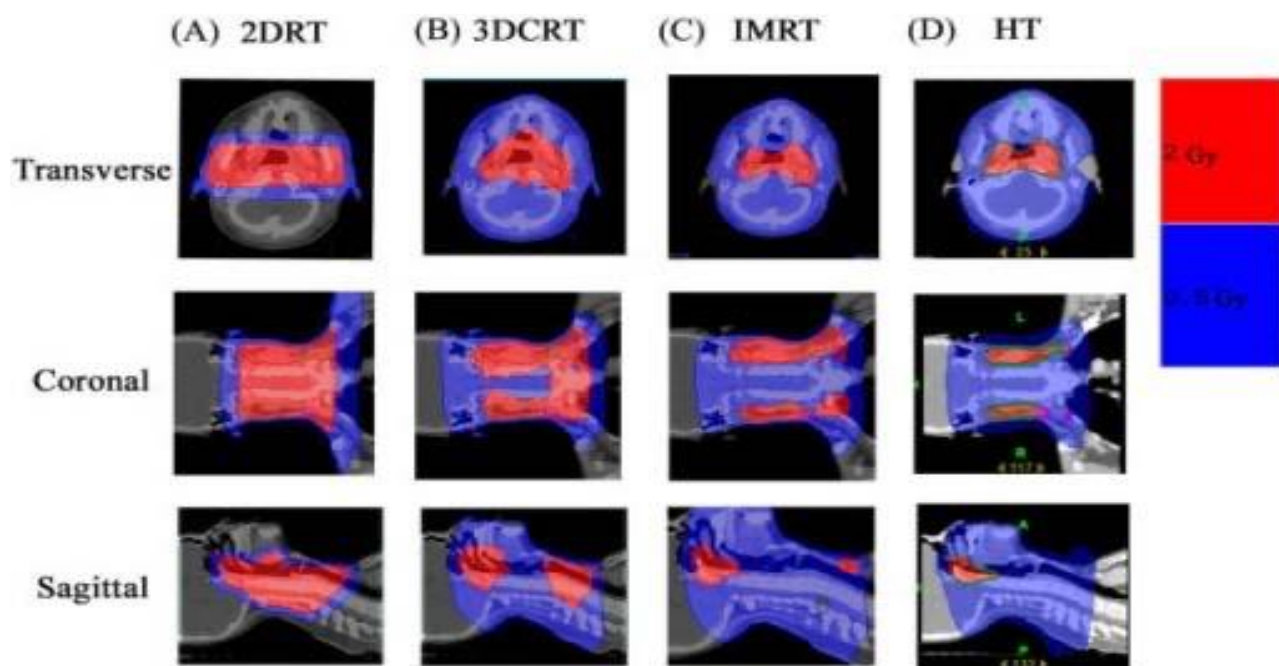


Figure 43 :un exemple de distribution d'isodose utilisant différentes techniques d'irradiation délivrant 2 Gy au lit de la tumeur pour un patient atteint d'un carcinome nasopharyngé avec vue transversale, coronale et sagittale.

A. La radiothérapie conventionnelle (2DRT). B) Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3DCRT). C) Radiothérapie modulée intensive (IMRT). D) La tomothérapie hélicoïdale (HT) [89].

v. La curiethérapie endocavitaire :

Chez les enfants et jeunes adultes, la curiethérapie est très peu employée. Elle représente une bonne option pour les petites tumeurs permettant de minimiser les doses délivrées aux organes à risque, elle est principalement pratiquée comme un complément à une irradiation externe [90].

Dans notre étude tous les patients ont reçu une radiothérapie, la dose totale délivrée dans la tumeur et ses extensions était de 65 à 70 gy à raison de 5 fractions de 2gy par semaine, les aires ganglionnaires ont eu une dose totale de 45à 65 gy en fonction du statut ganglionnaire.

vi. Les complications de la radiothérapie :

La tolérance à la radiothérapie chez le sujet jeune est généralement défavorable par rapport au sujet âgé. Les premières manifestations apparaissent vers la 3e semaine et sont dominées par les réactions cutanées et muqueuses qui sont pratiquement constantes [91]. Ces complications sont souvent corrélées à la dose, au fractionnement de la radiothérapie et à l'âge des patients [79,84]. L'objectif de la radiothérapie est d'irradier les cellules tumorales tout en limitant les risques aux tissus sains afin d'approcher un index thérapeutique optimal qui permettrait de garantir un contrôle tumoral local de 100% et une toxicité nulle.

1. Radiomucite :

La radiomucite commence généralement par un exanthème après 10 gy délivrés dans le cadre d'un fractionnement conventionnel. Après 20 à 30 gy, la dysphagie douloureuse impose aux patients de changer leur alimentation, en la mixant ou en privilégiant une alimentation semi-liquide. Elle se manifeste au début de la 2^{ème} ou 3^{ème} semaine. Elle est accentuée par les surinfections bactériennes et surtout mycosiques qu'il faut avertir par des bains de bouche fréquents aux solutions bicarbonatées.

Pour Zubizarita [83], dans une série de 36 patients de moins de 20 ans, la radiomucite est constante et peut nécessiter l'arrêt du traitement pendant 1 à 2 semaines. Pour Sahraoui [2] le taux de mucite radio-induite était de 75% ; dans notre série elle a été observée chez tous les patients.

2. Radiodermite :

La radiodermite se révèle d'abord par un érythème, la destruction des cellules basales de l'épiderme entraîne l'apparition d'une desquamation sèche. Une crème émolliente cicatrisante sans alcool ni parfum, posée après les séances, permet de tempérer ces effets.

A un stade plus évolué, une desquamation exsudative traduit l'incapacité de l'épiderme à se réparer, associée à des douleurs et d'hyperesthésie au moindre contact, à ce stade, des applications régulières d'éosine aqueuse

favorisent la cicatrisation.

