



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 167/16

UCNT DU CAVUM (à propos de 121 cas) et revue de la littérature

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2016

PAR

Mme. SARA RACHIDI

Née le 13 Mai 1990 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

UCNT du cavum - Chimiothérapie - Radiothérapie - Toxicité - Pronostic

JURY

M. OUDIDI ABDELLATIF.....	PRESIDENT
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Radiologie	
M. BENMANSOUR NAJIB.....	
Professeur agrégé de Oto-Rhino-Laryngologie	

PLAN

A- INTRODUCTION	7
B-RAPPELS	8
I. Anatomie	8
II. Anatomopathologie.....	21
III. Modalités d’extension	23
C-MATERIEL&METHODES	25
I. Cadre et période de l’étude	25
II. Critères d’inclusion	25
III. Critères d’exclusion	25
IV. Variables étudiées.....	25
V. analyse statistique	26
VI. Fiche d’exploitation.....	27
D-RESULTATS.....	30
I. Difficultés et limites de l’étude	30
II. Caractéristiques épidémiologiques	30
III. Circonstances de découverte	32
IV : Caractéristiques cliniques.....	33
V. Etude anatomopathologique.....	38
VI. Bilan radiologique	39
VII. Bilan biologique	46
VIII. Prise en charge thérapeutique	47
IX. Evolution et complications.....	52
X.la survie.....	54
E-DISCUSSION	55
I. Epidémiologie	56
1. Répartition dans le monde	56

2. Répartition par sexe et par âge	57
II. Etiopathogénie	58
1. Facteur génétique	58
2. Facteurs environnementaux.....	59
3. Facteur viral	60
III. Diagnostic.....	64
1-Diagnostic positif	64
2-Diagnostics différentiels	74
IV. Bilan d'extension et pré thérapeutique	75
1. Bilan général du cancer	75
2. Bilan de l'hôte	77
3. Soins pré thérapeutiques	77
V. Classification clinique	78
VI. Facteurs pronostiques	80
VII. Traitement	83
1. But:	83
2. Moyens	83
3. Indications	96
4. Evolution post thérapeutique	97
5. Prise en charge et accompagnement psychologique.....	98
VIII. Perspectives d'avenir	99
VIII. Surveillance.....	101
F-CONCLUSION	102
G-RESUME	103
BIBLIOGRAPHIE.....	106

Liste des Abréviations

A+C	: Doxorubicine et Cisplatine .
AC	: Aucun changement
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ASCO	: american society of clinical oncology
BEC	: bléomycine, epirbucine et cisplatine
C-	: sans contraste
C+	: avec contraste
CD	: Cluster of Différenciation
CHU	: centre hospitalier universitaire
CTV	: volume tumoral anatomoclinique
EA	: Early Antigen
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: virus d'Epstein-Barr
F	: féminin
FEV	: forced expiratory volume
FU	: fluorouracil
GTV	: Gross Tumor Volume
Gy	: gray
Hb	: Habitant
HLA	: antigène leucocytaire humain
I	: nerf olfactif
IARC	: international agency for research on cancer

Ig	: Immunoglobulines
II	: nerf optique
III	: nerf occulo-moteur
IMRT	: Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: nerf trochléaire
IX	: nerf glosso-pharyngien
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EB
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EB
L'UCNT	: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
M	: masculin
Mev	: Méga électron volt
MV	: Méga volt
NFS	: numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: otorhinolaryngologie
PDV	: perdu de vu
PM	: Progression de la maladie
PTV	: Le volume cible prévisionnel
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
RT	: radiothérapie
TA	: thoraco-abdominal
TDM	: tomodensitométrie
TEP	: Positron émission tomographie

TNM	: tumor node metastasis
UICC	: union internationale contre le cancer
USA	: United States of America
V	: nerf trijumeau
V1	: nerf ophtalmique
V2	: nerf maxillaire
V3	: nerf mandibulaire
VI	: nerf abducens
VII	: nerf facial
VIII	: nerf vestibulo-cochléaire
X	: nerf vague
XI	: nerf accessoire
XII	: nerf hypoglosse

A-Introduction :

L'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal) représente la forme histologique la plus fréquente des cancers du cavum aux pays du maghreb, il diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie indifférenciée caractéristique, son épidémiologie sans rapport avec l'alcool et le tabac et sa relation constante avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Les pays maghrébins sont endémique de cette pathologie, et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux (EBV) et environnementaux.

Ce cancer donne souvent des métastases ganglionnaires, et surtout viscérales, ce qui explique une partie des échecs thérapeutiques malgré une radiosensibilité marquée permettant d'obtenir un taux de contrôle locorégional de la maladie relativement élevé.

La radiothérapie reste le principal traitement des UCNT, et les progrès récents permettent maintenant d'envisager une meilleure probabilité de contrôle tumoral tout en limitant la morbidité (radiothérapie de conformation et modulation d'intensité). Parmi les patients présentant une maladie localement évoluée, la chimiothérapie néo adjuvante ou concomitante à la radiothérapie a permis d'augmenter la survie sans récurrence dans plusieurs essais randomisés récents.

La question principale à l'origine de cette étude est de dégager le risque élevé de l'UCNT dans la wilaya de Fès, d'étudier les différentes caractéristiques de cette affection et de mettre le point sur les actualités thérapeutiques.

B-rappels :

1-anatomie :1 ,2,3,4

1. Situation topographique et rapports : (image 1 et 2)

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



Image1 : coupe anatomique sagittale de la face montrant les rapports du cavum (4)

1-sphénoïde

2-sinus maxillaire

3-cornet inférieur

4-orifice tubaire

5-cavum

1.1. Parois latérales

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

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

1.2. La paroi antérieure

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

1.3. La paroi inférieure

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, presque verticale au repos, qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais, l'ostium intra-pharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

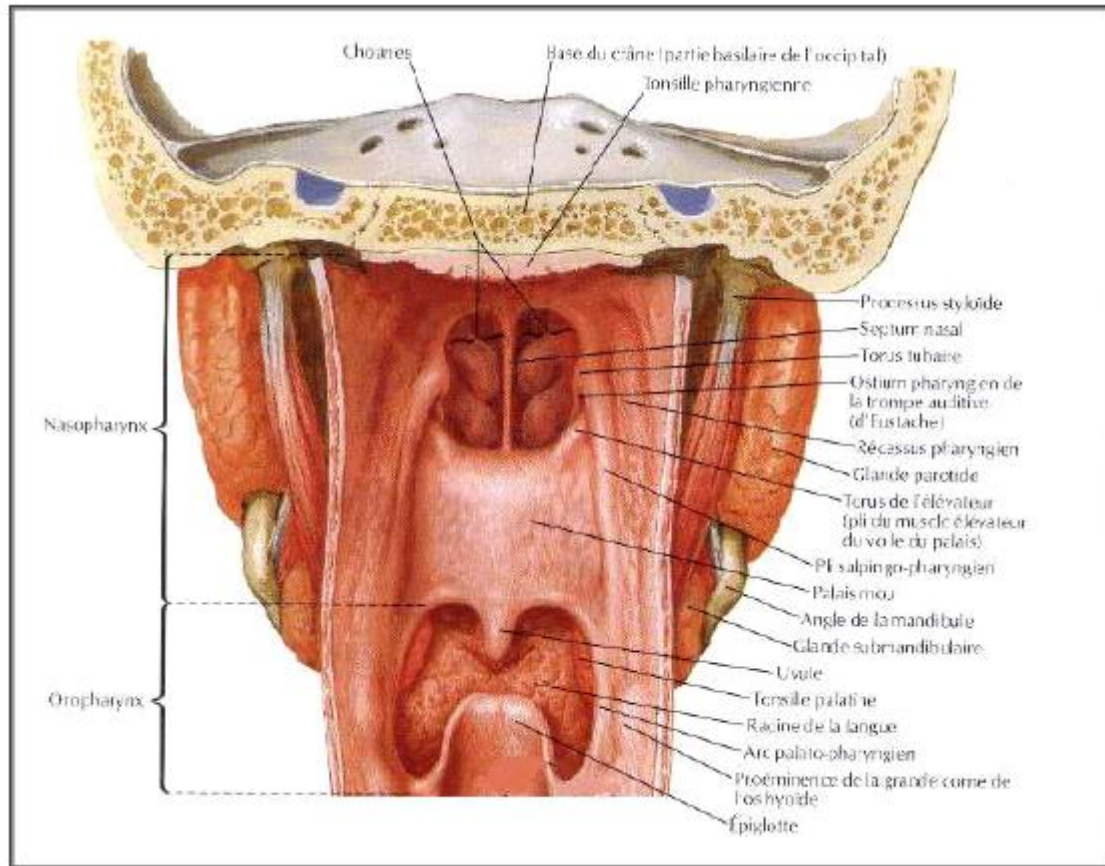


Image 2 : vue postérieure du nasopharynx (3)

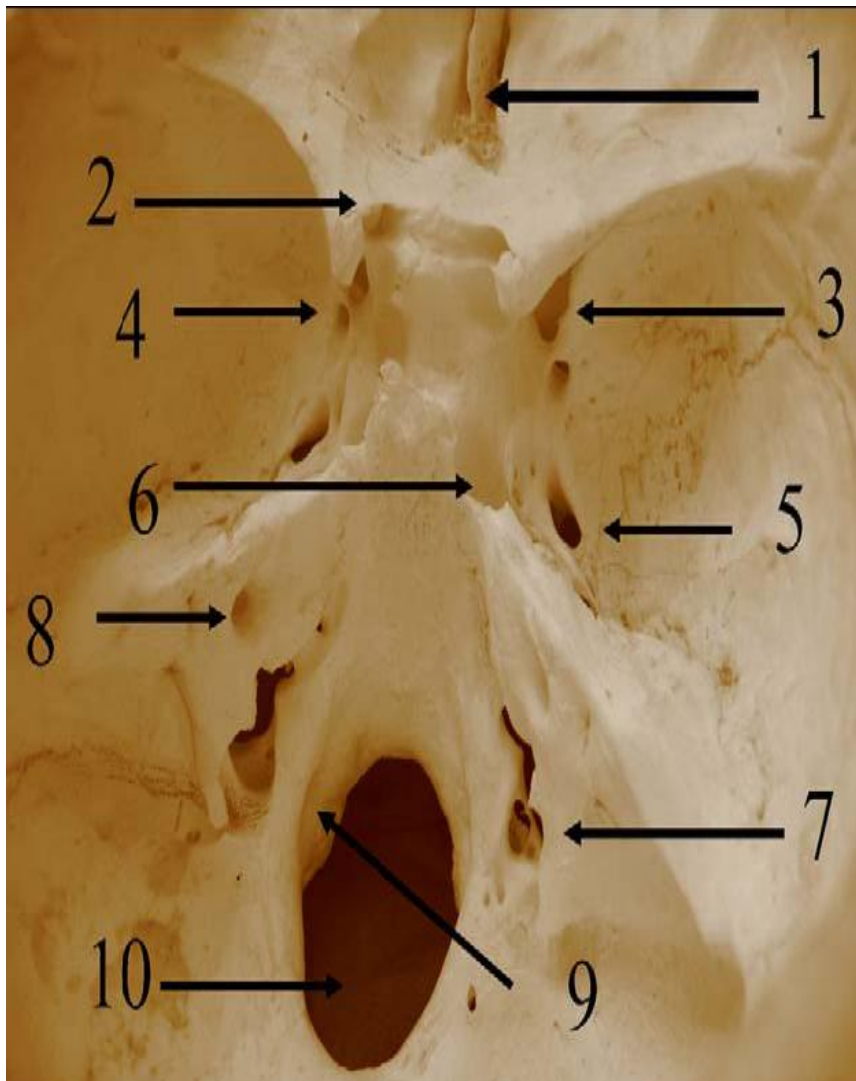
1.4. La paroi postéro supérieure

Elle répond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur. La partie supérieure ou toit du cavum répond au dessus au plancher du sinus sphénoïdal, il est incliné en bas et en arrière (image 3 et 4). La paroi postérieure repose sur l'aponévrose pré vertébrale et les deux premières vertèbres cervicales, elle se continue avec la paroi supérieure en décrivant une courbe concave en avant plus ou moins cintrée.

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

1.5.La paroi postérieure

Sur la ligne médiane, elle est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngien et par la membrane atlanto—occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngo—basilaire. Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des récessus pharyngiens (ou fossette de Rosenmüller).



1.Lame criblée et hmbida

2.Canal optique : II.

3. Fissure orbitaire supérieure : III, IV, N. frontal, nasal

4. Foramen rond : V2.

5. Foramen ovale : V3.

6. Foramen lacerum: carotide interne.

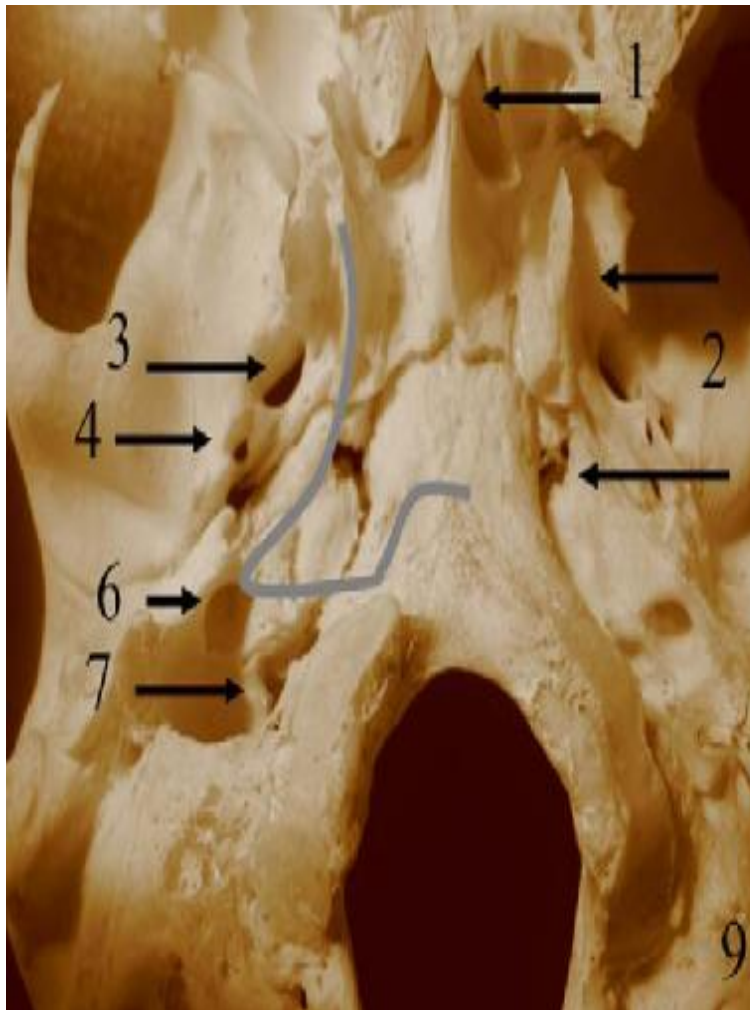
7. Foramen jugulaire : IX, X, XI.

8. Méat acoustique interne : VI, VIII.

9. Foramen hypoglosse : XII.

10. Foramen magnum: XI, racines spinales

Image 3 : Vue endocrânienne de la base du crâne. (14)



- 1 choanæ
2. Fosse ptérygoïde.
3. Foramæn ovale : V3.
4. Foramæn épi neux.
5. Foramæn Lacerum
6. Canal carot i di en. 7. Foramæn jugulai re.
8. Apophyse st yloi de réséquée.
9. Foramæn st ylomast oï di en : VI I.

L'insertion basi crâni enne
du Fasci a pharyngobasi lai re
représent é en gris.

Image 4 : Vue Exocrânienne de la base du crâne.(14)

1 .6.Rapports anatomiques du nasopharynx

Le nasopharynx répond au corps du sphénoïde et au sinus sphénoïdal en haut ; en arrière, à la fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus; latéralement en haut, à la trompe auditive et à l'artère carotide interne dans la loge caverneuse; en bas à l'oropharynx et surtout la loge amygdalienne; en avant aux fosses nasales, les sinus maxillaires, l'orbite et l'ethmoïde.

2. Vascularisation (image 5)

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(2).

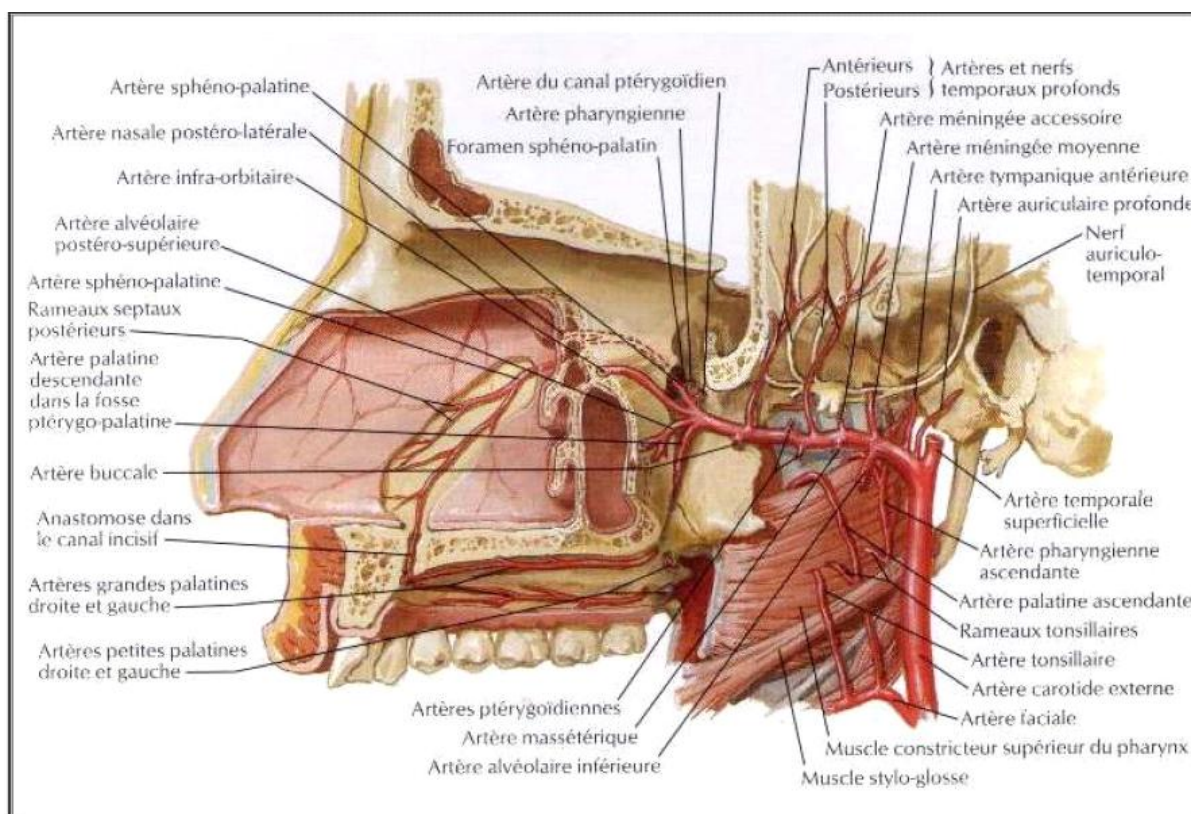


Image 5 : vascularisation du nasopharynx (3)

3. Innervation : (image 6)

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(2).

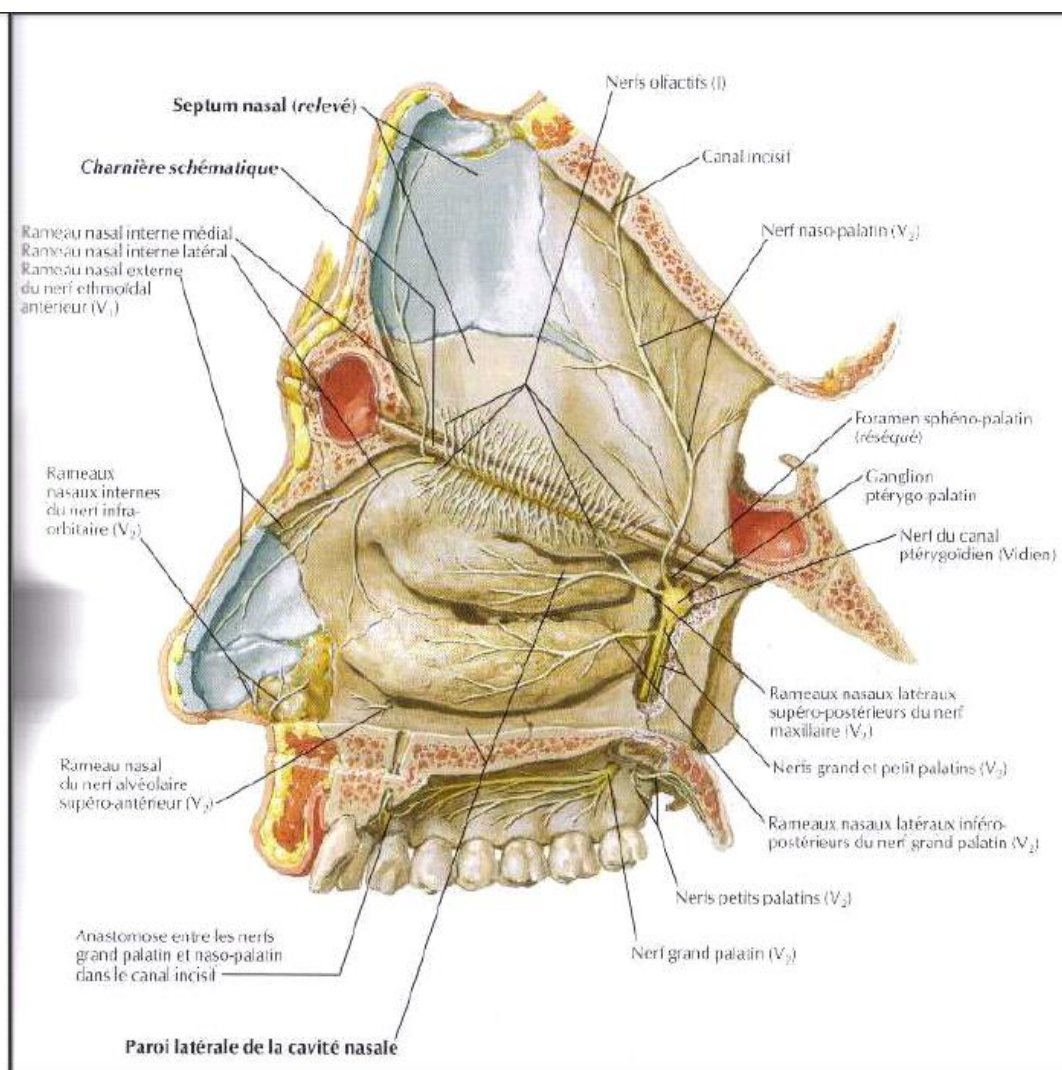


Image 6 : innervation du nasopharynx (3)

4. Drainage lymphatique (image 7 et 8)

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 (2)

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.

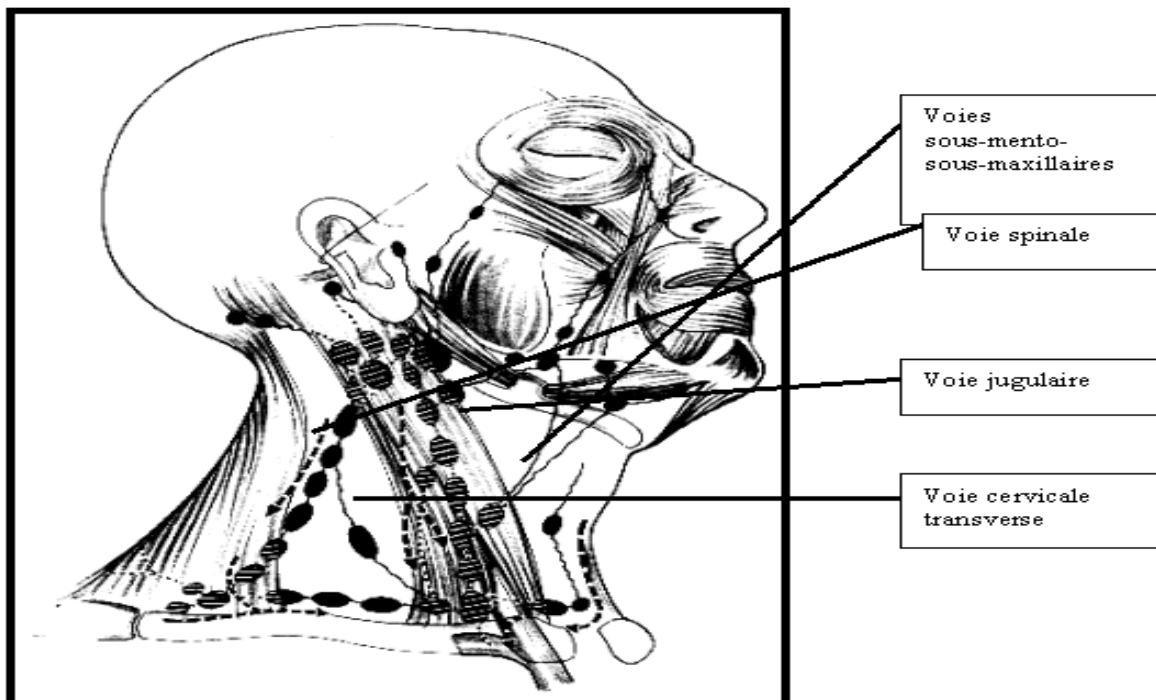
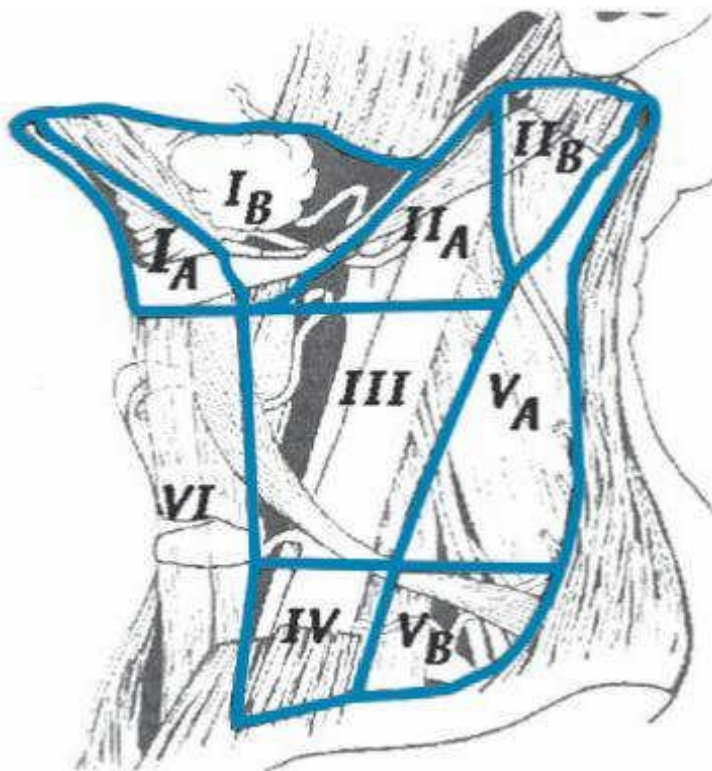


Image 7 : les voies du drainage lymphatique du cou



- IA : ganglions sous mentonniers
- IB : ganglions sous maxillaires
- IIA ganglions jugulocarotidiens supérieurs
- IIB
- III : ganglions jugulocarotidiens moyens
- IV : ganglions jugulocarotidiens inférieurs
- V : ganglions spinaux
- VI : territoire ganglionnaire antérieur

Image 8 : les niveaux ganglionnaires cervicaux (15)

5. Anatomie radiologique : (image 9 et 10)

Les progrès de l'imagerie moderne et notamment l'IRM ont permis de retrouver les schémas d'anatomie descriptive classique et de nous exposer anatomiquement la progression tumorale et son environnement. Cela réalise une véritable confirmation in vivo des coupes.

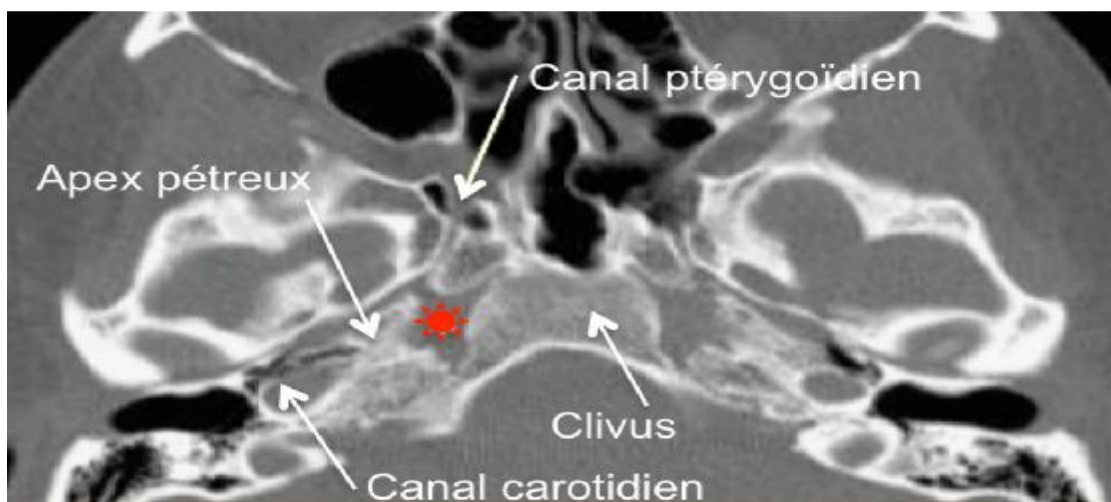
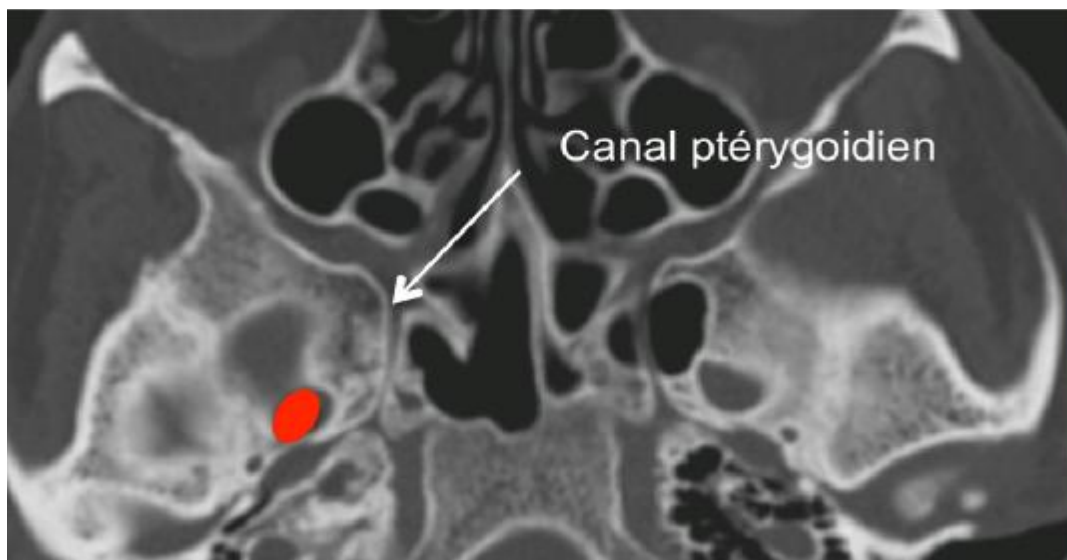
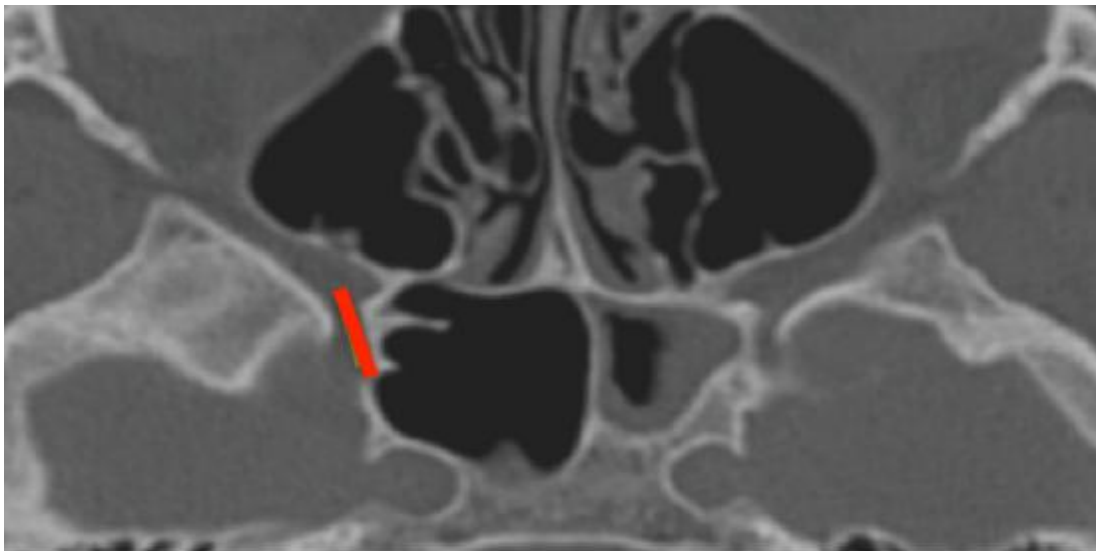


Image 9 (16) : Principaux foramen de la base du crâne sur des coupes scanographiques coronales en fenêtrage osseuse avec de haut en bas le foramen rotundum (trait rouge), le foramen ovale (figure ovale pleine rouge) et le foramen lacerum (étoile rouge).

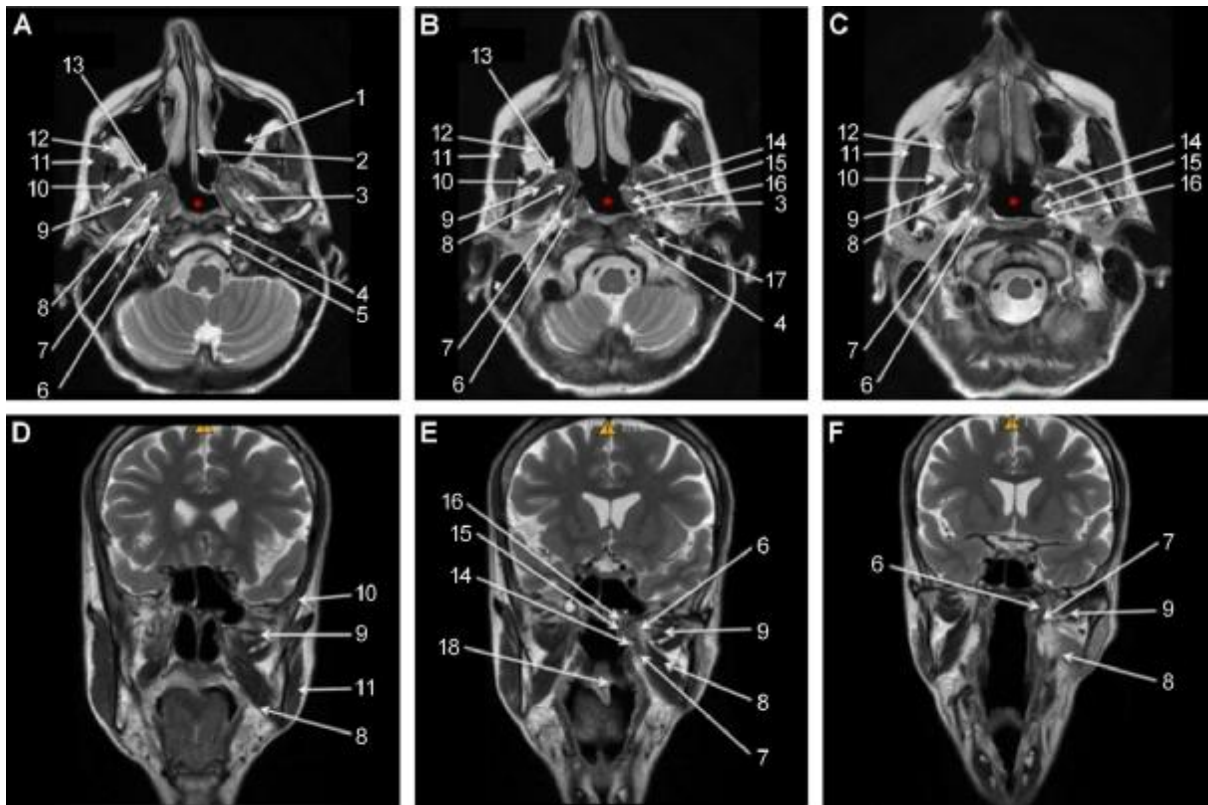


Image 10 (16) :Radioanatomie IRM. A-C. Coupes axiales pondérées en T2 de haut en bas du sinus sphénoïdal à l'oropharynx. D-F. Coupes coronales pondérées en T2 d'avant en arrière des choanes aux muscles prévertébraux ; étoile : rhinopharynx ; 1 : sinus maxillaire ; 2 : choanes ; 3 : espace parapharyngé ; 4 : muscle long de la tête ; 5 : clivus ; 6 : muscle élévateur du voile ; 7 : muscle tenseur du voile ; 8 : muscle ptérygoïdien médial ; 9 : muscle ptérygoïdien latéral ; 10 : muscle temporal ; 11 : muscle masséter ; 12 : graisse infratemporale ; 13 : fissure ptérygomaxillaire ; 14 : orifice tubaire ; 15 : torus tubaire ; 16 : fossette de Rosenmüller ; 17 : muscle droit antérieur de la tête ; 18 : voile du palais

6. Anatomie endoscopique :(image 11,12 et 13)

L'examen endoscopique des fosses nasales est un geste de consultation quotidienne, le fibroscope est introduit sans anesthésie dans la fosse nasale du patient, on peut voir durant cet examen dans la partie basse de la fosse nasale à droite le septum puis nous longeons le bord inférieur du cornet inférieur d'avant en arrière pour arriver au nasopharynx où siège l'orifice de la trompe d'Eustache.



Image 11 : endoscopie nasale montrant les rapports antérieurs du cavum



Image 12 : paroi antérieure du cavum



Image 13 : progression de l'endoscope jusqu'au nasopharynx

II. Anatomopathologie (image 14)

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 une population lymphoïde abondante.

L'UCNT du cavum naît le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, il envahit la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). En macroscopie, c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcéreuse(5).

Le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) ou lymphépithéliome (type III) est lié à des facteurs génétiques et à l'infection par EBV (8, 9,10) . Ces caractères cytologiques et histologiques sont typiques des UCNT et peuvent poser le diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Des fois, des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs malignes ou lymphomes justifiant alors l'intérêt de la sérologie EBV et des techniques immunohistochimiques qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux mais surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques(8,11).

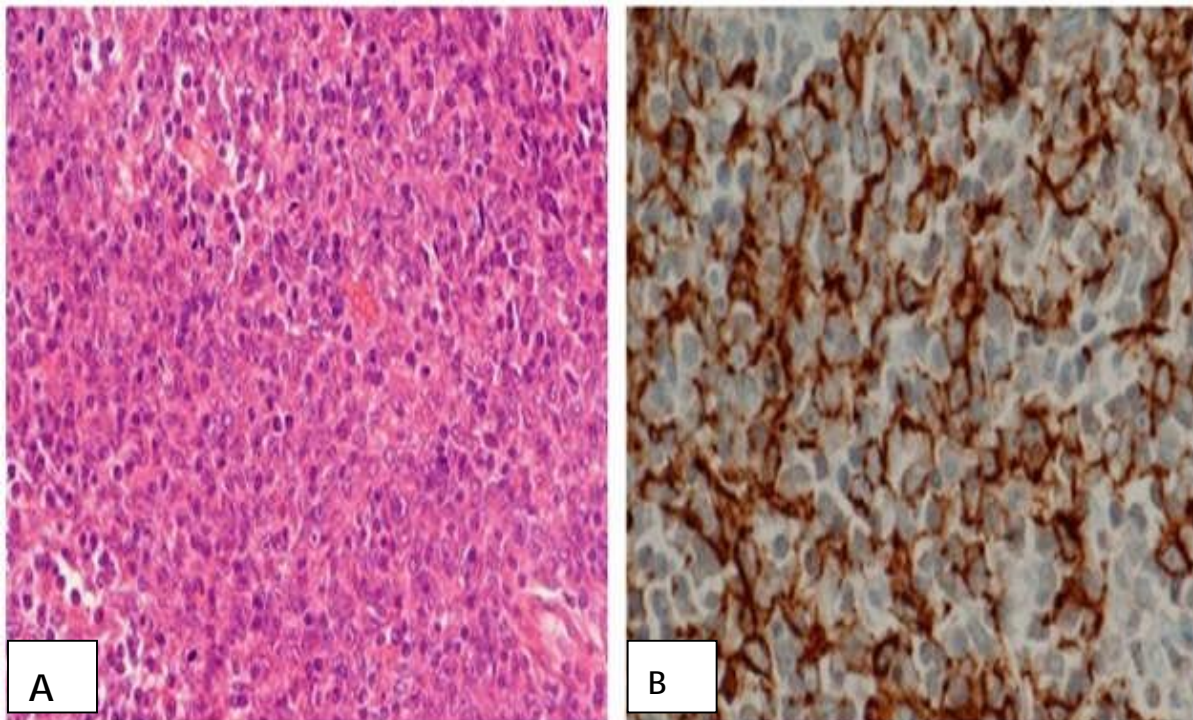


Image 14 : carcinome indifférencié du nasopharynx(UCNT). A : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux et aux limites cytoplasmiques indistinctes, d'architecture syncytiale et mêlées à de nombreux lymphocytes .B :La nature épithéliale des cellules tumorales est confirmée par la positivité des cytokératines (17)

III. Modalités d'extension (image 15 et 16)

L'UCNT naît le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intra muqueux, le long des fibres musculaires, le long des plans fibrocartilagineux, le long des gaines nerveuses et dans le périoste et la cavité médullaire (12).

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

L'extension est multidirectionnelle: en avant, elle se fait vers les fosses nasales, l'étage antérieure (apophyses ptérygoïdes, partie postérieure du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales, partie postérieure de l'orbite); latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacousie); vers l'espace para pharyngé et le muscle ptérygoïde (trismus), l'espace rétrostylien (atteinte du IX,X,XI,XII), l'espace préstylien et sous parotidien; en haut vers la base du crâne (déficit des nerfs crâniens), notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne; en bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaire et carotidien; en arrière vers l'espace rétro pharyngé, espace pré vertébral et le clivus(12).

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes pour le carcinome indifférencié (80 à 90 % cas) et souvent bilatérales. Les ganglions en arrière de l'angle de la mâchoire et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment intéressés.

L'incidence des métastases est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des VADS. La survenue des métastases viscérales sont fortement corrélées avec l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires hépatiques et ganglionnaires extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine.)(13). Dans les séries basées sur la

recherche des métastases en fonction des signes cliniques, un taux de 5 à 10% est généralement retrouvé. Ce taux peut augmenter jusqu'à 30 % chez les patients classés N3 (UICC 1997) pour lesquelles un bilan pré thérapeutique complet systématique est pratiqué, comportant un scanner thoracique, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse(13) •

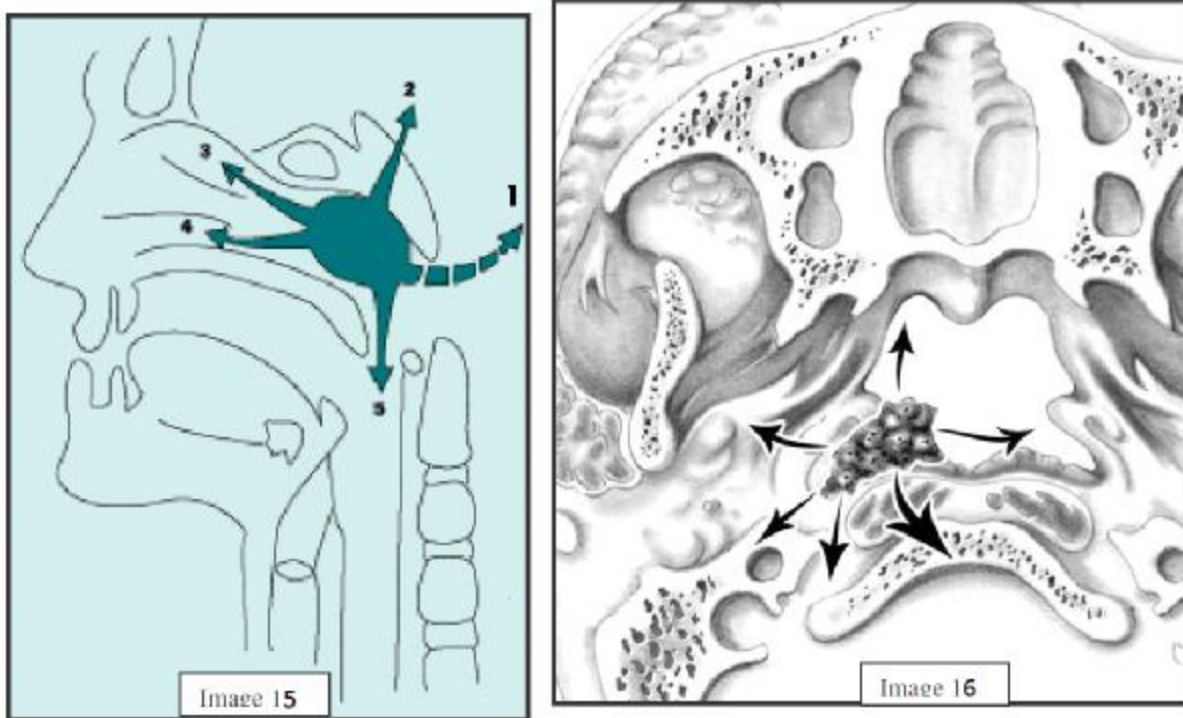


Image 15 : modalités d'extension des cancers du cavum (4)

- | | |
|----------------------|-----------------|
| 1-oreille moyenne | 4-fosse nasales |
| 2-base du crane | 5-oropharynx |
| 3-ethmoide et orbite | |

C-Matériel et méthodes

I. Cadre et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 121 cas, descriptive portant sur tous les patients admis pour prise en charge d'un UCNT du cavum diagnostiqués sur une période d'une année, allant entre février 2012 et février 2013, au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

II. Critères d'inclusion :

Sont inclus, dans notre étude, tous les patients admis au service de radiothérapie du CHU Hassan II, chez qui l'UCNT du cavum est confirmé anatomopathologiquement. Tous les âges sont présents dans l'étude

III. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus tous les autres types histologiques du cancer du cavum.

IV. Variables étudiées :

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été collectés à partir d'une exploitation par le biais d'un logiciel spécialisé "Hosix", qui utilise comme support les dossiers des patients sous la forme informatisée.

et qui comporte :

1-données sociodémographiques :

- ▼ âge
- ▼ sexe
- ▼ L'origine géographique

2-données cliniques et para cliniques :

- ✓ Renseignements cliniques : motif de consultation, signes fonctionnels, signes physiques, durée d'évolution.