En général, le risque de radiodermite est proportionnel au degré d'exposition cutanée à l'irradiation. Un fractionnement délivrant de plus petites doses quotidiennes réduirait le risque.

Dans notre étude, la radiodermite a été observée chez tous les patients.

3. Dysphagie :

La prévalence de la dysphagie varie entre 28 et 51% selon les études et en fonction du site anatomique et du stade de l'atteinte tumorale. La gravité de la dysphagie après radio-chimiothérapie dépend de la dose totale, du fractionnement, des volumes cibles, de la technique d'irradiation, de la chimiothérapie associée, des facteurs individuels de prédisposition, de la nutrition parentérale et du statut tabagique [92].

Elle est privilégiée par la mucite, la xérostomie et la dysgueusie, qui sont des facteurs aggravants. Le rôle des soins de support et de la rééducation de la déglutition est important.

4. Xérostomie :

Elle résulte de l'irradiation des parotides, source de plus de 50% du flux salivaire [84 ;85]. Son degré de sévérité augmente avec la dose d'irradiation, elle est constante à partir de 60 Gy. Quand elle persiste elle entraîne des lésions dentaires pouvant aboutir à long terme à une ostéoradionécrose [83]. La prévention peut être réalisée par des techniques d'irradiation conservatrice

(comme la RCMI [93]), des agents pharmacologiques (comme l'amifostine, un chélateur de radicaux libres [94]). Selon les séries l'hyposialie représente la toxicité la plus fréquente avec une fréquence qui varie de 47% à 52.7% [28, 29, 52] pour les patients ayant reçu une radiothérapie type conventionnelle ou conformationnelle 3D.

5. Hypoacousie :

Il s'agit d'une complication fréquente, le plus souvent en rapport avec l'installation chronique d'une otite séro-muqueuse qui entraîne une surdité de transmission [84,85]. La réduction de dose est normalement exécutée sur les structures de l'oreille interne telles que la cochlée mais le tympan et la trompe d'Eustache font rarement inclus dans les plans de traitement. De nouvelles méthodes d'irradiation peuvent permettre de réduire la distribution de la dose sur ces structures tout en respectant le but principal de contrôle de la tumeur. Le traitement des effets aigus tels que l'otite moyenne est actuellement purement symptomatique et essentiellement médicamenteux. L'insertion d'un aérateur transtympanique peut être discutée en cas d'otite réfractaire avec hypoacousie invalidante. En cas de surdité de perception et/ou d'anacousie bilatérale, l'implantation d'un appareil peut être envisagé. Elle était de 18% dans les séries de Wolden [86] et Zubizarita [83].

6. Trismus :

Le trismus est secondaire à la fibrose musculaire ou de l'articulation temporo- mandibulaire, il peut être sévère et serré dans moins de 20% des cas [84 ; 85].

Le trismus évolue plus rapidement pendant les 1 à 9 premiers mois après la fin de la radiothérapie [59]. L'ouverture buccale s'aggrave avec l'augmentation de la dose de rayons délivrée aux muscles ptérygoïdiens, la probabilité de développer un trismus augmente de 24 % par tranche de 10 Gy administrée aux muscles ptérygoïdiens [95,96]

La rééducation est le traitement de première intention du trismus même si aucune efficacité significative n'a pu être démontrée. Elle doit être précoce et continue car une fois établi le trismus est très difficile à vaincre [97]. Les injections de toxine botulique dans les masséters en cas de trismus et de douleur radio-induite n'ont pas démontré d'efficacité sur le trismus mais une réduction des douleurs [98]. La coronoïdectomie chirurgicale a montré une efficacité significative dans une seule étude non contrôlée chez des patients souffrant d'une tumeur de la tête et du cou n'ayant pas répondu à une rééducation bien conduite [99].

Dans notre série le trismus a été observé chez 3 patients (16,66%).

7. Autres complications :

- Sclérose sous-cutanée du cou :

La toxicité secondaire ou tardive de la radiothérapie est responsable d'une sclérose progressive des tissus qui caractérise la fibrose postradique. Tous les types de tissus peuvent être atteints et plus particulièrement au niveau du cou : la peau, les muscles et les nerfs.

- Troubles endocriniens :

- ❖ La radiothérapie cervicale induit inévitablement par défaut de sélectivité une toxicité radio induite sur la glande thyroïde. Les conséquences de cette toxicité sont sous-estimées et souvent insuffisamment décrites.

En dehors des tumeurs radio-induites et des thyroïdites, la séquelle tardive la plus fréquente pour des doses thérapeutiques de 30 à 70 Gy est l'hypothyroïdie [100]

Le dysfonctionnement thyroïdien reste le plus exploré, il a été retrouvé à des pourcentages variés allant de 1.1 % pour Yan [31] à 54% pour Casanova [22].

- ❖ Séquelles liés à l'irradiation hypothalamo-hypophysaire, génératrice d'un déficit en hormone de croissance , Après un protocole de radiothérapie externe fractionnée conventionnelle (50-70Gy) touchant l'axe hypothalamo-hypophysaire , une atteinte de l'axe

somatotrope (GH : Growth Hormone) est observée dans presque tous les cas après 5 ans, une atteinte de l'axe gonadotrope (LH-FSH) à long terme dans 20 à 50 % des cas, de l'axe corticotrope (ACTH : Adenocorticotrophic Hormone) dans 27 à 35 % des cas. [101]

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 [102]. Il se traduit essentiellement par un retard de croissance.

- ❖ La radionécrose cérébrale, affectant le plus souvent la région fronto-temporale et concerne moins de 1% des patients [85].
- ❖ Chez les patients traités dans l'enfance peuvent s'observer des troubles localisés de croissance osseuse des os de la face. Les troubles les plus fréquents sont représentés par une dysmorphie cranio-faciale secondaire aux défauts de croissance osseuse associant une hypotrophie du menton et des maxillaires et un petit cou.