Au moment du diagnostic tous les patients ont eu un examen ORL complet notamment du cavum et des aires ganglionnaires cervicales.

- ✓ Renseignements paracliniques : tous nos malades ont bénéficié d'une cavoscopie à l'optique 0° et 30° après une préparation des fosses nasales par une solution anesthésique et vasoconstrictrice, ce qui nous a permis de réaliser un prélèvement biopsique guidé pour examen anatomopathologique.

Tous nos patients ont également eu un scanner du cavum, une radiographie du thorax et échographie abdominale avec un complément de bilan d'extension à distance type TDM thoraco abdominale + /- scintigraphie osseuse en fonction du contexte clinique de chaque patient.

3- Diagnostic anatomopathologique :

La confirmation de l'UCNT du cavum se fait par une étude anatomopathologique sur biopsie du cavum ou de l'adénopathie cervicale avec étude histologique qui confirme le type histologique.

4-prise en charge thérapeutique

5-évolution et complications

v-Analyse statistique :

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme informatisée (HOSIX).

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel «SPSS».

VI-fiche d'exploitation :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaire pour mener à terme notre enquête.

fiche d'exploitation

identité			
1.N Dossier.....			
2.Sexe :	1() Masculin	2() Féminin	
3.Age(en nombre d'années) :.....			
ATCD			
Personnel :			
4. Tabac :	1() Oui	2() Non	3() Sevré
5. Alcool :	1() Oui	2() Non	3() Sevré
6. Infection ORL :	1() Oui	2() Non	
7. Autres	1() Pas d'ATCD	2() Présence d'un ATCD :.....	
Signes cliniques			
8.Date de début(en mois) :.....			
9.Adénopathies :			
1() Oui	2() Non		
3() Droite	4() Gauche	5() Bilatérales	
6() < 3cm	7() 3-6 cm	8() > 6cm	9() Fistulisée
10() Spinale	11() Jugulocarotidienne	12() Sus claviculaire	
10. Sx rhinologiques :	1() Obstruction nasale	2() Epistaxis	3() Hyposomnie
4() Rhinorrhée	5() Sans		
11.Sx otologiques :			
1 () Otorrhée	2() Acouphènes	3() Hypoacousie	4() Sans
12.Sx neurologiques :			
1() Céphalées	2() Douleur faciale	3() Trismus	
4() Dysphonie	5() Trouble de déglutition	6() Sans	
Biopsie			
Biopsie du cavum :	1() faite	2() non faite	
Biopsie ganglionnaire :	1() faite	2() non faite	

Examens para cliniques				
TDM du cavum faite pour tous les malades				
13. Rx pulmonaire :				
1() Normale	2() Métastase	3() Autre		
14. Echographie abdominale :				
1() Normale	2() Métastase	3() Autre		
15. scintigraphie osseuse :				
1() Normale	2() Métastase	3() Non faite		
16. TDM thoraco-abdominale : 1() faite 2() non faite				
17. IRM : 1() faite 2() non faite				
18. Bilan biologique pré thérapeutique est fait pour tous les malades				
Classification TNM				
19:	1() T1	2() T2a	3() T2b	4() T3 5() T4
20:	1() N0	2() N1	3() N2	4() N3a 5() N3b
21 :	1() M0	2() M1	3() M2	
22. stade :				
1() I	2() IIA	3() IIB	4() III	5() IVA 6() IVB 7() IVC
23. PDV :				
1() Avant TTT	2() Au cours TTT	3() Après TTT		
chimiothérapie				
24. Type :				
1() : Néoadjuvante+RCC	2() RCC d'emblée	3() ChimioTTT seule		
25. Réponse :				
1() RC	2() RP	3() PEV	4() Intolérance	
26. complications de la chimioTTT :				
1() Hématologiques	2() Rénales	3() Digestives		
Radiothérapie				
28. type :				
1() RCC	2() RadioTTT exclusive			
29. Etalement(en jours) :				
30. Réponse à la radioTTT :				

1() RC 2() RP 3() PEV
31. Complications RadioTTT : 1() Mucite 2() Hyposialie 3() Hypoacousie 4() Radiodermite 5() Dentaires 6() Fibrose cervicale 7() Trismus 8() Sans
Suivi et évolution
Recul (en mois):
33. Control locorégional :
1() Bon 2() Partiel
34. Délai de récidence (en mois) :
.....
35. Site de récidence :
1() Cavum 2() ADP droite 3() ADP gauche 4() ADP bilatérales
36. Traitement de récidence :
1() ChimioTTT 2() RadioTTT 3() ChimioTTT+radioTTT
37. Délai de métastase(en mois) :
.....
38. Site de métastase :
1() Os 2() Foie 3() Poumon
39. Traitement de métastase :
1() ChimioTTT 2() RadioTTT 3() ChimioTTT+radioTTT
40. Recul après récidence (en mois) :.....
.....

D- RESULTATS

Durant un an, allant de février 2012 jusqu'à février 2013, nous avons colligé 121 cas d'UCNT du cavum répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti à des résultats qui seront présentés ci-dessous :

I. Difficultés et limites de l'étude :

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

II. Caractéristiques épidémiologiques :

1- Fréquence :

Au cours de la période étudiée, 121 cas d'UCNT du cavum ont été colligés au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

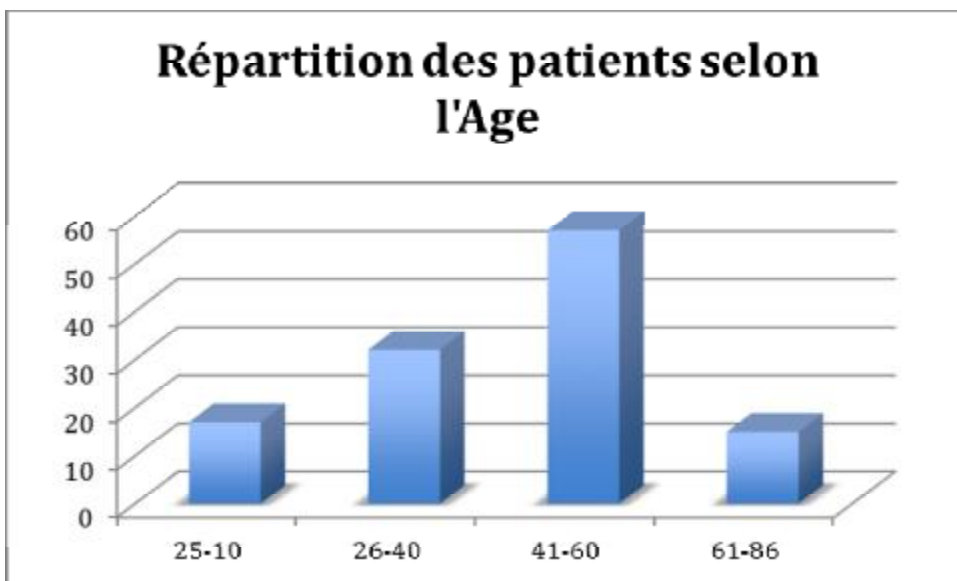
2- Données sociodémographiques :

2-1 : l'âge :

L'âge de nos patients varie entre 10 ans et 86 ans, avec un âge médian de 44ans, la moyenne d'âge est 43ans, la tranche d'âge la plus touchée est de 41 à 60 ans, elle représente 47.2% des cas. (Tableau 1) (graphique 1)

Tableau 1

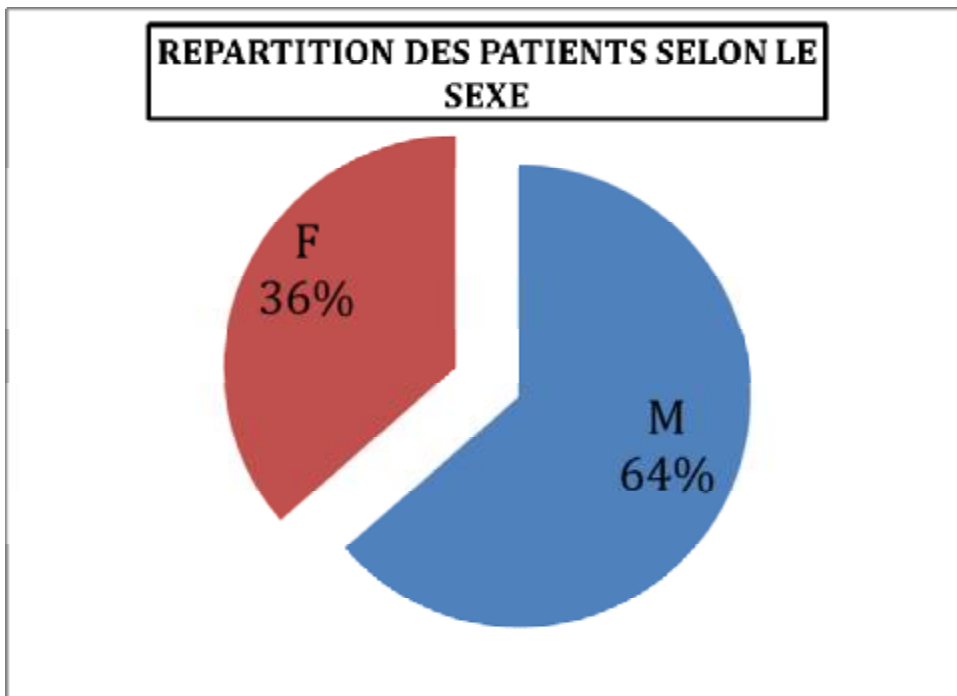
Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage (%)
10-25	17	14
26-40	32	26.4
41-60	57	47.2
>60ans	15	12.4
Total	121	100%



Graphique 1

2-2 : Le sexe :

Au cours de notre étude, on a colligé 77 hommes (63,6%) et 44 femmes (36,4%) ayant un UCNT du cavum, le sexe-ratio est de 1.75. (Graphique 2)



Graphique 2

3- Les antécédents :

Dans notre série, 9.9% ont eu des antécédents tabagiques, 8% ont eu des infections ORL dont la nature de l'infection n'a pas été précisée, tandis que 2.5% ont eu des antécédents alcooliques. (Tableau 2)

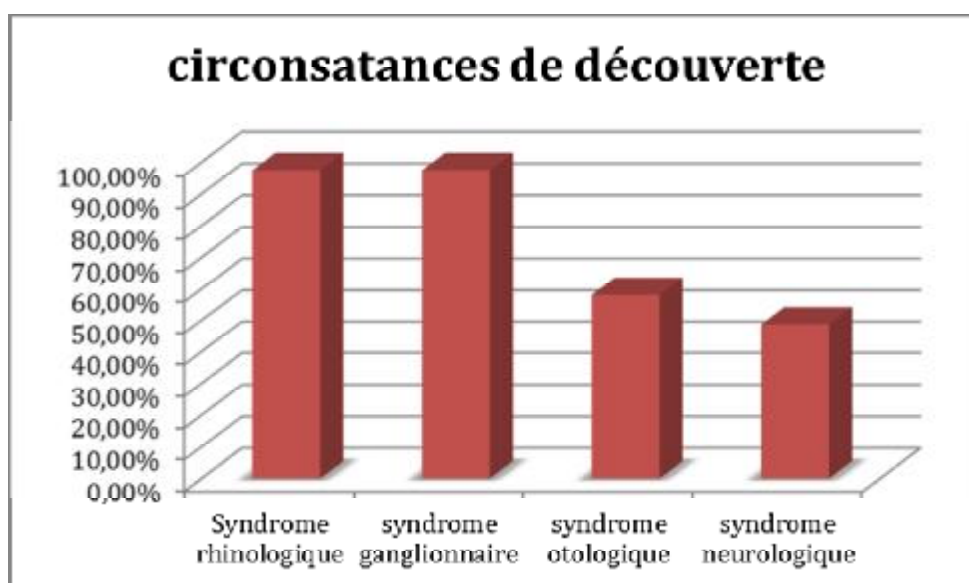
Tableau 2

Antécédents	Nombre de patients	pourcentage
Tabagiques	12	9.9%
Infections ORL	1	8%
alcooliques	3	2.5%

III. Circonstances de découverte :

La symptomatologie de l'UCNT du cavum se caractérise par une liaison directe entre la situation du cavum et ses modalités d'extension et les manifestations cliniques qui sont souvent tardives et trompeuses. La symptomatologie est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage.

Dans notre série, un syndrome rhinologique était présent dans 97,52% des cas, un syndrome ganglionnaire dans 97,5%, un syndrome otologique dans 58,12% et un syndrome neurologique dans 48,7%. (Graphique 3)



Graphique 3

IV : Caractéristiques cliniques :

1-Durée d'évolution des symptômes :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 2 mois et 36 mois, avec un délai moyen de 9 mois. Faisant que le diagnostic soit souvent tardif.

2-Manifestations cliniques :

Le tableau clinique est polymorphe, ainsi l'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, elle est retrouvée chez 97.50% des patients (Image 17 et 18) .

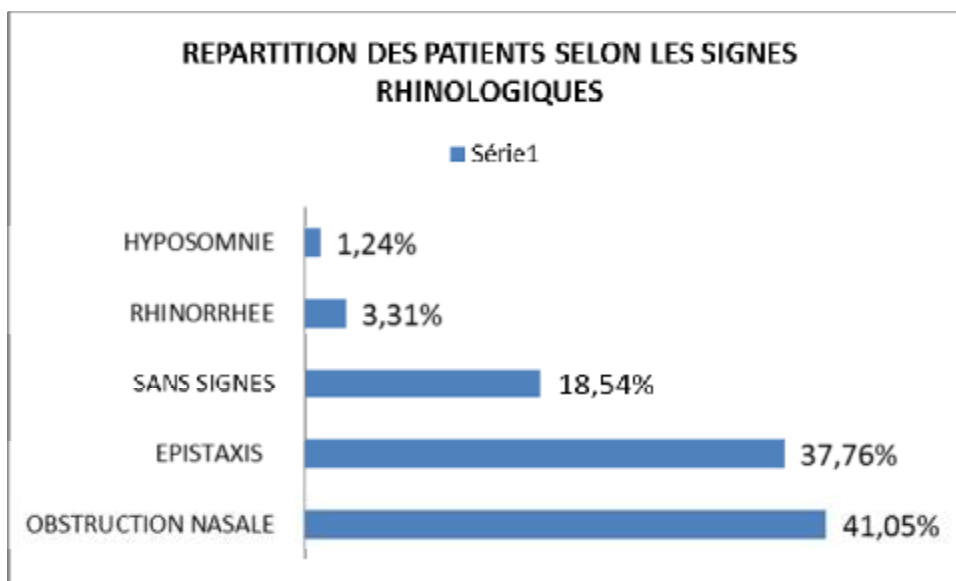


Image 17 : Magma d'adénopathies cervicales chez un patient présentant un UCNT



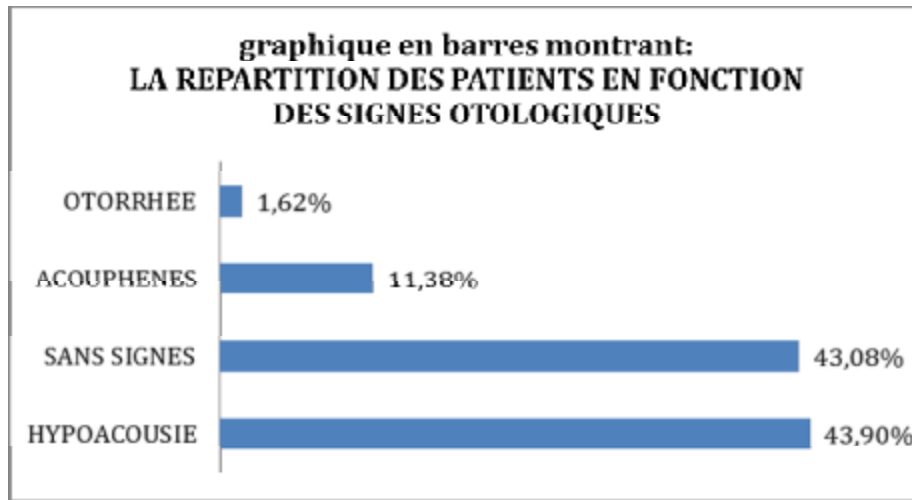
Image 18 : Adéno pathie cervicale haute chez un patient présentant un UCNT

Les signes rhinologiques sont aussi un motif de consultation fréquent dans notre étude, l'obstruction nasale est retrouvée chez 41.05%, l'épistaxis est notée chez 37.76%, la rhinorrhée est retrouvée chez 3.31%, tandis que l'hyposomnie est retrouvée chez 1.24%. par ailleurs 18.54% n'ont pas présenté de signes rhinologiques (graphique 4).



Graphique4

Les signes otologiques sont marqués par la prédominance de l'hypoacousie (44.46%) ,11.96% souffraient d'acouphène et 1.70 % d'otorrhée, par ailleurs 41.88% des patients n'ont eu aucune atteinte otologique. (Graphique 5)



Graphique 5

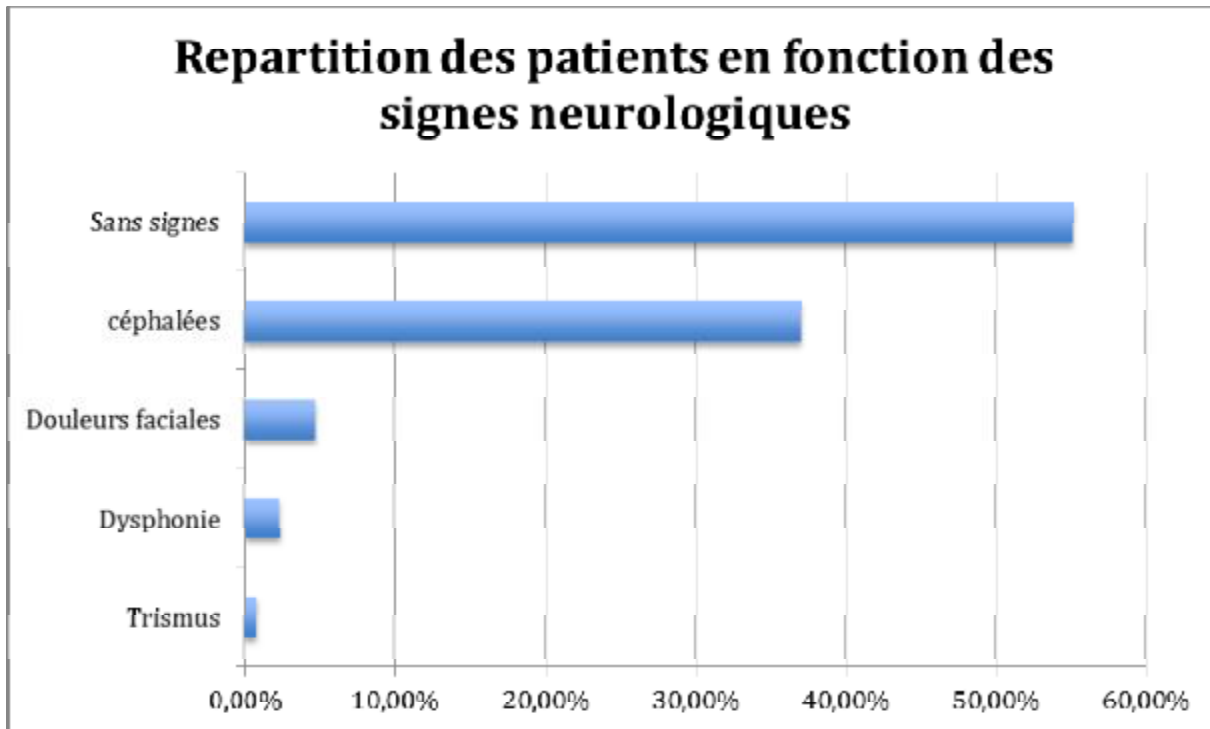
Les signes neurologiques sont exprimés par l'atteinte des nerfs crâniens résultant de l'extension du processus tumoral à la base du crane. Ainsi nous nous sommes aperçus que cette atteinte était prédominée par les céphalées 40.17 %, nous avons par ailleurs retrouvé 5.12% des patients présentant des douleurs faciales, et 2.56 % une dysphonie (envahissement du X), 0.85 % un trismus (envahissement l'espace masticateur). Par ailleurs 51.3% n'ont présenté aucun signe neurologique. (Image 19+20) + (graphique 6)



Image 19 : Paralysie faciale chez un patient présentant un UCNT



Image 20 : Ptosis chez un patient présentant un UCNT



Graphique 6

3-Les signes physiques :

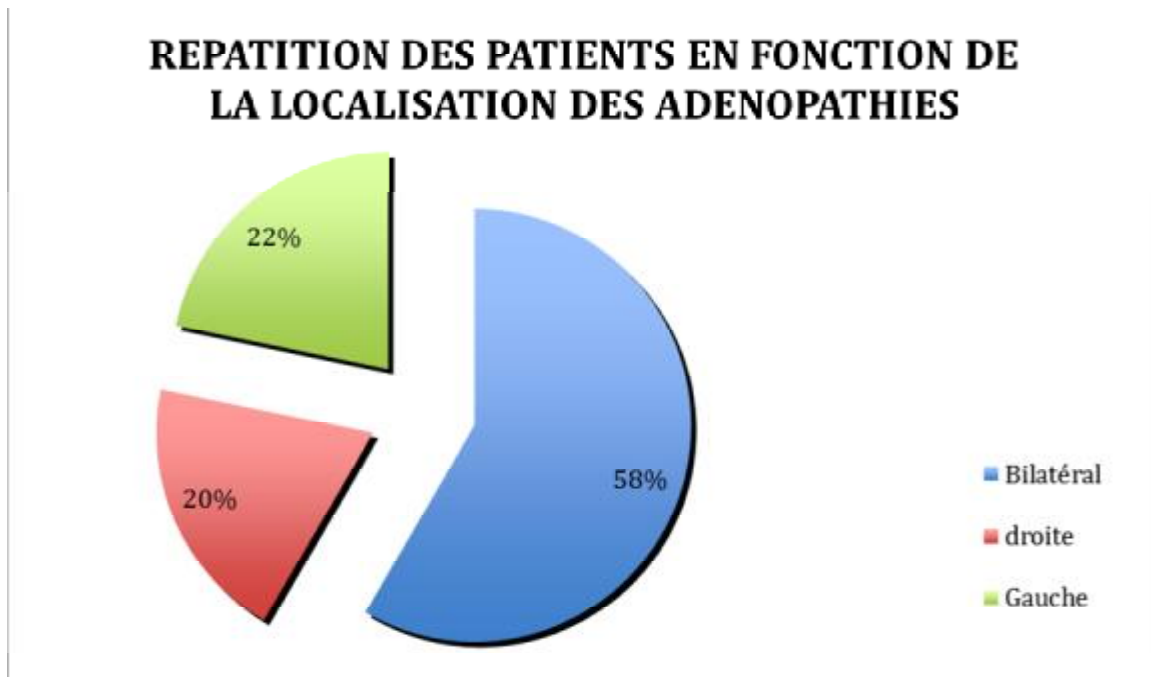
3-1 : examen du cavum :

Un examen ORL complet a été réalisé pour tous les patients au service d'ORL du CHU Hassan II Fès avant qu'ils soient adressés au service de radiothérapie, il comprend un examen auditif, buccal, et une fibroscopie du cavum afin de confirmer le diagnostic visualiser et définir la taille et les extensions de la tumeur, ainsi des biopsies seront réalisées pour préciser la nature de la tumeur. (Partie étude anatomo-pathologique).

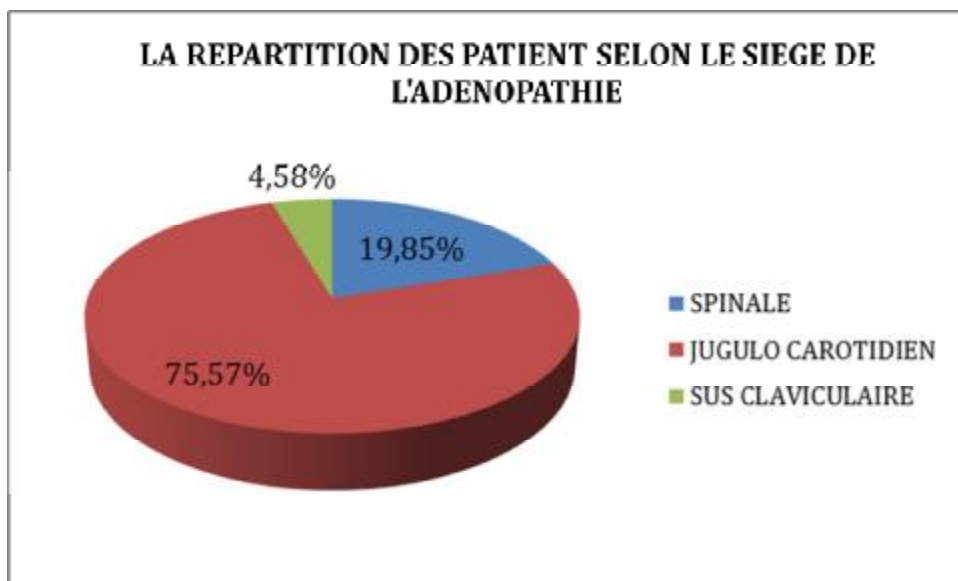
3-2 : examen des aires ganglionnaires :

Il a objectivé que 58.41% des adénopathies cervicales sont bilatérales, 21.79% sont gauches alors que 19.80% sont droites (graphique 7).

Le siège est jugulocarotidien dans 75.57% des cas, 19.85% sont spinales et 4.58% susclaviculaire (graphique 8).



Graphique 7



Graphique 8

V. Etude anatomopathologique :

Afin d'obtenir le diagnostic anatomopathologique, tous les patients de notre série ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur ou de l'adénopathie cervicale.

L'examen est réalisé sous anesthésie locale, la fibroscopie passe soit par voie nasale ou par voie buccale.

Chez nos patients le diagnostic a été confirmé par une biopsie du cavum chez 106 malades (88.2%), et par une biopsie ganglionnaire chez 15 malades (12.6%).

Chez 14 malades la biopsie ganglionnaire est revenue en faveur de métastase d'un carcinome indifférencié (UCNT), soit 93.33% de l'ensemble des biopsies ganglionnaires, Alors que pour un malade le degré de différenciation, n'a pas pu être précisé. (tableau 3)

Tableau 3

Fréquence		Nombre de patients	Pourcentage (%)
Siège de biopsie			
biopsie ganglionnaire	Résultat en faveur d'UCNT	14	93.33
	Résultat imprécis	1	6.67
Biopsie du cavum		106	88.2
Total		121	100

VI. Bilan radiologique :

a-bilan locorégional :

1-le scanner du cavum et cervical :

Il a été pratiqué chez tous les malades. Sur des coupes axiales, coronale et sagittales C- et C+, il a permis de préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures de voisinage : orbitaire, endocrâniennes, para pharyngées et de la base du crane.

Dans notre série, la TDM a montré chez 50 malades, soit 42.7% des cas que la tumeur primitive se trouve avec une extension para pharyngée (T2), elle a objectivé chez 32 patients (27.4%) un envahissement des structures osseuses de la base du crane et/ou des sinus para nasaux (T3), dans 19 cas (16.2%) la tumeur est retrouvée avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypo pharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur (T4). Par ailleurs, seulement 16 malades soit 13.7% où la tumeur primitive est visualisée confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension parapharyngée (T1).

La TDM du cavum et cervicale nous a permis aussi de préciser l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux qui fait parti des particularités de l'UCNT du cavum par son impact pronostique.

Ainsi, 33 patients (28.2%) ont eu une atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension, au dessus de la fosse sus-claviculaire, et/ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngiens de 6cm ou moins, dans sa plus grande dimension (N1). Chez 55 malades soit 47% il y a eu une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-

claviculaire (N2). Tandis que 11 malades (9.4%) ont présenté des métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire (N3), Par ailleurs 18 cas (14.4%) étaient N0.

(Image 21, 22, 23,24)+ (tableau 4)

Tableau 4

Classification		Fréquence	Nombre de malades	Pourcentage(%)
Taille initiale de la tumeur	T1	Tumeur confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension parapharyngée	16	13.7
	T2	la tumeur primitive se trouve avec une extension para pharyngée	50	42.7
	T3	envahissement des structures osseuses de la base du crane et/ou des sinus para nasales	32	27.4
	T4	extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypo pharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur	19	16.2
Atteinte ganglionnaire	N0	Aucun ganglion lymphatique régional métastatique	18	14.4
	N1	une atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension, au dessus de la fosse sus-claviculaire, et/ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngiens de 6cm ou moins, dans sa plus grande dimension	33	28.2
	N2	une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire	55	47
	N3	métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire	11	9.4

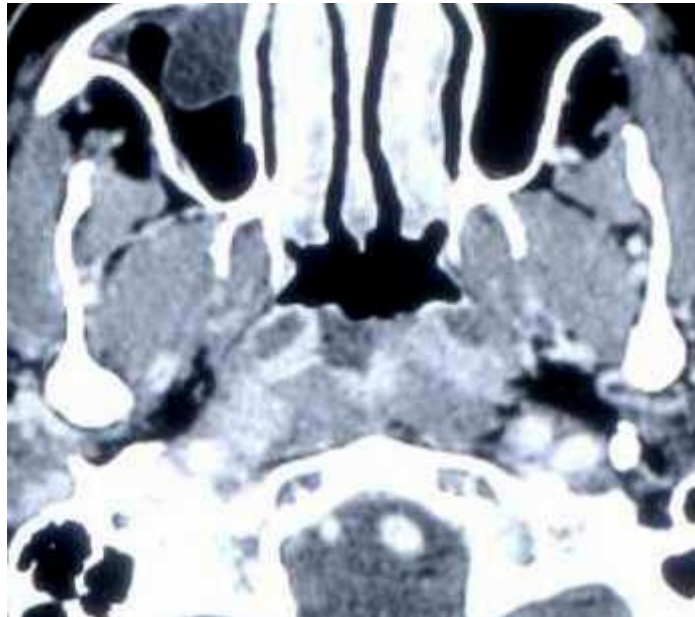


Image 21: coupe axiale scannographique montrant une Tumeur Confinée au Nasopharynx, isodense au muscle, rehaussée de façon modérée avec des limites difficiles à distinguer par rapport à la muqueuse saine (T1)

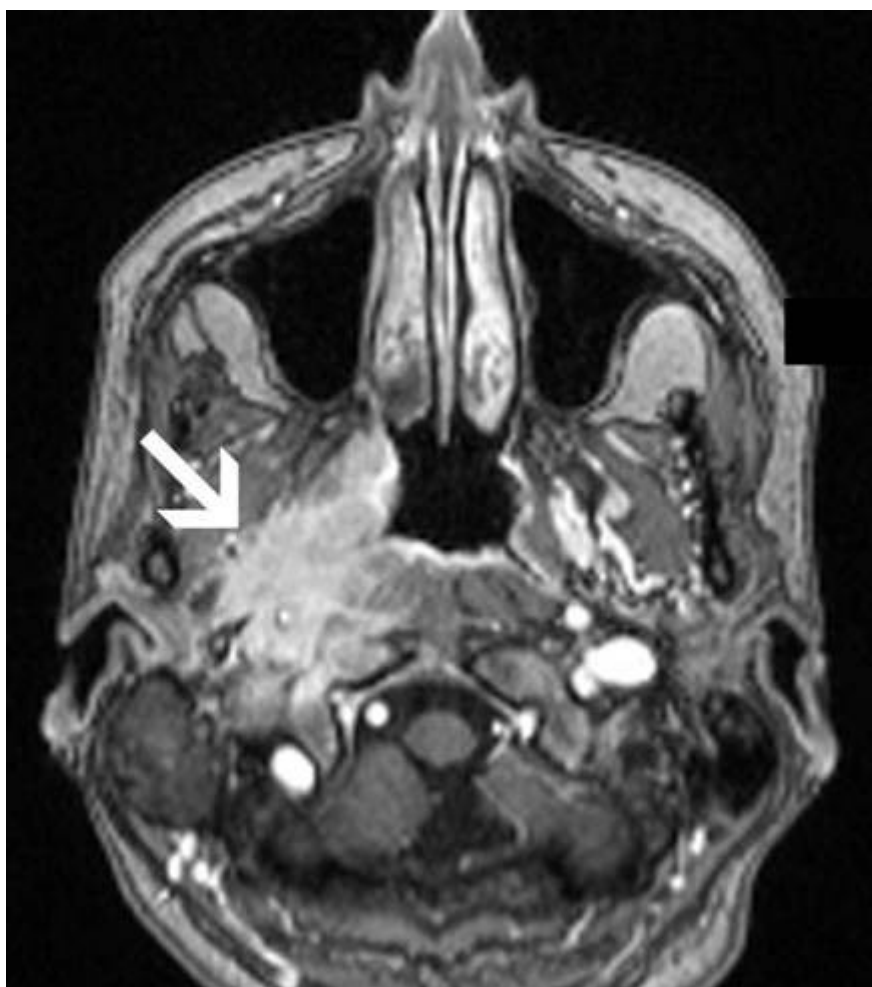


Image 22:

coupe axiale T1 T2 montrant
un envahissement des espaces
parapharyngés et préstyliens
(T2)



Image 23: coupe tomodensitométrique coronale montrant une atteinte du sinus caverneux par envahissement direct du sinus sphénoïdal (T4)

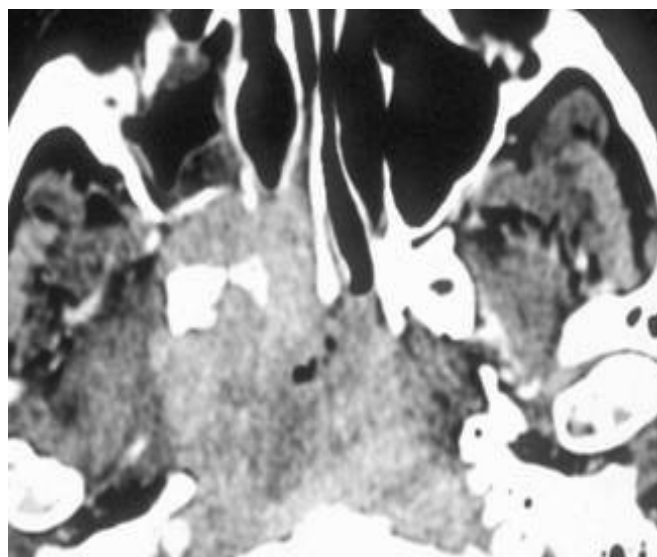
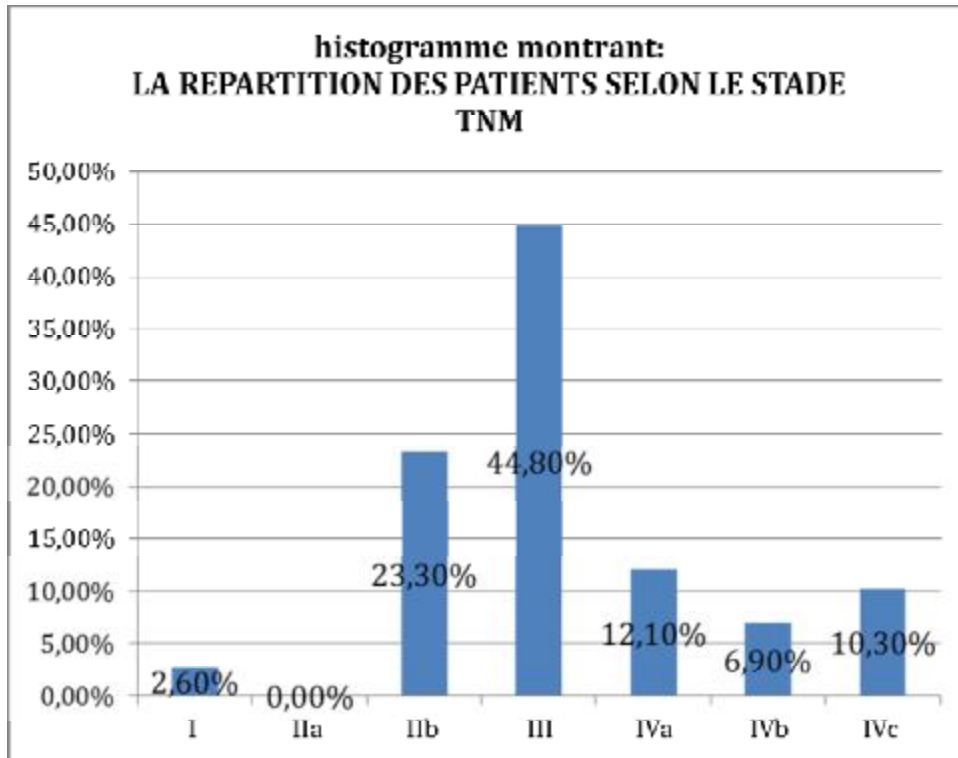


Image 24 : coupe axiale tomodensitométrique montrant une extension à la fosse infra temporale à un stade tardif (T4)

Le bilan d'extension locorégional a permis de stadifier les malades selon la stadification TNM, ainsi 3 malade ont consulté au stade I(2,6%), 27 au stade II (23,3%), alors que 52 malades ont consulté au stade III , soit 44,8 % et 34 au stade IV (29,3 %). (Graphique 9),



Graphique 9

2-IRM du cavum et cervicale :

C'est l'examen de choix pour stadifier l'UCNT du cavum vu sa sensibilité et sa spécificité élevée.

Pour notre étude, un seul patient a bénéficié de cet examen. Cela peut être du au niveau socio-économique bas de la plupart des patients qui entrent dans notre étude.

Le résultat de l'IRM était en faveur d'une tumeur primitive limitée au nasopharynx, avec une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire.

b-Bilan d'extension à distance :1- Radiographie thoracique :

Une radiographie thoracique a été réalisée chez tous nos malades, elle était pathologique chez 2.5 % des malades. Présentant des métastases pulmonaires ou ganglionnaires médiastinales.



Image 25 : Radiographie thoracique chez un patient avec un UCNT montrant un nodule pulmonaire

2- Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été pratiquée chez tous les malades, et révélait chez 9 % des images hépatiques en faveur de métastases.

3-TDM thoraco-abdominale- (TDM TA):

La TDM thoraco-abdominale a été demandé chez 40 malades (33.9%). L'objectif étant de préciser la présence ou pas de métastases, leur siège, la taille, les dimensions et le nombre des métastases

4-scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été faite chez les patients qui présentaient des signes d'appel à type de douleurs osseuses, en cas de tumeur classée T4, et en cas d'atteinte ganglionnaire N2, N3. C'est ainsi elle a été pratiquée chez 92,2% des patients. Des lésions osseuse d'allure secondaire ont été retrouvées dans 8.6% des cas. (image 25)

VII. Bilan biologique :

le bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, un bilan rénal, un bilan cardiaque, NFS, ionogramme a été réalisé chez tous les malades, afin d'évaluer le terrain du patient.

VIII. Prise en charge thérapeutique :

1-Perdus de vus

L'évaluation des résultats thérapeutiques était difficilement exploitable vu le grand nombre des patients perdus de vu, 27 ont été perdu de vue après traitement (22,3 %), 17 ont été perdus de vu avant ou au cours du traitement (14 %), ce qui ramène l'effectif des dossiers complets à 77. (tableau5)

Tableau 5 : nombre des perdus de vus

Perdus de vue	Nombre de patients	Pourcentage (%)
PDV avant traitement	5	4,1
PDV au cours du traitement	12	9.9
Après traitement	27	22.3
Total	44	36.3

2 -description de la chimiothérapie néoadjuvante :

(82%) de nos malades ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Le protocole variaient en fonction de l'âge des patients : Chez les patients adultes dont les âges extrêmes étaient situés entre 18ans et 86ans, Le protocole de chimiothérapie néo adjuvante associait Doxorubicine et Cisplatine (A+C). Le reste des patients (6 malades) soit 8,2%, était jeune dont les âges extrêmes variaient entre 10ans et 16ans, ont reçu une poly chimiothérapie néo adjuvante composée de bléomycine, epirbucine et cisplatine (BEC)

La réponse à la chimiothérapie néo adjuvante a été jugée sur l'évolution de la taille des adénopathies cervicales après traitement.

Les critères de réponse sont ceux de l’OMS, la réponse à cette chimiothérapie est appréciée en déterminant le taux de réponse. Ce taux est défini par le pourcentage des patients ayant obtenu une réponse (complète, partielle).

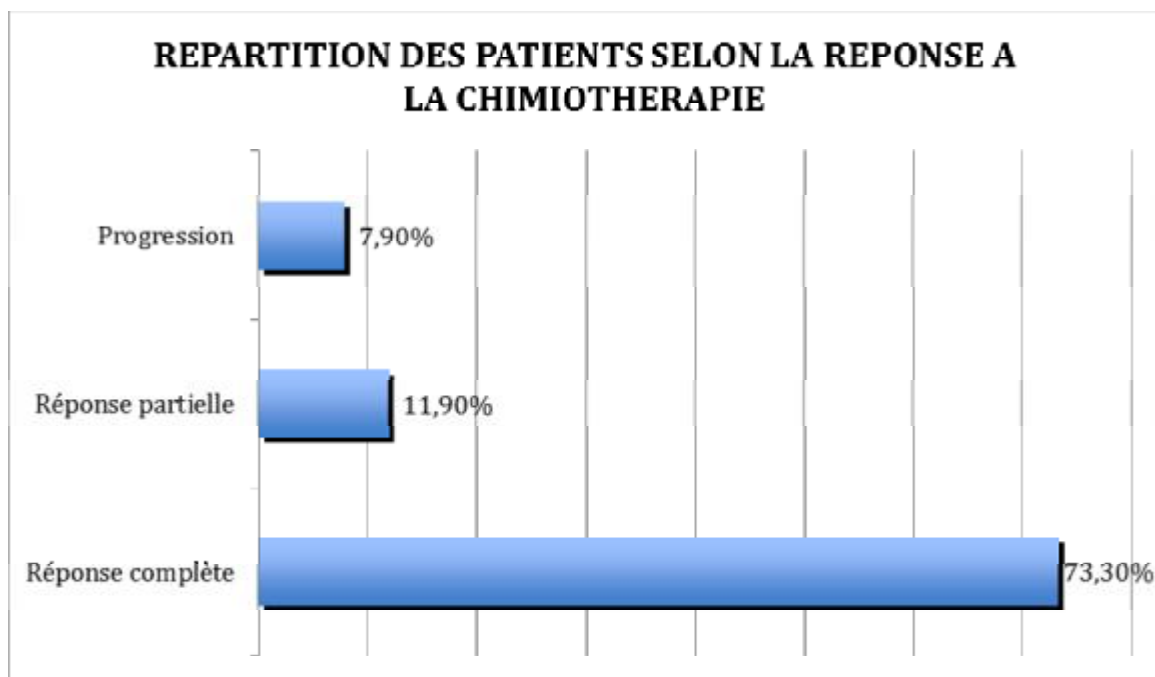
RC : Réponse complète = disparition complète de toute lésion connue durant au moins 04 semaines.

RP : Réponse partielle = diminution de la taille de la lésion estimée à 50% ou plus pendant au moins 04 semaines.

AC : Aucun changement = pas de changement significatif à l’évaluation après au moins 06 semaines depuis le début du traitement, ceci inclue la maladie stable.

PM: Progression de la maladie = apparition d’une nouvelle lésion non antérieurement identifiée, ou augmentation estimée à 25% ou plus de la lésion antérieure.

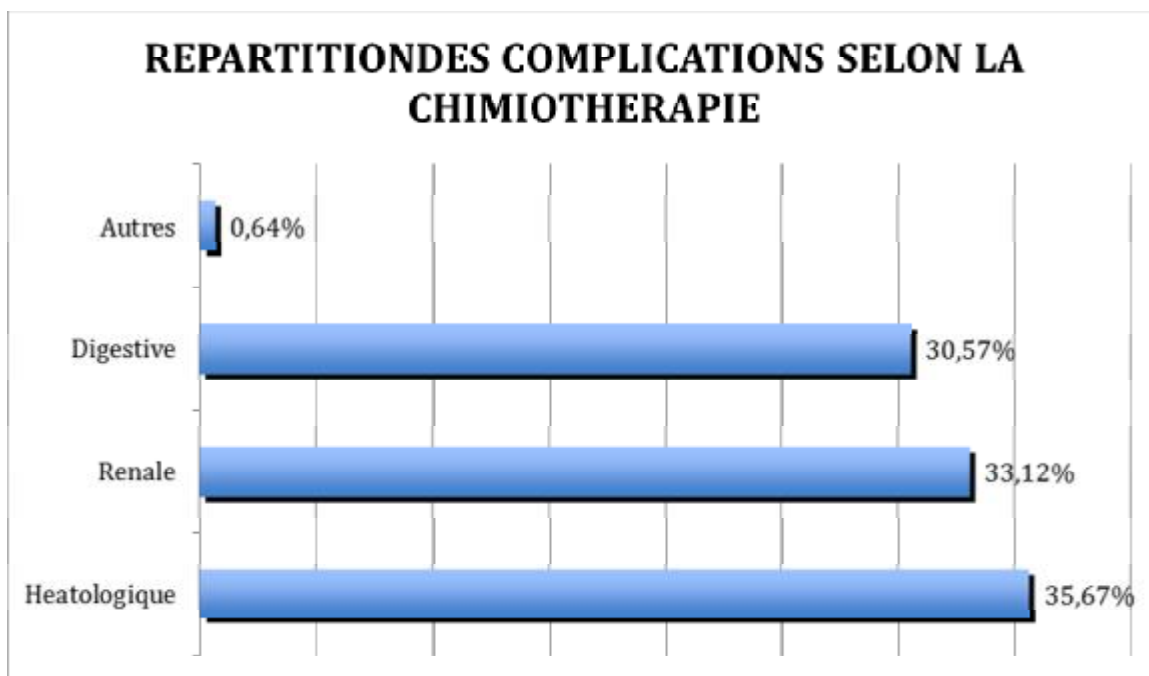
73.3 % des patients étaient en RC, 11.9 % en RP, et 7,9% étaient en progression. Cependant 6.9 % n’ont pas complété la chimiothérapie du faite de la toxicité non tolérée. (Graphique 10)



Graphique 10

Les complications liées au traitement étaient essentiellement digestives rénales et hématologiques. 87% de nos patients ont présenté des complications au cours de la chimiothérapie, dont 35,67% ont montré une toxicité hématologique représentée par l'anémie, leucopénie ou pancytopenie imposant un arrêt de traitement de quelques semaines. Les manifestations rénales notamment l'insuffisance rénale est déclarée chez 33.12%.Cependant, 30.57% des malades ont présenté des complications digestives (nausées et vomissement).(graphique 11)

La continuation du traitement dépend du degré de la sévérité des complications.



Graphique 11

3 -description de la radiothérapie :

96,10% des patients évaluable ont bénéficié d'une radio chimiothérapie concomitante, sauf 3.9% ayant bénéficié d'une radiothérapie exclusive, du faite du stade localisé de la maladie.

Tous les patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle avec des photons 6 MV

La dose prescrite est de 70 Gy en fractionnement classique de 2 Gy/ séance et 5 jours/ semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). Si atteinte ganglionnaire initial un complément aux électrons (après la dose initiale de 45 à 50 Gy aux photons) a été réalisé.