Image 44 : xérostomie radio induites [37].



Image 45 : Des caries dentaires secondaires à la radiothérapie [37].

Séries	M.Casanova[32]Italie2011	YanZheng [31] Sud dechine2013		Wen- Ze-Qiu[54]Chine 2017		Notre série
Complications						
Technique de radiothérapie	Conformationnelle 3D	2D-CRT	IMRT	2D-CRT	IMRT	-
Hypoacousie	27%	28.1%	17.9%	40.5%	22.5%	6%
Xérostomie	50%	47%	34.7%	52.7%	34.3%	15%
Trismus	35%	12.4%	2.1%	14.9%	7.8%	16,66%
Fibrose cervicale	38%	24.3%	10.7%	33.8%	21.6%	-
Retard de croissance	23%	0.5%	0%	4.1%	2%	-
Dysfonctionnement Des nerfs crâniens	-	-	-	9.5%	3.9%	-

Tableau 14 : Comparaison des complications tardives de différents types de radiothérapie

b) La chimiothérapie :

i. Chimiothérapie néoadjuvante :

Les UCNT sont très chimiosensibles. Le protocole le plus couramment utilisé associait Doxorubicine et Cisplatine (AC) chez 10 patients. Cette stratégie était basée sur les résultats encourageants observés chez les adultes avec une amélioration significative de la survie sans maladie avec la chimiothérapie néoadjuvante [103 ; 104].

Dans l'essai du Dana Farber, 24 patients atteints de tumeurs de stade IV ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de Cisplatine suivie d'une

radiothérapie. La durée médiane de la surveillance était de 42 mois. Le taux de réponse global à la chimiothérapie était de 75% et le taux de survie sans maladie à 2 ans était de 57% [103].

À l'Institut Gustave Roussy, 39 patients atteints de tumeurs N3 ont été traités par trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante associant la Bléomycine, l'Epirubicine et le Cisplatine (BEC), ce qui a permis d'obtenir un taux de contrôle local de 98%. Avec une durée médiane de suivi de 50 mois, le taux de survie globale était de 64% [104]. Dans la même institution, 30 patients atteints d'un cancer localement avancé ont reçu deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante associant Cisplatine, 5-Fuoro-uracile et Bléomycine suivis de 70 Gy de radiothérapie en deux parties égales séparées par un 3ème cycle du même protocole de chimiothérapie. La toxicité était acceptable, avec une durée médiane de surveillance de 55 mois, le taux de survie globale était de 52% [105]. Chez le sujet jeune, Varan et al ont traité une petite série de 10 patients âgés de moins de 21 ans par une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine docetaxel, la survie globale à 2 ans était de 90% et la survie sans maladie était de 70% [106].

ii. Radio-Chimiothérapie concomitante :

En pédiatrie, avec une radiothérapie exclusive, la survie globale et la survie sans récurrence sont faibles : moins de 40% et parfois moins. De plus, les patients en rechute ont un très mauvais pronostic quel que soit le traitement proposé. En 1998, Al-Sarraf et al. [107] ont montré dans un essai randomisé

que la chimiothérapie associée à la radiothérapie était supérieure à la radiothérapie seule tant pour la survie que pour le contrôle local dans les carcinomes nasopharyngés de l'adulte. En raison de la petite taille des séries publiées chez l'enfant, aucune étude prospective comparative n'a pu statistiquement mettre en évidence de gain de survie par l'adjonction d'une chimiothérapie première. Au cours des dernières années, des études pédiatriques rétrospectives ont été publiées en se basant sur des petits nombres de patients, mais montrant une amélioration du contrôle local et la survie en utilisant une chimiothérapie première avec les techniques modernes de radiothérapie [2 ;108]. Elles montrent des survies sans récurrence parfois supérieure à 90 % à 32 mois, chez des enfants ou des adolescents même porteurs d'une tumeur à un stade localement avancé. Pour certains auteurs, la chimiothérapie première est uniquement recommandée chez les patients ayant des adénopathies cervicales de 3 cm ou plus [41,69]. Le traitement se compose d'une chimiothérapie première associant de manière diverse du méthotrexate, du cisplatine et du 5-fluorouracil, puis une radiothérapie locale et cervicale et parfois un traitement adjuvant par interféron β [109]. La chimiothérapie améliore alors les conditions de la radiothérapie.

iii. Chimiothérapie adjuvante :

L'objectif principal de la chimiothérapie adjuvante est de diminuer la probabilité de localisation à distance [110; 111].

Une étude réalisée entre 1988 et 1991 à Hong Kong [112] a comparé la radiothérapie conventionnelle avec une combinaison de chimiothérapie primaire (Cisplatine 40 mg/m². Les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans n'étaient pas significativement différents. Ces résultats ont également été confirmés par des études plus récentes [113, 114].

iv. Chimiothérapie palliative :

Il est indiqué en cas de rechute locorégionale et/ou métastatique. Les doublets à base de cisplatine sont les plus performants avec des taux de réponse élevés (70–80%) [115]. Néanmoins, les taux de réponse varient d'une étude à l'autre en fonction du type de patient, avec en particulier des réponses plus nombreuses pour les métastases ganglionnaires, pulmonaires et osseuses, et il existe également des variations en fonction du type de chimiothérapie, les taux de réponse étant souvent rapportés comme plus faibles pour les combinaisons sans Cisplatine [116].