▼ Définition des volumes cibles

La planification de la radiothérapie nécessite de définir les volumes cibles sur un scanner dosimétrique. Il est réalisé en décubitus dorsal, avec un masque de contention thermoformé 5 points (immobilisation de la tête, du cou et des épaules), sans puis avec injection intraveineuse iodée si possible, et acquisition en coupes fines (3 mm), du vertex jusqu'au médiastin supérieur. Les différents volumes à définir sont :

Ø Le GTV

Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV) correspond à la masse tumorale visible lors de l'examen clinique, à l'endoscopie et en imagerie. Il comprend la lésion tumorale du rhinopharynx (GTV tumoral) et les adénopathies envahies (GTV ganglionnaire). Après la chimiothérapie néoadjuvante, le GTV ne se limite pas au volume résiduel mais inclut l'intégralité du volume tumoral initial (tumoral et ganglionnaire).

Ø .Le CTV

Le volume cible tumoral anatomoclinique (CTV) contient le GTV auquel s'ajoutent les extensions microscopiques possibles à proximité immédiate de la tumeur et des adénopathies. Le CTV tumoral inclut donc :

- en haut, la partie inférieure du sinus sphénoïdal, l'étage moyen de la base du crâne avec les foramens (ovale, lacerum)
- en bas, la muqueuse oropharyngée.

- latéralement, les espaces parapharyngés.
- en avant, la partie postérieure des fosses nasales, les fosses ptérygo-maxillaires.
- en arrière, l'espace rétropharyngé et le clivus

Au niveau ganglionnaire, les tumeurs du rhinopharynx étant des cancers très lymphophiles, le CTV ganglionnaire inclut toujours les niveaux ganglionnaires II à V bilatéraux et les aires ganglionnaires rétropharyngées bilatérales.

Ø Le PTV :

Le volume cible prévisionnel (PTV) est obtenu en appliquant des marges géométriques (de l'ordre de 3 à 5 mm) autour du CTV (tumoral et ganglionnaire) pour prendre en compte les incertitudes de positionnement du patient et les mouvements internes, systématiques ou aléatoires.

Ø Les organes à risque (OAR)

Les organes sains sont également délimités afin d'assurer leur protection. Ce sont le tronc cérébral, le cerveau (lobes temporaux et fosse postérieure), la moelle épinière, le chiasma, les cochlées, les nerfs optiques, les cristallins, les parotides, les glandes sous-maxillaires, la mandibule, les articulations temporo-mandibulaires, les muscles constricteurs du pharynx, le larynx, l'œsophage, la thyroïde, l'hypophyse.

L'étalement médian de la radiothérapie était de 54.53.

La surveillance des malades en cours de traitement se faisait à la demande des malades pour la gestion d'éventuelles toxicités aiguës (mucite, radioépidermite).

La toxicité aiguë de la radiothérapie a été représentée essentiellement par la radiodermite, la radiomucite, la dysphagie retrouvés pratiquement chez tous les malades, une hyposialie et une agueusie qui eux étaient inconstants ;

IX-Evolution et complications :

La réponse au traitement a été évaluée aux 3^{ème} mois après la radiothérapie par un examen ORL avec une nasofibroscopie, et aux 6^{ème} mois par une TDM du cavum, puis une TDM du cavum a été réalisée annuellement.

A 6 mois de la radiothérapie parmi les patients non perdus de vue, un bon contrôle locorégional (CLR) a été retrouvé chez 87,02% des patients, il n'était partiel que pour 12.98% des cas.

Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie chez 77% des cas, l'hypoacousie chez 35% des malades, le trismus noté chez 9% des malades, et une fibrose cervicale chez 3% des patients.

Après un recul moyen de 22,58 mois, l'évolution a été marquée comme suit (tableau 6) :

Tableau 6

L'évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Bon control loco-regional	53	50,9%
Récidive loco régionale	11	10,57%
Récidive à distance	13	12,5%
Perdu de vue	27	25,96%
Décès	14	13,46%

11 malades (10,57%) ont présenté une récurrence loco-régionale. Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients qui ont présenté une récurrence locorégionale. (Tableau 7)

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

Control locale initialement	Délai de la récurrence en mois	Site de récurrence	Traitement de la récurrence	Sexe	Age
Partiel	64	Adénopathie Droite	chimiothérapie	M	49
Partiel	8	Cavum+ adénopathies bilatérales	Chimiothérapie+ radiothérapie	F	23
Partiel	8	Adénopathies bilatérales	chimiothérapie	F	25
Partiel	6	Cavum+adénopathie droite	Chimiothérapie+ radiothérapie	M	45
Partiel	10	Adénopathie Gauche	chimiothérapie	F	40
Partiel	3	Cavum	Chimiothérapie+ radiothérapie	M	50
Partiel	3	Cavum	chimiothérapie	M	45
Partiel	4	Adénopathie Gche	chimiothérapie	F	47
Bon	10	Cavum	radiothérapie	F	62
Partiel	1	Adénopathie Gche	Chimiothérapie	M	58
Bon	4	Cavum+Adénopathies bilatérales	radio chimiothérapie	M	32

Parmi les 13 malades qui ont présenté des métastases, Les localisations secondaires sont survenues après un délai moyen de 13 mois, elles intéressaient le poumon dans près de 61.53% des cas, l'os dans 46.15%, et le foie dans 46.15% des cas.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients qui ont présenté des métastases. (Tableau 8)

Tableau 8

Age	Sexe	Délai de métastase(Mois)	Site de métastase	TTT de métastase
49	M	64	Foie+poumon	chimioTTT
23	F	8	os	chimioTTT+radioTTT
60	F	3	Foie+poumon	chimioTTT
40	F	13	Poumon	chimioTTT
45	M	3	Poumon	chimioTTT
41	M	7	foie	chimioTTT
58	M	1	Os+foie+poumon	chimioTTT
58	M	18	Os+foie+poumon	chimioTTT
40	M	5	os	chimioTTT
47	F	4	poumon	chimoTTT
44	M	24	Os+poumon	chimioTTT
33	F	4	os	chimioTTT+radioTTT
41	M	12	foie	chimioTTT

X.La Survie

La durée du suivi médian est de 36 mois avec des extrêmes allant de 5 et 80 mois.

Après un recul moyen de 22.58 mois, La survie globale était de 81.8% et la survie sans rechute était de 50,9%

DISCUSSION

I-épidémiologie :

1-répartition dans le monde :

La répartition géographique très contrastée de ce type de cancer représente une des Caractéristiques de la maladie. En effet, à l'échelle mondiale, il existe trois zones : une zone à très Haute fréquence avec la Chine du Sud (Canton), où l'incidence est de 30 à 80/100 000/an et celle du nord où l'incidence est de 2 à 3/100 000/an. Une zone à fréquence intermédiaire (8 à 12/100 000/an) avec Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland. Et enfin une zone à fréquence faible en Europe et aux Etats-Unis (0,5 à 2/100 000/an). (22)

Au Maroc, le registre du cancer de 2007 à rabat rapporte une incidence standardisée sur la population Marocaine de 3.2/100000 hb pour les hommes et de 1.4/100000 ha pour les femmes. La province de Nador semble être la plus touchée.

Par ailleurs, en France, sont surtout touchées les populations immigrées d'origine maghrébine et polonaise. De plus, les Marocains en France ont beaucoup plus de risques que les Français d'être atteints par l'UCNT (Khlal, 1995) et pour les Français qui ont vécu au Maghreb, l'incidence de l'UCNT est 5,7 fois plus grande que celle de ceux qui ont vécu en France (Jeannel et al., 1993). D'autre part, les Italiens qui ont émigré en Australie, au Brésil (Sao Paulo), au Canada, en Angleterre, en France, en Uruguay et aux USA sont plus touchés par l'UCNT que les populations locales (Geddes et al., 1993). En outre, les études des migrants Chinois aux USA ont montré une diminution de la mortalité par l'UCNT pendant la deuxième et troisième génération alors que les risques restent les mêmes pour les Américains blancs (Hubert et Robert-Lamblin, 1988) (1,2,3,4).

Cette répartition géographique est en rapport avec l'interaction complexe de facteurs étiologiques génétiques, environnementaux, diététiques et viraux.

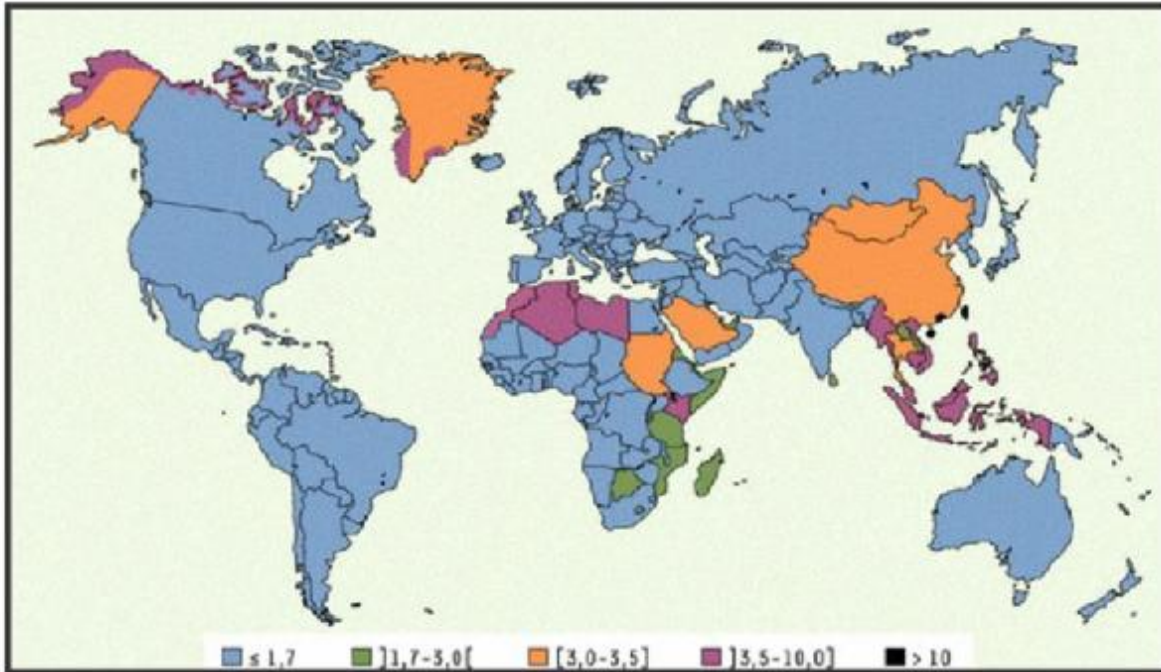


Image 23 : carte de distribution de l'UCNT (pour 100000) dans le monde

2-répartition par sexe et par âge :

L'incidence de l'UCNT est plus élevée chez l'homme avec un sex-ratio de 2 à 3. Cette prédominance masculine est retrouvée à la fois dans les zones à haut et faible risque (5, 6, 21, 23). Le sex-ratio pour nos patients était de 1.75.

Par contre, la distribution en fonction de l'âge est différente, selon la zone d'incidence. Ainsi, dans les pays à faible risque, l'incidence augmente avec l'âge. De même dans les zones à haut risque, l'incidence augmente après 30ans avec un pic entre 40—59 ans puis diminue. (5,6)

Il a été observé dans les zones à risque intermédiaire 2 pics de fréquence : un chez les adolescents et les jeunes adultes et l'autre vers 60 ans ce qui donne un

aspect bimodal (19, 20, 21,22). Par contre, notre série révèle un aspect uni modal, le pic de fréquence est situé entre 28 ans et 58 ans avec un âge moyen de 43 ans.

Le tableau (tableau 9) suivant reprend les caractéristiques épidémiologiques de nos malades tout en les comparant avec celles d'autres séries.

Tableau 9

Auteurs/références	Notre série	Rabat(26)	Gharbi(27)	Leung(28)
pays	Maroc	Maroc	tunisie	Chine
Tranche d'âge	10-86	11-86	10-70	15-86
Age moyen	43ans	44 ans	38	48
Sexe-ratio	1.75	1.8	2.4	2.6
nombre	121	224	2010	1070
Pourcentage de l'UCNT (%)	100%	74.6%	>90%	>91.5%

II. Etiopathogénie :

Différents facteurs de risque ont été mis en évidence ou soupçonnés dans la genèse de l'UCNT. les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux dans l'étiologie de la maladie.

1-Facteur génétique :

Le cancer du cavum a certainement une prédisposition génétique comme en témoigne les nombreuses études qui ont montré la présence chez des patients porteurs de cancer du cavum de plusieurs altérations génétiques surtout celles qui touchent les gènes suppresseurs de tumeur (délétion du bras court du chromosome 3, mais aussi du chromosome 9, 11, 13, 18)

a -Profil HLA particulier (tableau 2) :

En chine HLA-A2, B14, B16, A11, B13, B22 (Goldsmith12002)

Au Maroc A10, B18, B13A9 (Dardari 2001)

Au Etats-Unis B5A2, A4. (Burt 1987)

b-Présence de cas familiaux

La recherche de cancers latents dans la fratrie des malades atteints de l'UCNT semble justifiée tout au moins dans les régions à haute incidence. Une étude de HONG KONG rapporte un risque 20 fois plus élevé pour les parents du premier degré.(29)

Le caractère ethnique est souligné par le fait qu'en région à haut risque telle que le sud de la Chine, certaines ethnies sont entièrement préservées et d'autres présentent une forte incidence (province du Guangdong).(7)

Tableau 10 : HLA et UCNT du cavum

Séries	Allèles HLA positifs	Allèles HLA négatifs
Dardari (Maroc) (99)	A10, B18, B13	A9
Goldsmith1(chine) (100)	A2, B14, B16	A11, B13, B22
Burt(USA) (101)	B5	A2, A4

2-Facteurs environnementaux :a-Facteurs alimentaires

Le carcinogène le plus incriminé est le Nitrosamine et son précurseur. Il est contenu dans les aliments séchés et salés (surtout le poisson). Dans différentes populations, le risque relatif de développer un UCNT chez les personnes qui

consomment pas ou très peu. Ce risque augmente jusqu'à 37.7 chez les personnes qui en consomment depuis la petite enfance.

b-Médecine traditionnelle chinoise

L'utilisation de médecine traditionnelle chinoise est associée à une augmentation de 2 à 4 fois du risque de l'UCNT. Ces substances activeraient l'EBV latent.

c-Expositin professionnelle :

Une méta-analyse de plus de 30 études épidémiologiques a démontré que l'exposition au formaldéhyde était associée à l'UCNT. En 1995, le formaldéhyde est considéré comme un facteur étiologique possible de l'UCNT par IARC. (30)

d-Tabac/Alcool :

Plusieurs études prospectives ont révélé qu'il n'y a aucune relation entre le tabac/alcool et l'UCNT du cavum. Dans notre série 9.9% ont eu des ATCD tabagiques, 2.5% étaient alcooliques.(31)

3-facteur viral :

a-GÉNÉRALITÉS SUR LE VIRUS D'EBV

Le virus EBV est un gammaherpesvirus ubiquitaire qui se transmet essentiellement par voie salivaire. C'est un virus à ADN double brin long de 184 kb environ. Cette molécule d'ADN est linéaire dans la particule virale, mais se circularise sous forme épisomale dans la cellule infectée. Il infecte les cellules épithéliales oropharyngées et les lymphocytes B naïfs des amygdales. La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, mais peut se traduire aussi cliniquement par une mononucléose infectieuse. Après la primo-infection, le virus reste latent au sein des lymphocytes B mémoires.

L'infection des lymphocytes se fait par des interactions de la glycoprotéine d'enveloppe gp350 avec le récepteur CD21 (récepteur de la fraction C3d du complément) et de la glycoprotéine gp42 avec les molécules HLA classe II (8). In vitro, l'infection des lymphocytes B débouche sur l'établissement de lignées lymphoblastoïdes. C'est la latence virale au sein de ces cellules qui reste la mieux étudiée.

L'ADN y est sous forme épisomale et code pour des protéines de latence : six antigènes nucléaires (EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C, LP) et trois protéines de membrane (LMP1, 2A, 2B).

Des transcrits sont également détectés : BART et EBER. Ce profil d'infection des lymphocytes B est appelé latence de type III. Les protéines EBNA2, EBNA3C et LMP1 jouent un rôle clé dans le processus d'immortalisation. La protéine LMP1 présente des analogies avec la molécule CD40 qui appartient à la famille des récepteurs au tumor necrosis factor (TNF) et cette protéine virale est capable d'activer la signalisation cellulaire en l'absence de ligand : cela débouche sur la synthèse de cytokines et de protéines antiapoptotiques favorisant la croissance et la différenciation des lymphocytes B. Les ARN EBER inactivent la protéine kinase PKR induite par l'interféron alpha, favorisant ainsi la persistance virale. En effet, suite à une infection virale et à la synthèse d'interféron alpha, la PKR phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction EIF2 alpha, la synthèse des protéines virales n'est plus possible. Si la PKR est inactivée par les ARN EBER, la traduction des protéines virales peut s'effectuer et, en particulier, la synthèse de la protéine EBNA1 qui assure la persistance du génome viral de l'EBV sous forme épisomale.

Des études anciennes ont montré que la réplication virale dans les cellules épithéliales oropharyngées est une étape précoce importante dans la primo-

infection à EBV, l'infection des lymphocytes B n'étant que secondaire et s'effectuant par contact direct, de cellule à cellule (9).

b-EBV ET CANCER DU CAVUM

Le virus d'Epstein-Barr est un virus à ADN du groupe de Herpes.

C'est en 1966 que des Anticorps (Ac) anti EBV ont été détectés par Old dans le sérum de patients atteints d'UCNT. D'autres études ont montré des taux d'Ac anti-EBV significativement élevés dans les UCNT quelque soit la race ou la zone d'endémie, comparés à la population contrôle.

Dans une étude prospective, il a été démontré qu'un taux élevé d'Ig A anti VCA (viral Capside Antigen) et d'Ac anti EBV ADN étaient des marqueurs spécifiques de l'UCNT dans les zones à forte incidence.(11)

Approximativement 90% des patients adultes atteints de carcinome indifférencié du cavum (UCNT) de part le monde ont une sérologie EBV positive. La majorité des patients atteints d'UCNT ont des taux élevés d'AC anti EBV surtout les IgA. Ainsi, la mesure du taux d'IgA anti EBV est un moyen de détection précoce du cancer du nasopharynx. (8,12)

L'infection par EBV pourrait être un agent initiateur dans le développement du cancer (Pathmanathan 1995). Une récente hypothèse avance que l'EBV joue un rôle prépondérant dans la transformation des cellules épithéliales du nasopharynx en cellules invasives cancéreuses (Lo 2004). Si l'infection par EBV précède la multiplication du clone des cellules malignes (Raab Traub 1986), l'EBV contribuerait à la pathogénie entière du cancer du nasopharynx.(18)

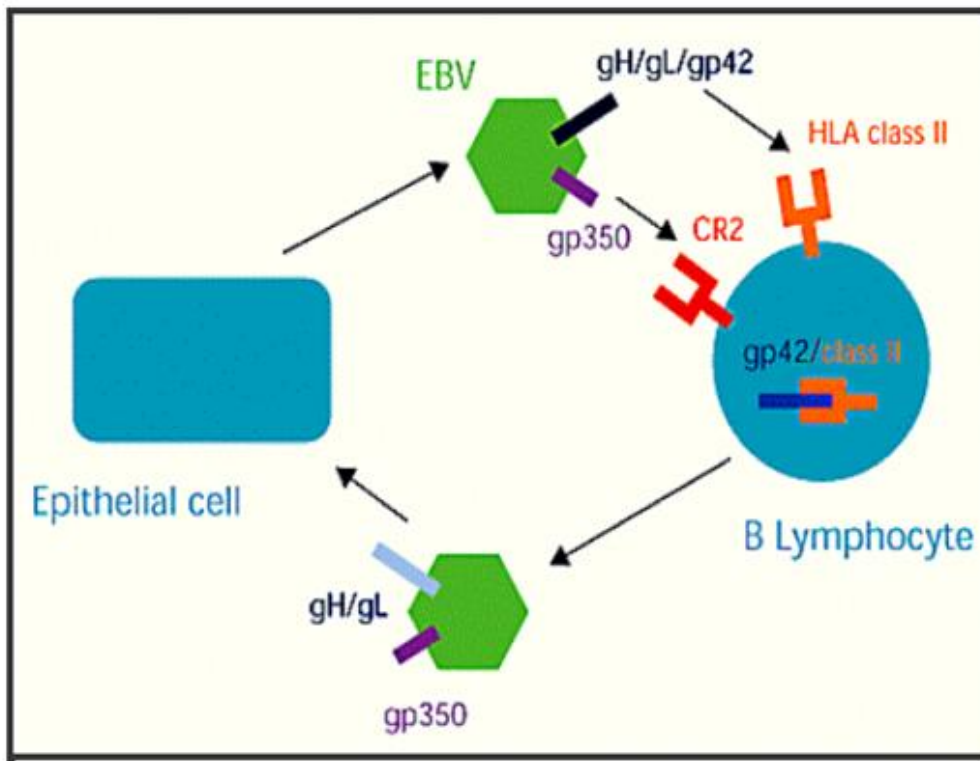


Image 24 : modèle d'infection par le virus d'Epstein-Barr

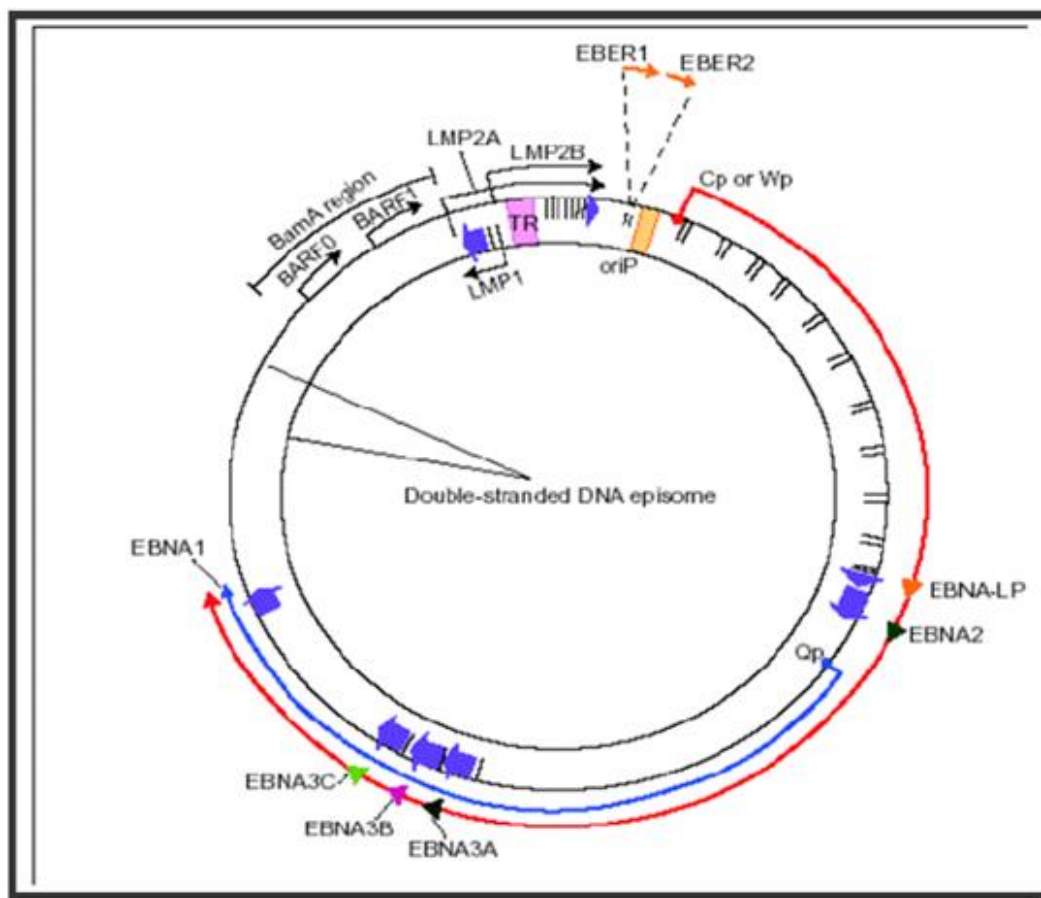


Image 25 : le génome viral (8)

III. Diagnostic :

1-Diagnostic positif

1-1-circonstances de découverte

La situation du cavum et les modalités d'extension expliquent la symptomatologie qui est souvent tardive et trompeuse. Elle est souvent en rapport avec l'envahissement des organes de voisinage. (20,41)

Ainsi le patient peut présenter les symptômes plus ou moins associés :

- un syndrome ganglionnaire
- un syndrome otologique
- un syndrome rhinologique
- un syndrome neurologique
- signes dus à l'envahissement métastatique

a-syndrome ganglionnaire :

la présence d'une masse cervicale est le symptôme le plus fréquent des UCNT, elle représente le mode de début dans 40% des cas et est retrouvée chez 87% des patients.(42)

Ce sont des adénopathies de type métastatiques : dures, infiltrantes, peu ou pas sensibles, en général hautes et postérieures rétro mandibulaires, sous digastriques, spinales et jugulo-carotidiennes. (41,42,43)

Dans notre série, l'adénopathie cervicale a été découverte chez 97.5% des patients, dont la taille dépasse 6 cm dans 5% des cas, elles étaient bilatérales dans 58.41%, 21.79% sont gauches et 19.80% droites. Le siège jugulocarotidien était le plus fréquent dont le pourcentage était estimé à 75,57% des cas.

b-syndrome otologique :

Souvent unilatéral, il représente 25% des motifs de première intention.(32)

Ces signes sont en rapport avec l'obstruction de la trompe d'Eustache directement par la tumeur, il peut s'agir d'une hypoacousie de transmission, une sensation de plénitude de l'oreille, bourdonnement voir des otalgies ou même l'aspect d'une otite moyenne aigue. (20,44)

Dans notre étude, 58.12% des malades ont eu des signes otologiques, dont l'hypoacousie qui était prédominante dans 44.46% des cas.

c-Syndrome rhinologique:

Représentant 20% des motifs de première consultation, il est en rapport avec l'envahissement antérieur des choanes et des fosses nasales. Il s'agit d'une obstruction nasale uni ou bilatérale d'apparition progressive, d'épistaxis uni ou bilatérales, de rhinorrhée purulante ou de voix nasonnée. (42)

L'obstruction nasale prédomine le syndrome rhinologique dans notre série (41.05%), ce dernier était très marqué chez nos patients, il a atteint le pourcentage 97.52%.

d-syndrome neurologique :

Révéléateur dans 10% des cas. Il est du à :

- un envahissement des nerfs crâniens par extension tumorale à travers la base du crane : se sont les nerfs II (amaurose) III (ptosis), V (névralgie trigéminal) ou ophtalmoplégie complète (atteinte du III, IV et V).
- un envahissement par les adénopathies rétropharyngées latérales dans l'espace rétro-parotidien : troubles de la déglutition et ou respiratoire (atteinte du IX et X), changement du gout au niveau de la base de langue (IX), hémiparésie du voile du palais, paralysie et atrophie des muscles trapèzes et sternocléidomastoidiens (XI) et paralysie unilatérale de langue (XII).

Ces signes peuvent accompagner un syndrome de Claude Bernard Horner par atteinte du sympathique cervical.

D'autres symptômes peuvent être retrouvés comme la douleur qui peut être due à une compression du V ou de ses branches ou une lyse osseuse de la base. La dysphagie est due à une atteinte de l'oropharynx. Un trismus peut résulter de l'envahissement des muscles ptérygoïdes ou des branches motrices du V et une protrusion orbitaire en cas d'atteinte de l'orbite postérieure.(42,43)

L'atteinte neurologique chez nos malades était retrouvée chez 48,7%, elle était prédominée par les céphalées 40.17 %, nous avons par ailleurs retrouvé 5.12% des patients présentant des douleurs faciales (compression du V), et 2.56 % une dysphonie (envahissement du X), 0.85 % un trismus (envahissement l'espace masticateur).

Tableau 10 : comparaison des circonstances de découverte entre séries

Séries	Rabat(26)	Mouelle Sonne(25)	Notre série
	Pourcentage (%)		
Syndromes			
Syndrome ganglionnaire	66.5	90.6	97,50
Syndrome rhinologique	50	62.5	97.52
Syndrome otologique	30	53	58.12
Syndrome neurologique	39	40,6	48,70
Total	224	32	121
Pourcentage de l'UCNT	74,6%	62,5%	100%

1-2-examen clinique :

L'apparition des signes précédemment décrits doit aboutir à un :

✓ Examen ORL complet :

L'examen ORL est réalisé sous anesthésie locale, de fibroscope par voie nasale ou par voie buccale. Il permet de visualiser la tumeur et de préciser sa taille ainsi que ses extensions dont les limites sont reportées sur un schéma. Des biopsies seront réalisées pour préciser la nature de la tumeur. La rhinoscopie postérieure sera réalisée en cas d'obstruction bilatérale des fosses nasales. L'examen ORL sera complété par l'étude de l'oropharynx à la recherche d'une extension tumorale et par l'évaluation de l'état auditif et bucco-dentaire. (45,46)

✓ Examen des aires ganglionnaires :

Précise : l'extension ganglionnaire cervicale, le nombre, la taille, le siège, la consistance des adénopathies et leur mobilité par rapport à la peau et aux gros vaisseaux.

✓ Examen des paires crâniennes et examen ophtalmologique :

avec étude de l'oculomotricité, fond d'œil, et champs visuel.

✓ Examen général, à la recherche de signes suggérant des métastases à distance (examen pleuro-pulmonaire, abdominal, et locomoteur).(47)



Endoscopie nasale droite montrant la cloison nasale à droite et le cornet inférieur à gauche (4)



Progression de l'endoscope le long du bord inférieur du cornet inférieur jusqu'à la découverte de la tumeur (4)



Réalisation de biopsie profondes pour examen histologique

1-3-examens paracliniques :

a-IRM du cavum et cervicale : examen de choix

De plus en plus utilisée dans le bilan diagnostique et complémentaire. Elle apprécie moins bien l'extension au niveau de la corticale osseuse que la scanographie, mais elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. En particulier L'IRM détecte bien l'extension périneurale à travers les foramen de la base du crane, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale (33), sans oublier son rôle majeur dans l'envahissement du ganglion rétro-pharyngé qui constitue le premier relais ganglionnaire (34).

Elle est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récurrences en permettant de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique (33,35). 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 de l'UCNT en T1 est comparable à celui du muscle. L'injection de gadolinium est très utile pour analyser les images en T1, car l'UCNT prend le produit de contraste et rehausse à la dose de 0,2 ml/kg modérément le signal en T1, tandis que la graisse (qui est supprimée en T1) et le muscle ne le prennent pas (36, 33,37). Sur les images pondérées en T2, l'UCNT généralement présente un signal intermédiaire entre le muscle (faible intensité) et celui liquides et du tissu inflammatoire (intensité élevée) (36,33).

Pour notre étude, un seul cas a réalisé cet examen. Cela peut être dû au niveau socio-économique bas de la plupart des patients qui entrent dans notre étude.

b-TDM du cavum et cervicale :

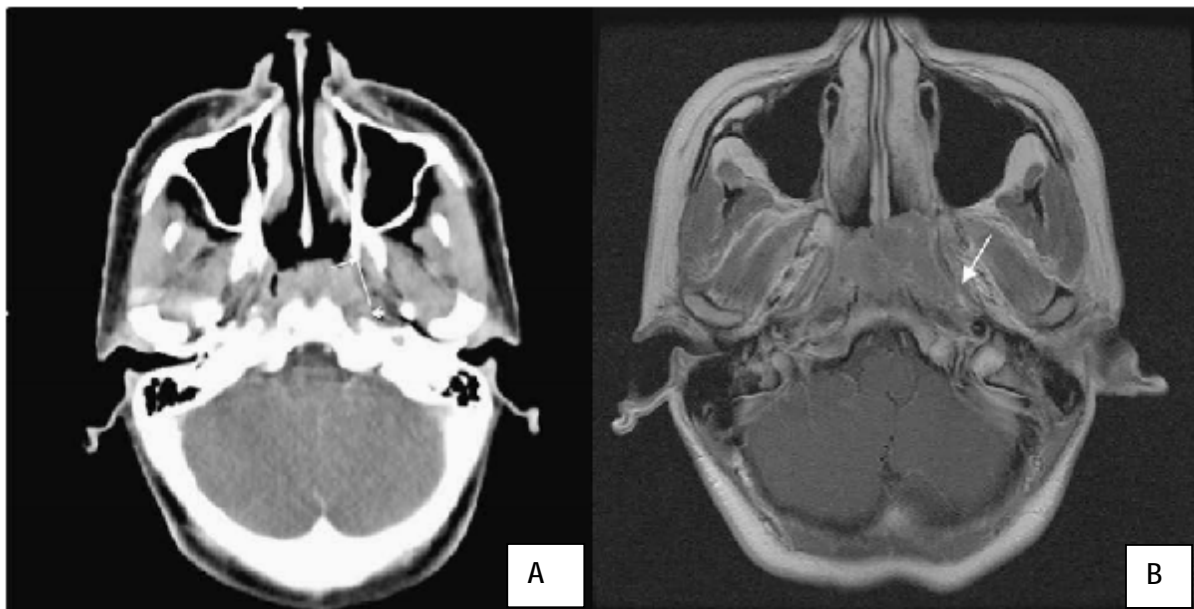
La radiologie standard est actuellement abandonné au profit de la TDM dont l'intérêt est de préciser le point d'origine, préciser l'extension locorégionale, guider la thérapeutique et le suivi post thérapeutique. On réalise des coupes axiales et coronales jointives, S'étendant du toit des orbites au palais, en élargissant le champ si nécessaire. L'examen est réalisé après injection de produit de contraste iodé. On ne se limitera pas strictement au cavum et le champ devra être suffisamment large, étendu aux chaînes ganglionnaires cervicales pour préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, para pharyngées et la base du crane (36,33). La localisation la plus fréquente est la paroi latérale du cavum, au niveau de la fossette de Rosenmüller, plus rarement la tumeur siège sur le toit du cavum. L'aspect scanographique le plus observé est celui d'une lésion bourgeonnante occupant une partie ou la totalité du cavum. Mais il peut s'agir d'un simple épaissement d'une paroi ou d'un effacement d'un des reliefs (fossette de Rosenmüller, orifice de la trompe d'Eustache) rendant le diagnostic plus difficile.

L'extension à l'espace para pharyngé est détectée par l'effacement de la graisse remplacée par du tissu tumoral avec une densité plus élevée. Elle est présente dans près de 80% des cas (36, 38,39). Au-delà l'extension se fait latéralement vers l'espace masticateur et plus en arrière vers l'espace carotidien (40). 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 détecter (40,48). 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 réropharyngé est fréquemment observée (perte du signal graisseux), l'envahissement de l'espace carotidien

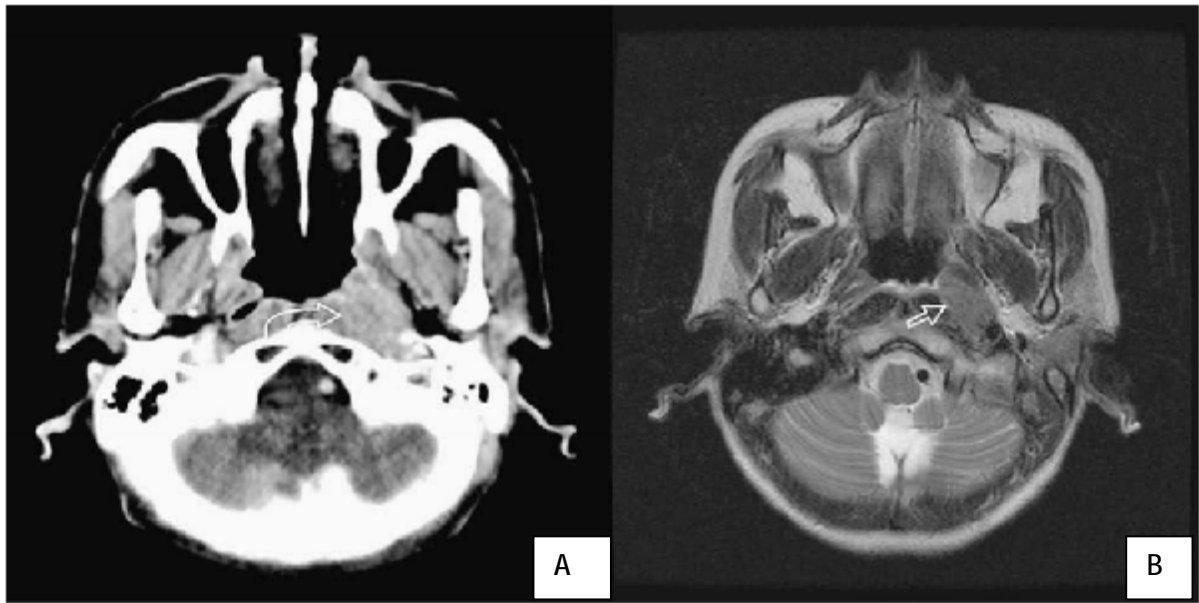
(refoulement de l'axe jugulo carotidien) est possible (40). L'envahissement des ganglions profonds rétro pharyngés, jugulocarotidiens supérieurs le foramen jugulaire, et spinal supérieur, est fortement suspecté quand la taille d'un ganglion excède 10 mm et / ou en cas de prise de contraste périphérique associée avec une hypodensité centrale (33,48). Après traitement, on instaure une surveillance par TDM indispensable trois à six mois après la fin du traitement couplée à la cavoscopie: la persistance sur plusieurs examens successifs d'un épaissement séquellaire inchangé aux différents examens, correspondant à la fibrose post radique. L'apparition d'une lésion se modifiant à deux examens successifs rapprochés, impose la biopsie au moindre doute (49, 50,51).

Dans notre série, tous les malades ont réalisé une TDM du cavum dans le cadre du bilan loco-régional, d'extension et d'évaluation.



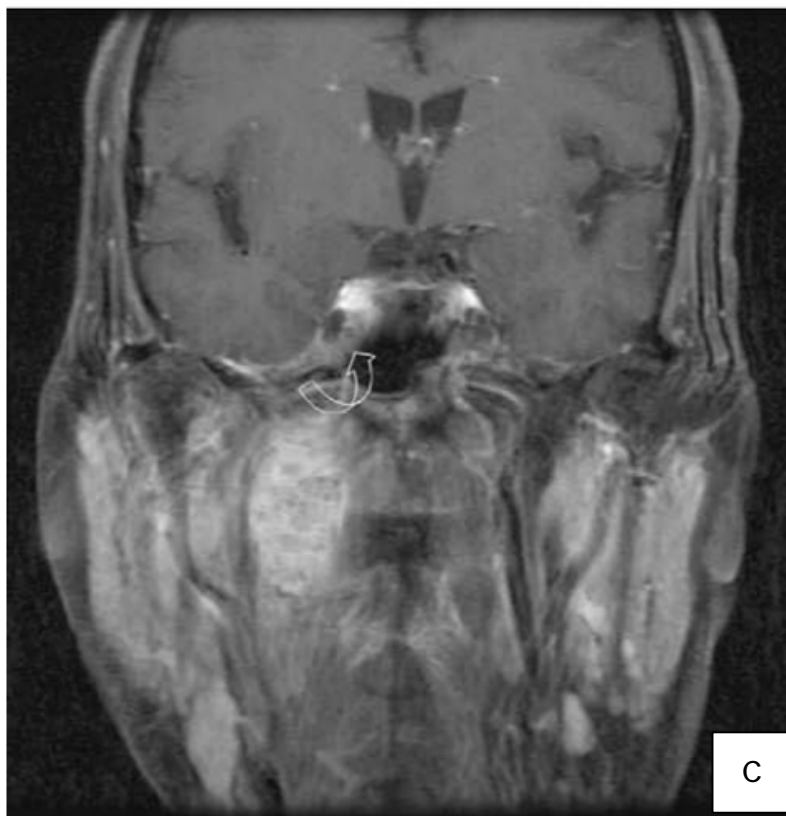
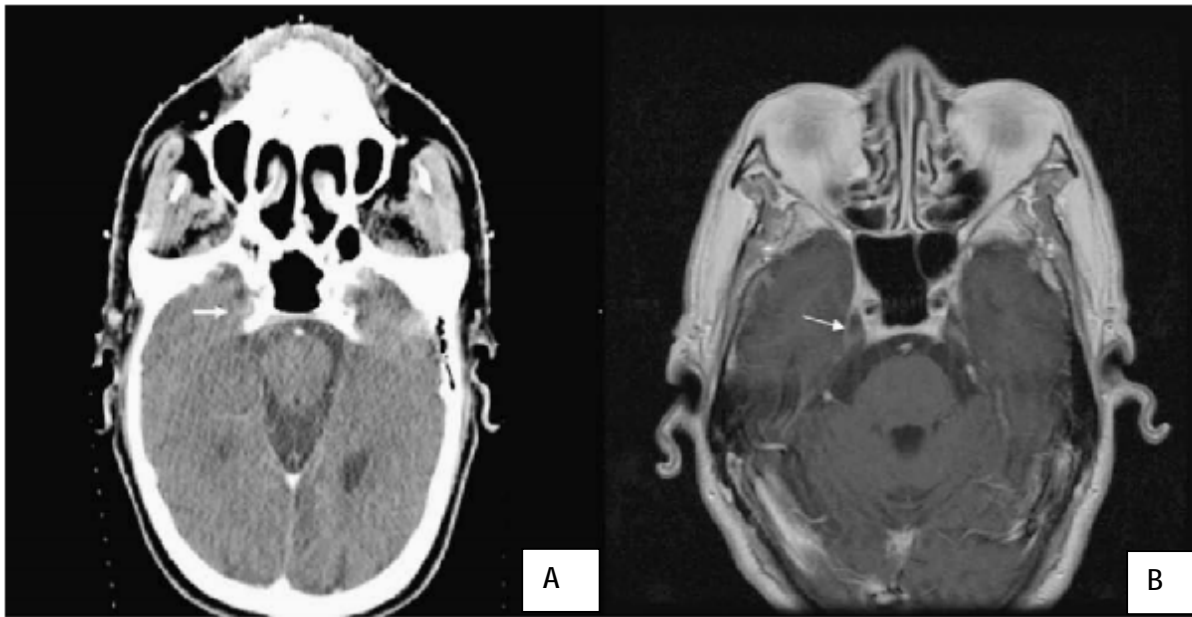
(A) coupe tomodensitométrique Axiale C+ qui ne montre pas une anomalie latéralement à la ligne tracée entre ptérygoïdien médiale (flèche fine) et l'aspect latéral de l'artère carotide (flèche courte) .

(B) Image axiale par résonance magnétique pondérée T1 montrant que la tumeur avait rompu fascia pharyngobasilaire (flèche) .(52)



(A)image tomodensitométrique Axiale avec C+ , du nasopharynx chez un patient présentant un UCNT. Qui montre une masse renforcée par le produit de contraste (flèche courbe) .

(B)image par résonance magnétique avec pondération T2 axiale du même patient montrant que la tumeur avait envahi le muscle prévertébral gauche(flèche creuse) . (52)



(A) image tomodensitométrique axiale C+ des sinus caverneux chez un patient présentant un UCNT .

Absence de masse visible dans le sinus caverneux (flèche).

(B) image par résonance magnétique axiale, pondérée en T1 montrant un élargissement du ganglion trijumeau droit (flèche) par rapport à gauche .

(C) image par résonance magnétique avec pondération T1 montrant une invasion droite du sinus caverneux avec graisse coronale supprimée. (flèche courbe) . (52)

2-diagnostic différentiels :

Des difficultés diagnostiques peuvent se rencontrer à l'examen histopathologique, en particulier sur des spécimens biopsiques montrant des artéfacts d'écrasement ; des centres germinatifs, des cellules endothéliales turgescentes ou une crypte coupée tangentiellement peuvent être pris à tort pour une lésion maligne (53).

Le diagnostic différentiel se pose le plus souvent :

- Chez l'adulte, avec un kyste du cavum, un polype solitaire de Killian , un reliquat embryonnaire ou d'une hypertrophie des végétations adénoïdes. Les localisations nasopharyngées de la tuberculose, de la sarcoïdose ou de la syphilis sont devenues rares de nos jours.
- Chez l'enfant ou l'adolescent, il peut s'agir d'une hypertrophie adénoïdienne ou d'un angiofibrome. Le caractère vasculaire de l'angiofibrome à l'endoscopie permet de suspecter le diagnostic chez un adolescent de sexe masculin et conte-indique formellement la biopsie.

L'IRM évoquera le diagnostic qui sera confirmé par une artériographie préopératoire qui permettra également une embolisation de la lésion(54).

IV. Bilan d'extension et pré thérapeutique (55) :

A-Bilan général du cancer

Le bilan pré thérapeutique recommandé comprend :

- Examen clinique complet :

Il comporte un examen clinique complet à la recherche des signes d'appel secondaires à une localisation métastatique (présente au diagnostic dans moins de 10% des cas) surtout osseuses, une douleur ou une tuméfaction, plus rarement hépatique devant une hépatomégalie ou ictère, ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire (56,58,57). L'association à un syndrome paranéoplasique présent dans l'UCNT est évoqué dans 5% des cas devant une fièvre, une réaction leucémoïde, un hippocratisme digitale, une dermatomyosite, ou un syndrome de Pierre Marie. (59,60) des explorations endoscopiques ORL dont un examen au nasofibroscope sont aussi réalisées.

- IRM ORL et du cou à défaut TDM :

La supériorité de l'IRM du cavum par rapport au scanner est établie notamment pour l'exploration des espaces profonds de la face, de l'endocrâne, et de la médullaire osseuse (61). Cependant, la TDM garde sa place pour l'étude de la corticale osseuse de la base du crâne et des premières vertèbres. L'exploration du cou jusqu'aux creux sus-claviculaires est recommandée.

- PET SCAN :

Le TEP-scanner est de plus en plus pratiqué pour la détection des métastases à distance. Dans une série australienne de 2011, l'utilisation du TEP-scanner a modifié la prise en charge thérapeutique, soit en détectant des métastases à distance occultes (8 %), soit en modifiant la classification ganglionnaire (25 %) (62). Une étude taiwanaise sur 111 patients retrouve une plus grande précision du TEP-

scanner par rapport à l'IRM pour le statut ganglionnaire cervical, mais pas pour l'espace para- et rétropharyngé, la base du crâne et le sinus sphénoïdal où l'IRM était supérieure. L'auteur conclut également que le TEP peut remplacer les examens d'imagerie conventionnels (scanner cervicofacial et thoraco-abdominal associés éventuellement à une scintigraphie osseuse) pour la détection des métastases à distance et que l'association IRM + TEP-scanner est souhaitable pour le bilan d'extension initial (63). Le TEP-scanner est, par ailleurs, d'utilisation croissante pour l'évaluation de la réponse au traitement.

- Scanner thoracique et abdominal :

Une seconde acquisition sur le thorax voire sur l'abdomen en complément est toujours associée, à la recherche de localisations secondaires.

Des reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires) sont nécessaire dans les différents plans de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse à la recherche d'une lyse. (64,65)

- Scintigraphie osseuse :

Réalisée si présence des signes d'appel à type de douleurs osseuses, en cas de tumeur classée T4, et en cas d'atteinte ganglionnaire N2, N3

- Bilan biologique comprend une numération formule sanguine, un bilan urinaire et une étude de la fonction hépatique.