Dans notre étude, une chimiothérapie palliative a été administrée chez deux malades avec métastases.

v. Complications de la chimiothérapie :

La toxicité induite par la chimiothérapie est jugée tolérable par la plupart des auteurs. Rarement, il s'agit d'incidents plus graves (myélotoxicité, néphrotoxicité ou cardiotoxicité [109]). La toxicité aiguë est représentée essentiellement par la toxicité hématologique et gastro intestinale. Dans une étude faite par Mertens et Granzen les évènements indésirables les plus importants étaient la mucosite, les vomissements, les nausées et la leucopénie, une septicémie s'est produite chez cinq patients, un patient a souffert d'une cardiotoxicité grave, mais réversible, un deuxième patient a présenté une arythmie cardiaque temporaire et le traitement a été poursuivi conformément au protocole [91]. Dans notre étude la toxicité hématologique représente 38,88% (anémie) et 27,77% ayant une toxicité digestive par contre 35,35% des cas sont non compliqués.

c) .La chirurgie :

Le rôle de la chirurgie dans le traitement du carcinome nasopharyngé est très limité. La topographie profonde du nasopharynx et sa proximité avec la base du crâne sont responsables de difficultés techniques (approche, accessibilité de la tumeur, exposition limitée du champ opératoire) et d'incertitudes carcinologiques (qualité de la résection, marges de sécurité) [46, 117]. Les indications de la chirurgie sont donc limitées au traitement complémentaire par curage ganglionnaire cervical en cas d'adénopathie

persistante et aux rares cas de récurrence ganglionnaire [118,119].

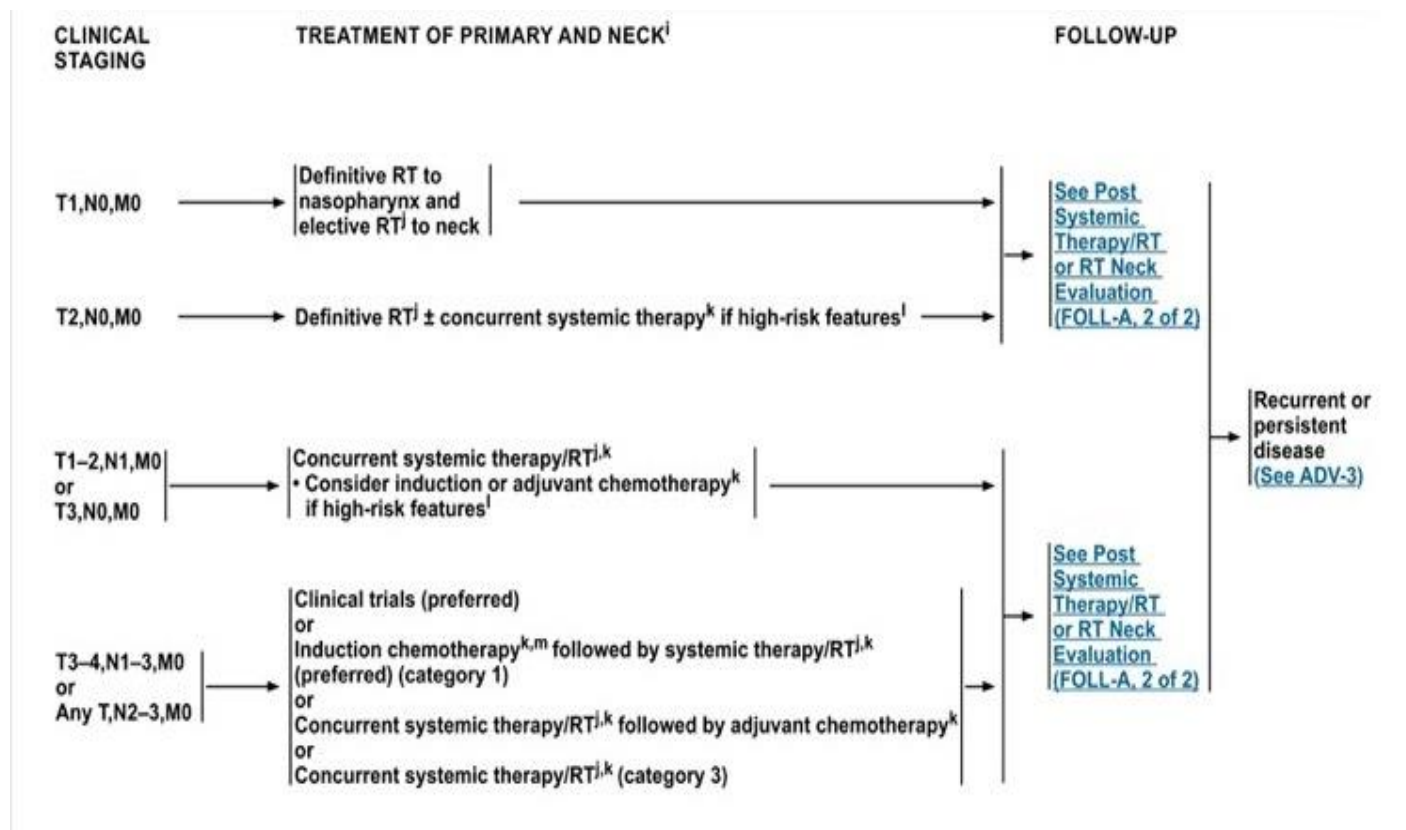


Figure 46 : Indications du traitement du cancer du nasopharynx en fonction du stade tumoral, métastases ganglionnaires ou à distance [120]

VIII. Facteurs Pronostiques :

Les facteurs pronostiques du cancer du nasopharynx ont été étudiés dans plusieurs séries surtout dans les pays d'endémie. Certains affectent le contrôle local ceux-ci ont été évalués dans des séries rétrospectives qui n'ont pas spécifiquement séparé le contrôle local du contrôle ganglionnaire et d'autres affectent la survie.

1. Facteurs liés au malade :

i. L'âge :

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement sur le stade bien que des résultats contraires ont été également rapportés [121].

ii. Sexe :

Les femmes ont tendance à présenter un pronostic plus favorable dans la majorité des séries où cela a été évalué. Haldum a retrouvé que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en termes de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en termes de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans [122]. Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en termes de survie globale en faveur du sexe féminin [123].

2. Facteurs liés à la maladie :

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un élément pronostique capital dont on distingue deux facteurs pronostiques indépendants : la taille initiale de la tumeur (T) et notamment le volume tumoral, l'atteinte ganglionnaire (N).

L'atteinte des nerfs crâniens, l'extension intracrânienne et l'extension à l'espace parapharyngé ont un impact majeur sur le contrôle local et la survie globale.

3. Facteurs liés au traitement :

Le type de traitement, la dose de radiothérapie ainsi que la diffusion de la radiothérapie jouent un rôle primordial dans le pronostic des UCNT, sans oublier la technique d'irradiation IMRT, qui a permis d'atteindre des taux de contrôle local supérieurs à 90% pour tous les stades [124].

4. Facteurs biologiques :

L'ADN de l'EBV circulante dans le sérum semble être le facteur biologique pronostic le plus fort. Un taux élevé avant le traitement est un facteur de mauvais pronostic. Par ailleurs, un taux détectable après traitement indique la probabilité élevée de rechute. Une réascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois [124]. Le taux sérique de l'enzyme lactico

déshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs [124]. Ces facteurs biologiques n'ont pas été recherchés chez nos malades. Au total la classification TNM reste le facteur pronostique de l'UCNT le plus important et le plus décrit dans les différentes séries faites dans les pays d'endémie.

IX. Perspectives d'avenir :

Les perspectives d'avenir sont dans la plupart des cas de profiter de la présence du génome viral pour être efficace contre les cellules malignes tout en épargnant les tissus sains. L'ADN de l'EBV, qui est un facteur de malignité, peut devenir dans certaines conditions un facteur de vulnérabilité spécifique pour les cellules du carcinome nasopharyngé. Trois stratégies s'inscrivant dans ce cadre conceptuel sont actuellement proposées. Les stratégies visant à rompre la latence virale ont peu de chances d'aboutir à un cycle viral productif complet, qui pourrait avoir des effets délétères (inondation de l'organisme par des particules virales). Leur objectif est plus limité : démarrer et faire progresser le cycle viral productif jusqu'au point où les cellules malignes expriment des enzymes virales capables de métaboliser des prodrogues. Ces derniers, lorsqu'ils sont administrés par voie systémique, pourraient alors être convertis en molécules cytotoxiques spécifiquement dans les cellules malignes. La possibilité de transposer cette approche en clinique dépendra de la facilité avec laquelle la latence peut être rompue dans

les tumeurs des patients, ce qui reste à explorer [125]. D'autres groupes développent des méthodes de thérapie génique basées sur l'utilisation d'adénovirus recombinants à réplication conditionnelle. Ces adénovirus ont été redessinés pour se reproduire exclusivement dans les cellules exprimant la protéine EBNA1. De plus, ces vecteurs sont "armés" de gènes pour des protéines pro-apoptotiques telles que le ligand Fas ou la protéine M.

L'injection intratumorale de ces vecteurs dans des carcinomes nasopharyngés enografiés, associée à une irradiation externe, a permis une régression macroscopiquement complète mais temporaire de ces tumeurs [126]. Des approches de la vaccination antitumorale ciblant les protéines EBV sont étudiées à la fois expérimentalement et dans le cadre d'essais de phase I et de phase II. Les protéines cibles sont le plus souvent PML1 et PML2. Les premiers essais publiés étaient basés sur l'utilisation de cellules dendritiques autologues pulsées par des peptides représentatifs de PML2. Certaines réponses tumorales partielles ont été notées dans les essais de phase I [127].

Enfin, il convient de mentionner une approche quelque peu atypique, basée sur l'utilisation de nucléosides phosphorés, molécules conçues pour inhiber les ADN polymérases virales. Certains de ces agents, comme le cidofovir, ont une activité antitumorale sur des lignées xénogreffées de carcinome nasopharyngé, en dépit de l'absence d'expression de l'EBV polymérase [92].

Dans certains cas, le cidofovir peut provoquer un effet synergique de celui de l'irradiation [128].

Conclusion

Le cancer du cavum chez le sujet jeune est une affection fréquente et demeure un sérieux problème de santé publique dans de nombreux pays et plus spécifiquement au Maroc, cette affection est particulière. En effet, hormis les différentes caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives, qui la distinguent de la population adulte, le terrain psychologique de cette tranche d'âge est très fragile. D'où le grand intérêt d'une prise en charge psychothérapeutique et psychiatrique tout au long du processus thérapeutique. C'est un aspect que nous regrettons d'avoir négligé dans le traitement de nos patients.

Sa gravité est due à un diagnostic souvent tardif et à la fréquence des rechutes métastatiques qui constituent la principale cause de décès chez le sujet jeune atteint du cancer du nasopharynx.

Le progrès des nouvelles techniques d'irradiation constitue une évolution remarquable dans le traitement du cancer du cavum, en particulier dans la population jeune où le risque de complications tardives peut être plus élevé que chez les adultes.

RÉSUMÉ

Résumé

Introduction:

Les tumeurs malignes du nasopharynx représentent une entité distincte des autres tumeurs des voies aérodigestives supérieures et sont surtout représentées par le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT). Le but de notre travail est d'analyser l'aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif ainsi la prise en charge des cancers du cavum chez les patients de moins de 20 ans.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 20 patients diagnostiqués porteurs d'un UCNT du cavum entre janvier 2018 et décembre 2020 et traités à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Résultats :

L'âge de nos patients varie entre 12 ans et 18 ans, avec une moyenne d'âge de 15 ans, le sex-ratio était de 2,33. Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par les adénopathies cervicales (100%). 2 patients étaient perdus de vue avant de démarrer le traitement basé sur la chimiothérapie néoadjuvante réalisée chez tous les patients ainsi que sur la radio-chimiothérapie concomitante. L'évolution a été marquée par un bon contrôle locorégional (44,44%) et 2 cas de décès toxique (11,11%) et des cas de rechutes (44,44%).