- Sérologie anti EBV :

La sérologie de L'EBV est d'un grand intérêt diagnostique dans les régions à haut risque, de plus elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de récives (66). Pour une tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie, un taux élevé des anticorps anti-EBV : immunoglobulines de type IgG et IgA anti-EA va orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur l'histologie ganglionnaire.

Dans certains cas (diagnostic histologique douteux, métastase sans primitif connu), il peut-être utile d'établir la relation avec EBV. Ceci est réalisé par la détection des EBERs Sur coupes histologiques (67,68).

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

B-Bilan de l'hôte

On évalue l'état cardiorespiratoire (ECG, FEV), hépatique, rénal, NFS et ionogramme ainsi que l'état nutritionnel et l'état de la dentition cliniquement et par un cliché panoramique à la recherche de foyers infectieux dentaires dans le cadre du bilan pré radiothérapie.

C-soins pré thérapeutique

Avant de démarrer le traitement par radiothérapie, il faut effectuer des soins dentaires, et confection de gouttières fluorées.

V. Classification clinique (69):

T: la tumeur primitive du nasopharynx

Tx : la tumeur primitive ne peut être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'a aucune preuve

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur confinée au nasopharynx, ou la tumeur s'étend à l'oropharynx et /ou la cavité nasale sans extension parapharyngée

T2 : tumeur avec extension parapharyngée

T3 : tumeur envahissant les structures osseuses de la base du crane et /ou des sinus para nasales

T4 : tumeur avec extension intracrânienne et /ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infra-temporale/l'espace masticateur.

N : les ganglions lymphatiques régionaux

La particularité du type indifférencié et l'impact pronostique de ganglion lymphatique, diffère de ceux des autres tumeurs de la tête et du cou, ce qui justifie l'utilisation d'un système de N classification différente.

Nx : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués

N0 : aucun ganglion lymphatique régional métastatique

N1 : atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire.

N2 :atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques, inférieur ou égal à 6cm au dessus du creux sus claviculaire.

N3 : métastase dans un ganglion lymphatique >6cm et /ou à la fosse sus-claviculaire.

N3a : plus de 6cm dans la dimension

N3b : extension à la fosse sus-claviculaire

M : Métastase

M0 : pas de Métastase

M1 : Métastase

Classification en stades

STADE 0	Tis	N0	M0
STADE I	T1	N0	M0
STADE II	T1	N1	M0
	T2	N0 ou N1	M0
STADE III	T3	N0	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
STADE IVa	T4	N0, N1 ou N2	M0
STADE IVb	ANY T	N3	M0
STADE IVc	ANYT	ANY N	M1

La classification utilisée dans notre travail, est celle de l'OMS 1997, elle objective encore la consultation tardive de nos malades à des stades évolués. seulement 3 malade ont consulté au stade I(2,6%),27 au stade II (23,3%) ,34 au stade IV (29,3 %),alors que 52 malades ont consulté au stade III ,soit 44,8 %, cette

réalité trouve son explication dans l'insuffisance de l'infrastructure sanitaire, le niveau socioéconomique des malades qui est souvent bas et la méconnaissance de cette affection maligne ; l'adénopathie cervicale métastatique est souvent prise pour une tuberculose surtout chez les jeunes.

Tableau 11 : comparaison des stades cliniques entre séries

Séries	% de UCNT	Nb de cas	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Rabat(26)	74,6%	203	0%	1,5%	6,4%	92,1%
Mouelle Sonne(25)	62,5%	32	3,2%	0%	3,2%	59,3%
Notre série	100%	121	2,6	23,3	44,8	29,3

VI. 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- Les facteurs liés au malade :

▼ 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. (70)

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a retrouvé une différence significative en terme de survie globale entre les patients dont l'âge est supérieur ou inférieur à 45 ans en faveur des plus jeunes. (71)

▼ Le 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 terme de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en terme de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans (71)

Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en terme de survie globale en faveur du sexe féminin (72)

2-Les facteurs liés à la maladie

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un élément pronostique capital au sein duquel 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. Le contrôle local est un facteur pronostique majeur lié à la survie globale.

3- Facteurs liés au traitement :

Le type du traitement, la dose de la radiothérapie Ainsi que l'étalement de la radiothérapie jouent un rôle important dans le pronostic de l'UCNT, sans oublier la technique d'irradiation l'IMRT qui a permis d'atteindre des taux de contrôle locaux supérieurs à 90% tous stades confondus. (47)

4- Facteurs biologiques :

ADN de l'EBV circulante dans le sérum : semble être le facteur biologique pronostic le plus fort. Un taux élevé avant traitement est un facteur de mauvais pronostic. D'autre part un taux détectable après traitement indique la probabilité élevée de rechute. Une ré ascension du taux d'ADN peut précéder la rechute de 6 mois.(47)

Le taux sérique de l'enzyme lactico-deshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs (47). 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.

VII. Traitement :

L'UCNT du cavum a la particularité d'être radiosensible. Cette tumeur est également chimio sensible et ceci constitue la base logique de travaux visant à conjuguer ces deux modalités thérapeutiques.(47)

A-But :

- Stériliser le nasopharynx
- Agir énergiquement sur les métastases

B-Moyens :

1-Radiothérapie (47) :

Vu la situation anatomique du nasopharynx et l'atteinte ganglionnaire fréquente rétropharyngée, la radiothérapie constitue le pilier du traitement du cancer du nasopharynx. D'autre part, cette tumeur est radiosensible.

a-radiothérapie externe :

La radiothérapie 2D a permis de contrôler les T1 et T2 dans environ 75 à 90% des cas, mais ce taux passe à 50-75% pour les T3 et T4. Chez ces derniers, le taux de contrôle local est passé à 58 à 79% avec la radiothérapie conformationnelle. De part la proximité des organes à risque, cette irradiation est souvent responsable de séquelles invalidante parfois graves.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) avec ou sans arthrothérapie a rapidement été utilisée pour irradier l'UCNT, offrant la possibilité de délivrer une dose élevée dans la tumeur, voire de réaliser une escalade de dose, tout en épargnant les organes à risques.

Les avantages de cette technique en terme de couverture du volume cible, de contrôle local (92 à 100%), et d'amélioration de la qualité de vie ont été démontrées pour les patients tous stades confondus, et ce par des études rétrospectives, prospectives ainsi que par des essais randomisés. Cette technique s'est imposée comme un standard dans le traitement de l'UCNT.

- Préparation du patient

- ✚ Arrêt de l'intoxication alcoolo-tabagique
- ✚ Mise en état de l'état bucco-dentaire
- ✚ Prescription de solution alcaline et antiseptique pour bain de bouche
- ✚ Confection de gouttières fluorée

a-1 : position/contention

- ✓ Patient en décubitus dorsal, cale sous la tête
- ✓ Contention par un masque thermoformé prenant si possible les épaules

a-2 : volumes cibles :

- ✓ Un scanner dosimétrique sera réalisé en position de traitement, l'épaisseur des coupes sera de 3mm ou moins. Une fusion IRM/TDM est recommandée pour une meilleure définition de l'extension tumorale (Emami 2003)
- ✓ GTV N et T : correspond à la tumeur visualisée sur l'examen clinique et surtout sur le couple TDM/IRM
- ✓ CTV à haut risque : correspond au GTV et N avec une marge de 3 à 5 mm
- ✓ CTV à bas risque :
 - § N : comprend les rétropharyngés ainsi que niveaux II à V bilatéraux. Le niveau Ib homolatéral sera pris si atteinte du niveau lia
 - § T : comprend le nasopharynx en totalité, la moitié ou 2/3 du clivus, l'oropharynx, la moitié inférieure du sinus sphénoïdal ; l'étage moyen de la base du crane, l'espace parapharyngé et les fosses ptérygo-

maxillaire, la partie postérieure des fosses nasales et des sinus maxillaires.

a.2.1 : Détermination des volumes cibles

à Volumes cibles tumoral primitif

La très grande majorité des articles rapportait des séries de cancers du nasopharynx localement évolués.

à Volume tumoral macroscopique primitif

Le volume tumoral macroscopique (GTV) est communément défini comme la masse tumorale objectivable par l'examen clinique et endoscopique et les modalités d'imagerie disponibles. Notons que l'équipe du Queen Mary Hospital, à Hong Kong, inclut systématiquement la totalité du nasopharynx, y compris dans les formes localisés de stades T1-T2, dans un volume défini comme « GTV » (73).

à Volume cible anatomoclinique tumoral primitif

Le volume cible anatomoclinique (CTV) doit couvrir les voies d'extension précédemment décrites. Les différents auteurs s'accordent pour qu'il inclue :

- en haut : au moins la moitié inférieure du sinus sphénoïdal et l'étage moyen de la base du crâne (ce qui comprend donc les foramina ovale, épineux et lacerum) (74,73,75,76,77,78,79,80). Certains auteurs incluent la fossette du ganglion de Gasser (78) ou le sinus caverneux (81)
- en bas : le volume doit couvrir les extensions dans la muqueuse oropharyngée (espace pharyngée muqueux) (78). En bas et en arrière, le volume cible anatomoclinique tumoral se fusionne avec les espaces ganglionnaires rétropharyngés [74,82,81,76,77,78,79,80] ;
- latéralement : le volume cible anatomoclinique doit couvrir les espaces parapharyngés et, pour plusieurs auteurs, les espaces carotidiens (74,78). Il est possible d'inclure ces espaces en fonction de l'extension tumorale locale

ou régionale (i.e. envahissement des aires IIA). Dans tous les cas, il faudra couvrir les voies d'extension le long de la trompe d'Eustache. Plus loin, l'inclusion des muscles ptérygoïdiens médiaux (73,75), ou médiaux et latéraux (74) est systématique pour plusieurs auteurs ;

--en avant : le volume cible anatomoclinique inclut la partie postérieure des fosses nasales et, pour la plupart des auteurs, le tiers postérieur des sinus maxillaires (74,73,75,76,77,78,79,80). Il doit aussi inclure les fosses ptérygo-maxillaires, car elles constituent une voie d'extension importante (cf. supra) (74,81,73,75,76,77,80) ;

-- en arrière : le clivus est inclus par tous les auteurs (74,81, 73,75,76,77,78,79,80) ; de fait, les espaces pré-vertébraux sont aussi systématiquement inclus.

à Volume cible prévisionnel tumoral primitif.

Les marges pour obtenir le volume cible prévisionnel (PTV) tumoral sont de l'ordre de 2 à 3 mm autour du volume tumoral macroscopique ou du volume cible anatomoclinique tumoral selon les équipes (74,81,73,75,76,77,78,79,80). Deux à trois volumes cibles prévisionnels sont créés, en fonction des niveaux de doses prescrites. Le volume cible prévisionnel tumoral de plus forte dose (PTV T1) est en général créé à partir du volume tumoral macroscopique et un deuxième volume cible prévisionnel tumoral de dose plus modérée (PTV T2) est créé à partir du volume cible anatomoclinique tumoral. Une équipe construit un troisième volume cible prévisionnel, sur lequel sera prescrit une dose intermédiaire entre les deux premiers, correspondant au volume tumoral macroscopique plus 8 mm (80).

à Volumes cibles ganglionnaires

Etant données la topographie médiane du nasopharynx ainsi que la richesse du drainage lymphatique, il convient d'inclure systématiquement les aires jugulo-

carotidiennes II, III, et IV, les aires spinales V et rétropharyngées des deux côtés dans le volume prophylactique (82,83). Un volume à plus forte de dose sera créé au niveau des aires envahies. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant d'envisager une adaptation des volumes ganglionnaires à traiter en fonction de l'extension locale de la tumeur.

a-3 Organes à risque et contraintes de doses

- ✓ Moelle épinière : dose maximale (max) 46 Gy
- ✓ Tronc cérébral : dose maximale 54 Gy et moins de 1% du volume peut recevoir 60 Gy
- ✓ Chiasma et nerfs optiques : dose max 54 Gy
- ✓ Œil : dose moyenne <35 Gy
- ✓ Parotide controlatérale : dose moyenne 26 Gy, V30 Gy < 50%
- ✓ Parotide homolatérale : dose la plus basse possible
- ✓ Mandibule : 70 Gy
- ✓ Articulation temporo-mandibulaire : 65 Gy
- ✓ Cochlée : V55 Gy <5%
- ✓ Plexus brachial : dose moyenne 56 Gy, dose max : 66 Gy

a-4 : appareils et énergies

Accélérateurs linéaires (photons de 4,6 Mev mais aussi photons de haute énergie de 15 à 18 Mev pour le boost sur le CTV T haut risque en RT 3 D, électrons d'énergies différentes)

a-5 : Dose

La dose et le fractionnement de référence définis à partir des séries de radiothérapie classiques sont de 70 Gy en fractionnement de 2 Gy dans le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy dans les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaires). Dans le cadre de la modulation d'intensité, il est possible

d'opter pour un boost intégré (86,87), et de définir trois niveaux de dose : au moins 70 Gy équivalents en fractions de 2 à 2,2 Gy dans le volume tumoral à plus haut risque ainsi que dans les aires ganglionnaires envahies, 60-70 Gy équivalents en fractions de 1,8 à 2 Gy dans le volume tumoral à bas risque et de 54 Gy équivalents en fractions de 1,8 Gy dans le volume ganglionnaire prophylactique (73,75,76,77,80,84). L'équipe du National Cancer Center de Singapour définit un volume tumoral à risque intermédiaire, qui correspond au volume tumoral macroscopique plus 5 mm, dans lequel est prescrite une dose de 66 Gy équivalente de 70 Gy (80). Le Tableau 5 fait la synthèse des volumes tumoraux et doses prescrites par les différentes équipes ; les dose rapportées sont calculées en équivalence de 2 Gy en utilisant le modèle linéaire-quadratique (85), en supposant un rapport alpha/béta de 10 et en négligeant les différences d'étalement.

a-6 : Balistique et Dosimétrie

- RT 3D : les faisceaux sont à adapter et conformer en fonction des volumes cibles et des organes à risque. Plusieurs types de balistiques sont décrites, technique à 5 faisceaux en photons jusqu'à 50 Gy puis boost en fonction de l'étendue du CTV haut risque ou une technique 2D ½. Durant cette dernière le traitement du CTV bas risque T et N supérieur se fera par 2 champs latéraux opposés dont la limite inférieure sera l'os hyoïde (la limite de faisceaux ne devra pas passer au travers du GTV). La limite postérieure comprendra les aires ganglionnaire postérieure jusqu'à 40 Gy puis sera réduite à mi-corps vertébral. La partie postérieure sera alors traitée par les électrons.

L'irradiation des aires ganglionnaires cervicales moyennes et inférieures se fera par un faisceau antérieur. un boost sera ensuite délivré sur le CTV à haut risque.

- IMRT : (Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité)

Le volume tumoral est généralement traité avec une balistique comportant de 5 à 9 faisceaux équi- distants. Une technique de pondération inverse est utilisée : une optimisation propre à chaque centre et dépendante du type de logiciel de planification est élaborée. Celle-ci doit permettre au logiciel d'optimiser la distribution de dose pour chacune des incidences de faisceau, afin d'obtenir une couverture optimale pour les différents volumes cibles prévisionnels tout en préservant au mieux les organes à risque.

a-7 : Dosimétrie (+/-)

Le PTV devra être couvert par au moins 95% de la dose prescrite. Une dose maximale de 110% est tolérée dans un point, l'isodose 107% ne dépassera pas 2% du PTV. Les doses au-delà de 100% ne devront pas se situer en dehors du PTV.

a-8 : Complications : (47)

✓ Aigues :

Quasi constantes, elles apparaissent durant le traitement et disparaissent plusieurs semaines après. Elles sont aggravées par la chimiothérapie concomitante.

Radiomucite oropharyngée, hypopharyngée et laryngée. Elle est responsable de la dysphagie douloureuse avec perte de poids, parfois d'aphagie imposant la mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie et la prescription d'antalgique palier III , Dysgeusie avec anorexie aggravant la perte de poids et Radiodermite de grades I à III.

✓ Tardives :

Elles sont irréversibles. En radiothérapie 2D, l'importante taille des champs et les doses élevées nécessaires pour le traitement du nasopharynx étaient responsable d'un taux de complication de 31 à 66% dont 5 à 15% sévères.

L'utilisation de techniques modernes telles que la radiothérapie 3D et plus encore l'IMRT ont permis une nette diminution de ces complications.

§ Xérostomie : c'est la séquelle la plus fréquente, plus de 80% des patients traités en radiothérapie conventionnelle s'en plaignent. La préservation salivaire est démontrée dans tous les essais comparant IMRT et radiothérapie 2D ou 3D.

§ Les problèmes dentaires accompagnent l'hyposialie. Le port de gouttières fluorées et une bonne hygiène dentaire durant, pendant et après l'irradiation réduit ces problèmes.

§ Otite chronique et hypoacousie difficile à récupérer si elle existait avant le traitement.

§ Trismus : du à la fibrose du muscle ptérygoïde et de l'articulation temporo-mandibulaire. Le traitement peut nécessiter une geste chirurgical.

§ Sclérose sous-cutanée du cou : actuellement rare avec les photons 4-6 Mev (par rapport au cobalt).

§ Dysfonctionnement des nerfs crâniens IX à XII suite à la fibrose des tissus sur leur trajet.

§ Diminution de l'acuité visuelle : possible lorsque la tumeur est proche de l'orbite, du chiasma ou des nerfs optiques.

§ Hypopituitarisme et hypothyroïdie surviennent dans 1 à 6% des cas.

Dans notre étude, La toxicité aigüe de la radiothérapie a été représentée essentiellement par la radiodermite, la radiomucite, la dysphagie retrouvés pratiquement chez tous les malades, une hyposialie et une agueusie qui eux étaient inconstants.

Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie chez 77% des cas, l'hypoacousie chez 35% des malades et le trismus noté chez 9% des malades.

Le tableau suivant (tableau 12) retrace les manifestations séquellaires observées chez nos malades en comparaison avec d'autres études.

Tableau 12 : comparaison des complications de la radiothérapie

Complications	Séries	Notre étude	Rabat(26)	INCSG(24)	Mouelle Sonne(25)
	Pourcentage (%)				
Mucite		100	100	100	100
Dysfonctionnement salivaire		77	57	100	100
hypoacousie		35	4.4	0	12
Fibrose cervicale		3	3	4	12
radiodermite		100	0.7	8	100
Trismus		9	3	0	22
Total		121	137	26	32

b-la curiethérapie :

La curiethérapie endocavitaire peut faire appel à un applicateur adapté connecté à un projecteur de source de haut débit d'iridium 192, cobalt60, cesium137,

Elle a été proposée en situation de rattrapage de rechute localisée sans envahissement de la base du crane après radiothérapie externe. Certaines équipes l'utilisent aussi comme moyen de surimpression après radiothérapie externe, permettant ainsi une escalade de dose. L'IMRT prends de plus en plus de place dans ces indications.

1ere étape : clichés radio orthogonaux ou TDM sur lesquels on reporte des points relatifs à la tumeur et au tissus sains ou les contours de ces derniers.

2^{ème} étape : étude dosimétrique :

La prescription de dose : à un point anatomique au niveau du toit du cavum au plan central généralement à 10mm de la surface de la muqueuse. Généralement on prend des marges de 2 cm de la tumeur, la longueur à traiter dépend de l'extension de la tumeur.

La dose par fraction est en général de 3gy deux à trois fois par jour à 6h d'intervalle.

Une autre technique consiste à implanter des grains d'or radioactifs (198 Au) per nasofibroscopie.

2-chimiothérapie (88,89) :

La radiothérapie est le pilier du traitement de l'UCNT, elle permet d'atteindre une survie globale à 5 ans de 85% pour les stades I et II, mais cette survie passe à 66% pour les stades III et IV non métastatiques. Ce résultat médiocre est du à l'apparition de métastases à distance chez 30% des patients, dont la survie ne dépasse pas 12 à 18 mois (LEE 2005 et MA 2008).

L'UCNT semble être une tumeur chimio sensible. Une méta-analyse de 8 essais randomisées comparant l'association radiothérapie et chimiothérapie à la radiothérapie seule, à propos de 1753 patients souffrant de l'UCNT localement évolué non métastatiques conclue que la chimiothérapie apporte un petit bénéfice qui reste significatif sur la survie globale et la survie sans événement (Baujat 2006)

a-chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Outre l'action sur les micrométastases, la chimiothérapie délivrée en même temps que la radiothérapie joue un rôle radiosensibilisant. Il existe 8 essais de phase III tous en faveur de cette association sur le plan de la survie sans événement

et/ou survie globale. Les protocoles sont en majorité à base de cisplatine, que ce soit monothérapie ou en doublet.

L'essai phase III le plus connu et parmi les premiers, est celui de l'US intergroup 0099 (AlSarraf 1998) conduit par le RTOG, SWOG et ECOG. Les patients ayant un UCNT stade III et IV non métastatiques étaient randomisés selon un bras radiothérapie seule et un bras radiochimiothérapie concomitante avec du cisplatine 100mg/m² J1, J22 et J43 suivi de 3 cures de chimiothérapie débutant 4 semaines après la fin de la radiothérapie, avec du cisplatine 80mg/m² et 5 FU 1000 mg/m² en perfusion continue de 96h tous les 28 jours. Pour la première fois, on retrouvait une augmentation significative de la survie globale globale à 3ans (47% vs 78%) et de la survie sans progression (24% vs 69%). La toxicité, quoique plus importante dans le bras radiochimiothérapie, a été jugée acceptable. Grace à cette étude présentée en session plénière à l'ASCO 1996, la radiochimiothérapie s'est imposée comme un standard dans le traitement de l'UCNT localement évolué.

Outre la cisplatine tous les 21 jours, d'autres protocoles de chimiothérapie concomitante ont été testés dans des essais phase III comme le carboplatine/5FU ou le cisplatine hebdomadaire à la dose de 40mg/m² et ce avec une efficacité équivalente quoique qu'il n y a pas eu de comparaison directe avec le protocole de référence.

b-chimiothérapie d'induction :

le but de la chimiothérapie d'induction est d'une part de réduire la survenue de métastases et d'autre part de diminuer le volume tumoral et ganglionnaire. Plusieurs essais randomisés de phase III ont compris 2 à 4 cures de chimiothérapie première à base de cisplatine (épirubicine/ cisplatine et bléomycine) ou (5FU/ cisplatine et bléomycine) ou (5FU et cisplatine).les résultats étaient en faveur du

bras chimiothérapie d'induction versus radiothérapie seule en termes de survie sans événement mais sans bénéfice sur la survie globale.

La méta-analyse de Baujat(2006) confirme ces données : la chimiothérapie d'induction diminue les rechute locorégionales de 24% et les rechutes à distance de 35%, améliorant la survie sans événement de façon significative mais sans bénéfice sur la survie globale.

Plusieurs essais de phase II comprenant cette fois-ci une chimiothérapie d'induction suivie d'une radio chimiothérapie concomitante ont été publiés avec des résultats encourageant.

Les protocoles de chimiothérapie sont divers, comprenant (cisplatine/épirubicine/5FU) ou (5FU/cisplatine) mais aussi de nouvelles drogues telles que l'association (Gemcitabine/cisplatine), (carboplatine/paclitaxel) et (cisplatine/docetaxel). Ce dernier protocole suivi de radiochimiothérapie avec du cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² a permis une augmentation significative de la survie globale à 3 ans (94%) vs 68% dans le bras radiothérapie seule avec un p) 0.012 (102).