Conclusion :

L'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer par un diagnostic précoce. Les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront faire la technique de référence pour la prise en charge de tous nos malades.

Abstract

Introduction:

Malignant tumors of the nasopharynx represent a distinct entity from other tumors of the upper aerodigestive tract and are mainly represented by undifferentiated carcinoma of the nasopharynx (UCNT). The aim of our work is to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects as well as the management of cavum cancers in patients under 20 years old.

Materials and methods:

This is a retrospective study of 20 patients diagnosed with UCNT of the cavum between January 2018 and December 2020 and treated at Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Results:

The age of our patients varies between 12 and 18 years, with an average age of 15 years, the sex ratio was 2.33. The diagnosis was often late with a revealing symptomatology dominated by cervical adenopathy (100%). 2 patients were lost to follow-up before starting the treatment based on neoadjuvant chemotherapy performed in all patients as well as on concomitant radio-chemotherapy. The evolution was marked by good locoregional control (44.44%) and 2 cases of toxic death (11.11%) and relapses (44.44%).

Conclusion:

The improvement of the prognosis of this cancer must go through an early diagnosis. The recent progress of conformal radiotherapy by intensity modulation, will have to make the technique of reference for the management of all our patients.

ملخص

مقدمة:

تمثل الأورام الخبيثة في البلعوم الأنفي كيانًا متميزًا عن الأورام الأخرى في الجهاز الهضمي العلوي ويتم تمثيلها بشكل أساسي بسرطان غير متميز في البلعوم الأنفي. الهدف من عملنا هو تحليل الجوانب الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية بالإضافة إلى إدارة سرطان الجوف في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 20 عامًا.

المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي أجريت على 20 مريضًا تم تشخيص إصابتهم بـ UCNT في التجويف بين يناير 2018 وديسمبر 2020 وتم علاجهم في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

نتائج:

تراوحت اعمار مرضانا من 12 الى 18، بمتوسط اعمار 15، ونسبة الجنس كانت 2.33. غالبًا ما يتأخر التشخيص مع الكشف عن الأعراض التي يغلب عليها اعتلال العقد اللمفية الرقبية (100%). فقد مريضان للمتابعة قبل بدء العلاج بناءً على العلاج الكيميائي المساعد الجديد الذي تم إجراؤه في جميع المرضى بالإضافة إلى العلاج الكيميائي الإشعاعي المصاحب. تميزت الدورة بالتحكم الموضعي الجيد (44.44%) وحالتين من الموت السمي (11.11%) وحالات الانتكاس (44.44%).

استنتاج:

ينطلب تحسين تشخيص هذا السرطان التشخيص المبكر. يجب أن يصبح التقدم الذي تم إحرازه مؤخرًا في العلاج الإشعاعي بتعديل شدة التوافق أسلوبًا معياريًا لرعاية مرضانا.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ellouz R, Cammoun M, Zaouche A, Ben Attia R. Cancers of the rhinopharynx in Tunisia. Epidemiological and anatomoclinical aspects. Bull Cancer 1975 ; 62 : 295–306.
2. Sahraoui S, Acharki A, Benider N, Bouras N, Kahlain A. Nasopharyngeal carcinoma in children under 15–years of age: a retrospective review of 65 patients. Ann Oncol 1999 ; 10 : 1499–1502.
3. Polychronopoulou S, Kostarudou S, Panagiotou JP, Stefanaki K, Papadakis V, Florentin L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution's experience with treatment modalities during the last 15–years. Pediatr Hematol Oncol 2004 ; 21 : 393–402.
4. Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, Ghosh S, Bhalla V, Banavali S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years experience at the TATA Memorial Hospital, Mumbai. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 58 : 189–95.
5. Richey LM, Olshan AF, George J, Shores CG, Zanatian AM, Cannon T, et al. Incidence and survival rates for young blacks with nasopharyngeal carcinoma in the United States. Arch Otolaryngology Head Neck Surg 2006 ; 132 : 1035–40
6. Fandi A, Alturn M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994

;81 :571–586.

7. El Gueddari B. et Chaouki N.

Épidémiologie descriptive du cancer au Maroc à travers l'activité de l'Institut National d'Oncologie.

Bull cancer Paris 1991 ;78 :603–609

8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin.

Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan.

Int J Cancer. 2015 1;136(5):359–86.

9. Geddes M., Balzi D., Buiatti E. Nasopharynx cancer in Italian migrants.

Cancer causes control 1993 ; 4 (2): 111–116..

10. Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM et Moulin G. Nasopharyngeal carcinoma.

[J Radiol.](#) 2008 ;89(7):956–67.

11. botma m, kishore a, kubba h, geddes n. The role of fiberoptic laryngoscopy in infants and children. Int J Pediatr Otorhinolayngol 2000;55:17–20.

12. Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology totreatment. Lancet Oncol 2003 ; 4 : 13–21.

13. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Head and neck tumours. Lyon IARC press. 2005 : 81–106.

14. Busson P, Ooka T, Corbex M
Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr: De l'épidémiologie à la thérapeutique et au dépistage.
Médecine sciences 2004; 20(4):453-457.
15. Odile C, Lefèvre M.
Undifferentiated malignant round cell tumors of the sinonasal tract and nasopharynx. j.annpat.2009 29(4)296-312.
16. Chou J, Lin YC, Kim J, et al.
Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. Head Neck 2008 ; 30 : 946-63.
17. Sham J.S.T, Cheung Y.K, Chan F.L, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases. Br. J. Radiol 1990;202-205.
18. 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.
19. Jmal A, Boussen H, Ghanem A, Abaza H, Gara S, Douik H, et al.
Le carcinome nasopharyngé chez l'enfant tunisien, étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique: à propos de 48 cas.

Bull Cancer 2005; 92:977–81.

20. ouria K, Kheira L, Fathi A.

Prise en charge du cancer du cavum :à propos de 1520 cas traités à Oran,Algérie J canrad 2011; 15(6):593–593.

21. Sahli B, Bali MS, Meziane A, Merikhi T, Djemaa A.

Le cancer indifférencié du cavum chez l'enfant et l'adolescent de l'Est algérien, à propos 284 cas traités au centre hospitalier universitaire Benbadis de Costantine.

Canrad 2009; 13(6):657–658.

22. Chang ET, Adami H O . The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1765–1777

23. Kaatsch P , Spix C . German Childhood Cancer Registry – Report 2013/14(1980–2013). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University

24. Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz 2014

25. Martin D, Shah K.J.

Carcinoma of the nasopharynx in young patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 1994 ;28 : 991–999.

26. 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.

27. Fernandez CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera RA. Nasopharyngeal carcinoma in children.

Bull cancer 1976;37:2787–2791.

28. Deutsch M, Mercardo R, Parsons A. Cancer of the nasopharynx in children.

Cancer 1978;41:1128–33.

29. Singh W.

Nasopharynx carcinoma in Caucasian children, a 25 years study. The journal of laryngology and otology 1987;101:1248–1253.

30. Zrafi WS, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2017),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2017.03.002>

31. Z. Yan et al. / International Journal of Pediatric

Otorhinolaryngology 77 (2013) 1454–1460

32. Michela Casanova, MD1; Gianni Bisogno, MD A Prospective Protocol for Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents The Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) Project (2011)

33. Amoor A ,baali M, cherkaoui et Hubert A.

Facteurs alimentaires et environnementaux de risqué du cancer du

rhinopharynx au Maroc et leur Répartition géographique.

Bulletins et mémoires société d'Anthropologie de Paris 2005; 17:1-2.

34. Mouden K. UCNT chez l'enfant : Expérience du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de rabat. Thèse n° :193, année 2012.Rabat.
35. Rachidi.S. UCNT du cavum (à propos de 121 cas). Thèse N °:167, année 2016.Fès.
36. Rodriguez S, Khabir A, Keryer C, Perrot C, Drira M, Ghorbel A, et al. Conventional and array-based comparative genomic hybridization analysis of nasopharyngeal carcinomas from Mediterranean area. Cancer Genet Cytogenet 2005; 157 : 140-7.
37. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancer du nasopharynx. EMC Otorhinolaryngol 2007; 10: 20-590-A-10.
38. Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Rosé M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein I abundance correlates with patient age but not with metastatic behaviour in North African nasopharyngeal carcinomas. Virol J 2005 ; 2 : 39.
39. Charfi S, Khabir A, Ayadi L, Mseddi M, Makni H, Ghorbel A, et al. Expression de c-kit dans les carcinomes nasopharyngés nordafricains, corrélation avec l'âge et LMP1. Cancer Radiother 2007 ; 11 : 247-51.

40. Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Drira MM, Laplanche A, et al. Similar Bcl-X but différent Bcl-2 levels in the two groups of north africain nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Detec Prev* 2003 ; 27 : 250-5
41. Fendri A, Khabir A, Hadhri-guiga B, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, et al. Overexpression of COX-2 and LMP1 are correlated with lymph node in Tunisian NPC patients. *Oral Oncol* 2008 : 710- 5 Epub 2007 Dec 3.
42. Khabir A, Sellami A, Sakka M, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, et al. Contrasted frequencies of p53 accumulation in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6 : 3932-6.
43. Hadhri-Guiga B, Toumi N, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, et al. Proline homozygosity in codon 72 of TP53 is a factor of susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007 ; 178 : 89-93
44. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 1765-77.
45. 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.

46. Xie S-H, Yu IT-S, Tse LA, et al. Tobacco smoking, family history, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-referent study in Hong Kong Chinese. *Cancer Causes Control* 2015;26(6):913-21
47. 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.
48. Alj S, Ouazzani H, Tahiri M, Nejmi S, Noir le, Desgrange. Les cancers du cavums au Maroc. *Rev laryngol* 1980 ;101 :487-90.
49. Raab-Traub N. Epstein-barr virus in the pathogenesis of NP. *Semin.Cancer Biol* 2002;12:431-441
50. 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.
51. Tsao SW , Tsang CM , To KF et al. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015; 235: 323-333
52. Lo AK , Dawson CW , Jin DY et al. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2012; 227: 392-403
53. Tsai MH, Raykova A, Klinke O et a l. Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein-Barr virus strain found in carcinomas. *Cell Reports* 2013; 5: 458-470

54. Orbach D, Brisse H, Helfre S, 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
55. Boussem H, Bouaouina N, Mokni–Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L. Les carcinomes du nasopharynx:données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004;11:15–22.
56. 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.
57. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103:22– 31.
58. Jereczek–Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy–induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003 ; 29 : 417–30
59. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. *Oral Oncol* 2004 ; 40(9) : 879–89
60. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP. *Radiology* 1997 ;202:463–470.
61. 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.

62. Beggui N.

Imagerie du cancer du cavum. Thèse Fès, année 2015. Fès.

63. Bouhris J, Schwaab G.

Cancer du nasopharynx (cavum).

Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Oto–rhino–laryngologie 1999 ;20–590–A–10,14p.

64. 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.

65. 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.

66. Hendaoui L , Askri A ,Charada L,Saadi AA et al. Imagerie des

Cancers du Nasopharynx.

EMC Radiologie et imagerie medicale 2010; 650:1–16.

67. Arvind Chopra,Molecular Imaging and Contrast Agent Database

(MICAD), National Center for Biotechnology Information (US), Janvier 2004.

68. La SFMN – Informations Scintigraphie Osseuse (www.sfrmn.org)
69. 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
70. Buehrlen M , Zwaan C , Granzen B et al. Multimodal Treatment, Including Interferon Beta, of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Young Adults. Cancer 2012; 118: 4892–4900
71. cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM, et al. Cancer du nasopharynx. J Radiol 2008 ;89 : 956–67.
72. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994;21:382–397.
73. 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.
74. 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.

75. 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.

76. Mertens R, Granzen B, Lassay L et al. Treatment of

nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Definitive results of a multicenter study (NPC–91–GPOH). Cancer 2005; 104:

1083–1089

77. Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, Goh BC, Cooper JS.

Adjuvant fractionated high–dose–rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma.

Head Neck 2004; 26:389–95.

78. Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitovic E, Krajina Z, Eschwege F.

Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. Int J Radiat Oncol Bioi Phys 1995; 32:859–77.

79. 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.

80. Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for

nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong

experience . Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ; 61 : 1107–16.

81. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP.

Radiology 1997;202:463–470

82. Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, et al.

Final report of a randomized trial on altered–fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:1311–22.

83. Zubizarita PA, 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.

84. Yeh Sa, Tang Y, Lui Cc, Huang Ey.

Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:672–9.

85. Lee AW, Lau WH, Tung SY, Chua DT, Chappell R, Xu L, et al.

Prospective randomized study on therapeutic gain achieved by addition of chemotherapy for T1–4N2 nasopharyngeal carcinoma :NPC–9901 trial by the Hong kong Nasopharyngeal Cancer Study

Group. J Clin Oncol 2005; 23:6966–75.

86. 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.
87. Berges O. Tomothérapie des cancers ORL : évaluation prospective scintigraphie de la préservation des glandes salivaires.
Thèse de médecine. université Paris, Descartes, Paris V, année 2010.
88. Gras L. Tomothérapie pour les cancers de la tête et du cou : étude rétrospective multicentrique.
Thèse de médecine université de Lille II, année 2010.
89. Hsieh CH, Hou ML, Chiang MH et al.
Head and neck irradiation modulates pharmacokinetics of 5-fluorouracil and cisplatin. *J Transl Med* (2013).
90. Leseur J, Carrie C, Le Prise E, et al . Intensity-modulated radiotherapy for cancers in childhood. *Cancer Radiother* 2009 ; 13 : 536–42.
91. 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.
92. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving

cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2191-200.

93. Thariat J, Guevara N, Marcy PY, Bensadoun RJ, Bardet E, Giraud P. Conservation of salivary function and new external head and neck radiation techniques. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010 ; 127 : 197-203.
94. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol* 2012 ; 103 : 57-62.
95. Thariat J, de Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Marcy PY, Guevara N, et al. Teeth and irradiation: dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 137-44.
96. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 ; 88(3) : 365-73.
97. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship

- with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008 ; 30(5) : 622-30.
98. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62(6) : 400-22.
99. Bhrany AD, Izzard M, Wood AJ, Futran ND. Coronoidectomy for the treatment of trismus in head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007 ; 117(11) : 1952-6.
100. Hartl DM, Cohen M, Julieron M, Marandas P, Janot F, Bourhis J. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 138(4) : 459-63.
101. Hancock SL, Mc Dougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1165- 70.
102. HO JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 ;4 :183-188.
103. Clark JR, Norris CM, Dreyfuss AI, Fallon BG, Balogh K, Anderson RF. Nasopharyngeal carcinoma: the Dana-Farber Cancer Institute experience with 24 patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987 ; 96:608-14.

104. Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, Gasmi J, Cortes–Funes H, Houssem H. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy.
J Natl Cancer Inst 1990 ; 82:616–20.
105. Azli N, Armand JP, Rahal M, Wibault P, Boussen H, Eschwege F, et al.
Alternating chemo–radiotherapy with cisplatin and 5–fluorouracil plus bléomycine by continuous infusion for locally advanced undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type. Eur J Cancer 1992; 28:1792–7.
106. 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.
107. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, et al. Long–term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 48 : 1323–30.
108. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: Retrospective review of 50 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 35 : 485–92.
109. Serin M, Erkal HS , Elhan AH et al. Nasopharyngeal carcinoma in

childhood and adolescence. Med Pediatr Oncol 1998; 31: 498–505

110. Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, El May et al.

Rétrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988.

Proceedings ASCO 1996; 15:197.

111. [Kwong D](#), [Jonathan ST](#), [Gordon KH](#).

Concurrent and Adjuvant Chemotherapy for Nasopharyngeal

Carcinoma: A Factorial Study. head and neck cancer 2004; 05:10–173.

112. Zaghloul MS, Dahaba NM, Wahab AA, et al.

Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: successful role of retrieval therapy.

Tumori 1993 ; 79:123–127.

113. Chan AT, Teo PM, Leung TW, Johnson PJ.

The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 82:1003–1012.

114. Faivre S, Janot F, Armand J.P.

Optimal management of nasopharyngeal carcinoma. Curr Opin Oncol 2004; 16:231–235.

115. 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.
116. 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.
117. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994 ;21:382–397.
118. Wolff HA , Rödel RM , Gunawan B et al. Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long–term follow–up with special reference to adjuvant interferon–beta in undifferentiated carcinomas. Cancer Res Clin Oncol 2010; 136: 89–97
119. Fee W, Robertson J.B, Goffinet D.R. Long–terme survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal failure. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991 ;117:1233–1236.
120. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines Version 1.2022. Cancer of the Nasopharynx.
121. Dean Martin WM, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 ; 28:991–999
122. Haldun S , Erkal.
Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and

treatment characteristics determining outcome.

Radiotherapy and Oncology 2001; 61:247–256.

123. Mu Tai, Liu.

Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2003; 33(10)501–508.

124. Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie /2013. pp: 250–253

125. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebueno NC, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non–target structures during intensity–modulated radiation therapy for head and neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 72 : 747–55.

126. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation–induced oral mucositis among patients with head–and–neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 68 : 1110–20.

127. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy–induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004 ; 100 : 2026–46.

128. Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head–and–neck

cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys
2012 ; 82 : 1454-62.