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante était utilisée chez 115 malades (près de 95 % des cas), le protocole appliqué associait Adriblastine et Cisplatine (A+C). L'évaluation de la réponse au traitement, objective 73.3 % de RC et 11.9 % de RP.

c-chimiothérapie adjuvante :

La difficulté du traitement adjuvant après radio chimiothérapie est la tolérance et l'observance. Dans l'essai d'US intergroup 0099, 45% des patients n'ont pu recevoir la totalité du traitement prévu. Les quelque essais randomisés ne montrent pas de bénéfice ni en survie globale ni en survie sans évènement.

d- Chimiothérapie palliative :

Elle est indiquée en cas de rechute locorégionale et /ou métastatique. Les doublets à base de sels de cisplatine sont les plus efficaces avec des taux de réponse entre 60 et 80%. Vu sa meilleure tolérance, le carboplatine est volontiers indiqué chez les patients ayant déjà reçu du cisplatine pendant le traitement curatif. Les taxanes et la gemcitabine ont également montré leur efficacité. Vu leur toxicité hématologique, les triplets sont rarement proposés sauf chez les patients naïfs de chimiothérapie, les réponses objectives sont intéressantes mais au prix d'un taux de décès toxique entre 6 à 9%. Les monothérapies peuvent être réservées en seconde ou troisième ligne. Les protocoles les plus utilisés sont :

- 5FU/cisplatine ou carboplatine, médiane de survie (MS) de 11-12 mois
- Capécitabine : MS de 13-14 mois
- Bléomycine/5FU/cisplatine +/- épirubicine
- Docetaxel/cisplatine : MS de 12 mois
- Paclitaxel/carboplatine : MS de 9-14 mois
- Gemcitabine/paclitaxel/carboplatine : survie à 1 an 83%

Le cetuximab associé au carboplatine est bien toléré mais son effet est modeste (taux de réponse de 12%). Le gefitinib n'a pas montré d'action.

L'immunothérapie anti EBV est en cours d'étude dans des essais précliniques et cliniques dont les résultats sont prometteurs.

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chimio radiothérapie concomitante est de loin la plus utilisée chez la quasi-totalité de nos malades (86,1%), puis en 2^{ème} lieu vient la radio chimiothérapie concomitante d'emblée (13%), sauf 0.9 % ont reçu une chimiothérapie palliative seule, ces derniers avaient d'emblée des métastases lors du diagnostic:

3-la chirurgie :

Elle est réservée aux rechutes ou échec ganglionnaire après radiochimiothérapie. L'efficacité de la chimiothérapie dans ces territoires irradiés étant limitée, le curage ganglionnaire apparaît comme l'alternative thérapeutique la plus faisable. Ce curage est souvent radical, sacrifiant la veine jugulaire interne, le sterno-cléido-mastoïdien et le nerf spinal. Il permet un contrôle local de 66% (Wei 1990). (90)

Certaines équipes pratiquent la nasopharyngectomie, chirurgie très délabrante dont le résultat en terme de contrôle serait satisfaisant.

C- indications (91)

Ø Stade I (T1-T2 N0 M0) : radiothérapie exclusive

Ø Stade II-III (T1-T3, N0-N2, M0) :

Radiochimiothérapie concomitante +/- CT adjuvante. Une chimiothérapie néoadjuvante est proposée en cas de N1 et N2

Ø Stade IV a et b (T4 ou N3, M0) :

chimiothérapie néoadjuvante+radiochimiothérapie concomitante +/- chimiothérapie adjuvante.

Ø Stade IVc (M1) : chimiothérapie palliative +/- Radiothérapie sur T, N ou M

La chimiothérapie concomitante suivant une chimiothérapie d'induction comprendra plutôt du cisplatine hebdomadaire ou du carboplatine.

L'indication de la chimiothérapie adjuvante n'est pas encore claire, elle se base sur les résultats de l'intergroup 0099.

✓ Traitement des rechutes locorégionales isolées :

§ Tumorale :

ü Confinée au cavum : radiothérapie externe IMRT ou curiethérapie. La nasopharyngectomie est rarement indiquée.

ü Dépasse le cavum : radiothérapie externe.

§ Ganglionnaire : curage ganglionnaire

✓ Traitement des rechutes métastatiques : chimiothérapie palliative.

La décision thérapeutique doit être collégiale et multidisciplinaire, le dossier de chaque patient doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire avant le début du traitement.

D- évolution post-thérapeutique (91)

La survie à 5 ans est corrélée au stade de la tumeur :

- Stade I : 98% à 85%
- Stade II : 92 à 70%
- Stade III : 80à 53%
- Stade IV : 28 à 61%

Dans notre étude, La durée du suivi médian était de 36 mois avec des extrêmes allant de 5 et 80 mois.

Après un recul moyen de 22.58 mois, La survie globale était de 81,8% et La survie sans rechute était de 50,9%.

E- Prise en charge et accompagnement psychologique :

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

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées. Certes, ce besoin se heurte à la pénurie de médecin et notamment d'oncologue : difficile d'accorder le temps nécessaire à chacun.

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

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

VIII- Perspectives d'avenir

Il s'agit dans la plupart des cas de tirer parti de la présence du génome viral pour être efficace contre les cellules malignes tout en épargnant les tissus sains. L'ADN d'EBV, qui est un facteur de malignité, peut devenir dans certaines conditions un facteur de vulnérabilité spécifique des cellules de carcinome du nasopharynx. Trois stratégies entrant dans ce cadre conceptuel sont actuellement proposées.

Les stratégies de rupture de la latence virale ont peu de chance d'aboutir à un cycle viral productif complet, ce qui pourrait d'ailleurs avoir des effets délétères (inondation de l'organisme par des particules virales). Leur objectif est plus limité ; il s'agit de faire démarrer et avancer le cycle viral productif jusqu'au point où les cellules malignes exprimeront des enzymes viraux susceptibles de métaboliser des pro médicaments. Ces pro médicaments administrés par voie générale pourraient alors être convertis en molécules cytotoxiques spécifiquement dans les cellules malignes (92). La possibilité de transposer cette approche en clinique dépendra de la facilité avec laquelle on pourra obtenir une rupture de la latence dans les tumeurs chez les malades, ce qui reste à explorer. (93)

D'autres groupes élaborent des approches de thérapie génique fondée sur l'utilisation d'adénovirus recombinants avec réplique conditionnelle. Ces adénovirus ont été redessinés de façon à se répliquer exclusivement dans les cellules exprimant la protéine EBNA1. En outre, ces vecteurs sont « armés de gènes codant pour des protéines pro apoptotiques comme le ligand de Fas ou la protéine BIM. L'injection intra tumorale de ces vecteurs dans des carcinomes du nasopharynx xénogreffés, associée à l'irradiation externe, permettant d'obtenir une régression macroscopiquement complète mais provisoire de ces tumeurs.

Les approches de vaccination anti-tumorale ciblée sur des protéines d'EBV donnent lieu à la fois à des recherches expérimentales et à des essais de phase I et de phase II. Les protéines cibles sont le plus souvent la LMP1 et la LMP2. Les premiers essais publiés étaient fondés sur l'utilisation de cellules dendritiques autologues pulsées avec des peptides représentatifs de la LMP2. Quelques réponses tumorales partielles ont été notées lors des essais de phase I (95). Pour gagner en efficacité, certains auteurs s'orientent vers l'utilisation d'adénovirus recombinant codant pour des protéines artificielles capables de générer des dizaines d'épitopes cibles représentatifs des LMP1 et 2. (94, 96)

D'autres méthodes thérapeutiques innovantes vont consister à explorer l'intérêt potentiel de cibles non virales, comme dans d'autres cancers plus courants. On pense aux inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine-kinase, comme les inhibiteurs de l'EGF-R à activité extra- ou intracellulaire. A terme, des inhibiteurs pharmacologiques de Met pourraient avoir un intérêt.

Enfin, il faut mentionner une approche un peu atypique, fondée sur l'utilisation de nucléosides phosphorés, des molécules conçues pour inhiber des ADN polymérase virales. Certains de ces agents, comme le cidofovir, ont une activité anti-tumorale sur des lignées de carcinomes du nasopharynx xénogreffées, malgré l'absence d'expression de la polymérase d'EBV (97). Dans certains cas, le cidofovir peut exercer un effet synergique de celui de l'irradiation. (98)

VIII. Surveillance :

A-But :

Détecter les récurrences et les complications thérapeutiques

B-Moyens :

- Examens clinique et cavoscopie : tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an.
- IRM : la première IRM sera réalisée 8 à 12 semaines après la fin du traitement puis une fois par an pendant 5 ans
- Radiographie thoracique, échographie abdominale : peuvent être réalisées une fois par an pendant 5 ans ou indiquées en cas de signes cliniques de rechute métastatique.
- Scanner thoracique et/ou abdominal, scintigraphie osseuse ou Pet scan : en cas de présomption de métastase.
- Surveillance endocrinienne : 1 fois par an à vie
- Consultation chez le dentiste : 2 fois par an à vie.

Conclusion

L'UCNT demeure un sérieux problème de santé publique dans de nombreux pays et plus spécifiquement au Maroc. Il constitue une entité anatomo-clinique fascinante tant par les connaissances acquises depuis la mise en évidence de son originalité que par les incertitudes qui subsistent encore dans l'interprétation de son étio-pathogénie.

Le stade avancé au moment du diagnostic, et la fréquence élevée des récives métastatiques, font de ce type de cancer une affection de mauvais pronostic.

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

La scanographie et l'IRM sont reconnues comme étant des techniques d'imagerie complémentaires pour le bilan initial (extension locorégionale). La TEP confirme son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement et la détection des récives.

L'association chimio-radiothérapique représente le meilleur moyen thérapeutique actuel.

Elle permet un meilleur contrôle locorégional à des doses d'irradiation plus tolérables et un effet systémique permettant une réduction de taux de métastases à distance, les progrès récents de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, devront faire la technique de référence pour la prise en charge de nos malades.

RESUME

L'objectif de notre étude était de dégager le risque élevé de l'UCNT et d'étudier les différents paramètres cliniques et thérapeutiques de cette affection au service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES.

Patients et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 121 patients diagnostiqués porteurs d'un UCNT entre février 2012 et février 2013 et traités au service d'oncologie-radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

Résultats : dans la même période, L'âge de nos patients varie entre 10 ans et 86 ans, la tranche d'âge la plus touchée est de 41 à 60 ans (47.2%), le sexe-ratio était de 1.75 .

Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par l'adénopathie cervicale (97.50%). On a eu 52 malades qui ont consulté au stade III, soit 44,8 %. Le traitement était basé sur la chimiothérapie néoadjuvante (82%) ainsi que sur la radio-chimiothérapie concomitante (96,10%). 44 patients étaient perdus de vue. Après un recul moyen de 22.58 mois, l'évolution a été marquée par un Bon control loco-regional chez 50,9%, une Récidive loco régionale chez 10,57%, et des métastases à distance chez 12,5%. Ainsi La survie globale était de 81,8% et La survie sans rechute était de 50,9%.

Discussion : le pronostic de ce cancer reste mauvais vu les formes localement avancées (fréquence élevée des stade III et IV) et la fréquence des récurrences métastatique.

Conclusion : l'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer par un diagnostic précoce et d'instaurer des infrastructures médicales plus accessibles et plus développées.

Summary

The aim of our study was to identify the high risk of UCNT and study the various clinical and therapeutic parameters of this pathology at the department of radiotherapy at the university hospital of Fes.

Patients and methods: This is a retrospective study of 121 patients diagnosed carriers of a UCNT between February 2012 and February 2013 and treated at the department of Radiation Oncology of the university hospital of Fez.

Results: In the same period, the age of our patients varies between 10 and 86 years, the most affected age group is 41 to 60 years (47.2%), the sex ratio was 1.75.

The diagnosis is often late with a revealing symptomatology dominated by cervical lymphadenopathy (97.50%). We had 52 patients with stage III disease, or 44.8%. The treatment was based on neoadjuvant chemotherapy (82%) as well as the concomitant radiochemotherapy (96.10%). 44 patients were lost to follow. After a mean of 22.58 months, the evolution has been marked by a good loco-regional control in 50.9%, loco regional recurrence in 10.57%, and distant metastases in 12.5%. So Overall survival was 81,8% and the relapse-free survival was 50.9%.

Discussion: the prognosis of nasopharyngeal cancer still bad due to the frequency of locally advanced stages (stage III and IV) and metastatic recurrence.

Conclusion: improving the prognosis of this cancer must go through early diagnosis and by establishing more accessible and developed medical facilities.

مطبق

المن من هذه الدراسة هو التعرف على مظاهر مهمة لسرطان البلعوم الأنفي متفاضل والإحاطة بمخالفات معيارية الوبائية له و كيفية العلاج بهذه المن في فلسطين.

المرضى والموائل : الدراسة كالتسوية تضمت 21 مريضاً تم تشخيصهم بين فواير 2012 وفواير 2013 في مركز الطلي نكولوجيا وعلاج الأورام بالإشعاع لفيمس تش في الجا معي الحسل ثانياً في فلسطين.

النتائج : في فترة نفسها، كان سن مرضانا يتراوح بين 10 و 86 سنة كما وجدنا الارتفاع في الأعمار و الإصابة هي من 41 إلى 60 سنة (47.2%)، هذا ما كانت نسبة الجنس = 1.75.

لقد كان تشخيص في معظمه متأخر حيث كانت العلاجات ممتدة و الإصابة الأكثر شيوعاً تشتمل على مفاصل قديمة مفعولة الوجود بالعق (97.50%). كان هذا 52 مريضاً تشتمل في مفاصل الأذن من المن (44.8%). استند العلاج على الأولوية الأولية بنسبة 82%، وكذلك على الإشعاع كعلاج مساعد في 96,10%، قدنا 44 مريضاً خلال المتابعة. بعدم توسط 22.58 شهر من هذا المتابعة من التطور بضغط ليدم نطقة حذرية لجانبة بنسبة 50,9%، ما لاحظنا عند 10,57% رجوع محلي وجانبي للورم، وكذلك تراجعاً يسوطانية عن بعد عند 12,5%. وفي الأخرى استندنا ان نسلية تشخيص الالاج مالي هي 81,8%، ما كانت نسلية تشخيص الخذالية مشتملها رجوع الورم تعادل 50,9%.

المناقشة: إننا نذكر هذه السوطانية ما يكون أيضاً وأسباب ذلك ترتبط تشخيص المن في مرحلة متطورة (توجد مرفوع مراحل III و IV) وكذلك التردد في تشخيصه لحدوث الأخطاء في التشخيص في أماكن أخرى.

الخلاصة: إننا نذكر هذه السوطانية تشخيصها مبكراً إن شاء الله تعالى والصديقية متطورة يجعلها أكثر قرباً للرضى.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-De The G. et Hubert A., 1988. Modes de vie et cancers. Editions Robert Laffont, S.A., Paris.

- 2-El Gueddari B. et Chaouki N., 1991. Bull cancer Paris 1991 Approche épidémiologique descriptive du cancer au Maroc à travers l'activité de l'Institut National d'Oncologie. (1986- 1987). Bull cancer Paris, 78: 603-609.

- 3-Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM., 2004. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, IARCPress.

- 4-Geddes M., Balzi D., Buiatti E., 1993. Nasopharynx cancer in Italian migrants. Cancer causes control, Mar, 4 (2): 111-116.

- 5-HUBERT (A.), ROBERT LAMBLIN (J.) 1986, Cancer du rhinopharynx au Groenland, Facteurs alimentaires et autres facteurs socio-culturels, in D. Lemonnier, Y. Inglebeck (éds), Les malnutritions dans les pays du Tiers-Monde, INSERM, vol. 136, p. 495-500.

- 6-HUBERT (A.), ROBERT LAMBLIN (J.) 1988, Apport de l'anthropologie aux enquêtes épidémiologiques : le cas du cancer du rhinopharynx, Bull. et Mém. de la Soc. d'Anthropologie de Paris, série XIV, 5, 1-2 : 35-46 .

7- Choi PH, Suen MW, Huang DP, Lo KW, Lee JC. Nasopharyngeal carcinoma : genetic changes, Epstein-Barr virus infection, or both. A clinical and molecular study of 36 patients. *Cancer* 1993 ; 72(10):2873-2878.

8- Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 757-68.

9- Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol: mechanisms of disease* 2006 ; 1 : 375-404.

10- Munz C, Moormann A. Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies. *Semin Cancer Biol* 2008 ; 18 : 381-7.

11- Klibi J, Niki T, Riedel A, et al. Blood diffusion and Th1 suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells. *Blood* 2009 ; 113 : 1957-66.

12- Chou J, Lin YC, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008 ; 30 : 946-63.

13- Zheng H, Li L, Hu D, Deng X, Cao Y. Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Cell Mol Immunol* 2007 ; 4 : 185-96.

14-242 P.-Y. Marcy et al. / *Cancer/Radiothérapie* 9 (2005) 240-250

15- lymph nodes : classification de Robbins adaptée selon Robbins KT, Atkinson JLD, Byers RM, et al. (2001)

16- A.L. Braccini et al. / Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 715–723

17-Odile Casiraghia,* , Marine Lefèvreb a/ *Département de pathologie, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France.*b/ *Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20,France.*Accepté pour publication le 24 septembre 2009.

18- Lo AKF, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs. PNAS 2007 ; 104 : 16164-9.

19- busson P.ooka T cobrex M.carcinome nasopharyngés associés au virus EBV : de l'épidémiologie à la thérapeutique Médecine sciences 2004,20,4 : 11-7

20-fandi A. Altun M . Azil N . carcinomes indifférenciés du nasopharynx: aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutques . Bull cancer(1994) 81; 571-586

21- el Gueddari B.. Approche épidémiologique des cancers du cavum au Maroc. Maroc médical tome IV décembre 1984.

22-Stewart et Kleihues, 2003 ,Yu, 1990, Muir et al 1987, WHO 1979.

23- EL Gueddari B.Gherbaoui M. etudes immuno virologiques dans le cancer du nasopharynx. Archives de l'institut Pasteur du Maroc/n6 -1991

24- Al Sarraf M. Decker DA. Drelichman A. Superiority chemoradiotherapy Vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: preliminary results of intergroup.0099 (SWOG, RTOG, ECOG), Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1996; 15:882.

25-Mouelle S.A. Essomba B.M Fouda.A. Ndoum.P.Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala. Medecine d'Afrique noire 2001-48 (3): 97-101.

26-Bakkali H. le carcinome du nasopharynx a propos de 224. thèse N 261 , année 2000. Rabat.

27-Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdellah M, El Maya, et al. Retrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institue Salah Azaiz from 1969 to 1988. Proceedings ASCO 1996;15:197 (American society of Clinical Oncology).

28-Leung TW, Tung SY, Sze WK, Wong FC, Yuen KK, Lui CM, et al Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns, Head Neck 2005;27:555-65.

29- Lee AWM, Sze WM, Au JS et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1107-16.

30-partanen T(1993) Formaldehyde exposure and respiratory cancer---a meta-analysis of the epidemiologic evidence Scand J. Work Environ. Health 11 :409—

31- Santemaghreb.com ; le guide de la santé et de la médecine en Algérie :
<http://www.santemaghreb.com/algerie/cavum.htm>

32http://www.dematice.org/emed/courses/D3ORLOPPHTALMOSTOMAT/document/Cours_d_ORL_2009-2010/CANCER_DU_NASOPHARYNX_2009_2010.pdf

33-65-Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP. Radiology 1997;202:463-470.

34-Cohen. F, Monnet. O, Casalonga. F, Jacquier. A, Vidal. V, Bartoli.JM roulin. A journal radiology 2008,89 :95667.

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

36-67-Bouhris J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20-590-A-10,14p.

37-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.

38-Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, Chang Lai SP.

Comparison of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1130-1134

39-Chang Yao, Tung Che-Huang, Hung Yu-Tzu et al. Requirement for cell-to-cell contact in EBV infection of nasopharyngeal carcinoma cells and keratocytes. *Journal of virology* 1999;73(10):8857-8866.

40-71-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.

41-Altun M. Azli N. Armand J.P. Fandi A. Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer epidemiology, staging and treatment, *Semin. Oncol.* 1994; (21) pp. 382-397.

42-Boussen H. Bouaouina N. Mokni-Baizig N. Gamoudi A. Chouchane L. Les carcinome du nasopharynx/ données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004;11 : 15-22

43-Perez CA. Devineni VR. Marcial-vega V. Marks JE. Simpson JR et Kucik N. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1992), pp. 271-280.

44-HO JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4/ 183-188

45-Schwaab G. Micheau C. Eschwège F et Lengrand D. Les carcinomes du nasopharynx Etude anatomo-clinique, clinique traitement, résultats, Lemerle, Masson, Paris (1993), pp.88-89.

46-Kao CH. Hsieh JF. Tsai SC. Ho YJ. Yen RF. Chang Lai SP. Comparision of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma, Ann Otol Rhinol Laryngol 109 (2000), pp. 1130-1134.

47- Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie /2013. pp: 250-253

48-72-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.

49-Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994;21:382-397.

50-Schwaab G, Micheau C, Eschwège F et Lengrand D. Les carcinomes du nasopharynx : Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats. Lemerle, Masson, Paris 1993,pp.88-89.

51-. Eschwège F, El Gueddari B, Bourhis J. Carcinomes du nasopharynx: aspects cliniques, indications et résultats de la radiothérapie transcutanée et de la curiethérapie. Cancer Radiother 2001;5:189-194.

52-XIN-BIAO LIAO, M.D.,* YAN-PING MAO, M.D.,* LI-ZHI LIU, M.D.,y LING-LONG TANG, M.D.,*

YING SUN, M.D., PH.D.,* YAN WANG, M.D.,* AI-HUA LIN, M.D., PH.D.,z CHUN-YAN CUI, M.D.,y

LI LI, M.D., PH.D.,y AND JUN MA, M.D.* HOW DOES MAGNETIC RESONANCE IMAGING INFLUENCE STAGING ACCORDING TO AJCC STAGING SYSTEM FOR NASOPHARYNGEAL CARCINOMA COMPARED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 72, No. 5, pp. 1368–1377, 2008

53- M.R. Bahriza, R. Kassaa, A. Tibouka, Z.C. Amira,F. Terkmania, D. Chilla, F. Asselaha, M. Benhalimab,D. Djennaouic, M. El Hadjenec, H. Meloulid, S. Oukrife, K. Bouzidf: Cancer du nasopharynx en Algérie, Annales de pathologie (2010) 30S, S126—S129

54-<http://www.medecine.uns-tlse.fr/dcem3/module15/145%20-%203%20Tumeurs%20Rhinopharynx.pdf>

55-Tomokazu Yoshizaki*, Makoto Ito, Shigekyuki Murono, Naohiro Wakisaka et al. Current understanding and management of nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx 39(2012) 137-144

56- Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, Chua DT, Zee BC, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area : The hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 ;61 :1107-16

57-Marandas. P, Marandas. N. Cancers du nasopharynx.Rev Prat 2000 ;50 :1556 61.

58-Parkin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents Lyon : IARC 1997 ;143 :814-5

59- Mebazaa A, Boussem H, , Nouiira R, Rokbani L, Ben Osman-Dhahri A, Bouaouina N, et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia : A multicenter national retrospective study of 20 cases. J Am Acad Dermatol 2003 ;48 :530-4.

60-Boussem H, Mebazaa A, Nasr C, Khalfallah S, Gamoudi A, Mezlini A, et al. Dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma. Report of 8 cases and literature review. Arch Dermatol 2006 ;42 : 112-3.

61- Liao XB, Mao YP, Liu LZ, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for naso-pharyngeal carcinoma compared with computed tomography ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ;72 : 1368-77

62- Law A, Peters LJ, Dutu G, et al. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2011 ; 55 : 199-205.

63- Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009 ; 36 : 12-22.

64- Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM, et al. Cancer du nasopharynx. J Radiol 2008 ;89 : 956-67.

65-Manavis ? J, Sivridis, L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma : the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotharapt treatment planning. And outcome of the disease, Clin Imaging 2005 ;29 :128-33.

66- Zong YS, Zhang J.X, Chen H.L, Chan K.H, Nicholls J.

Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1992;69:3-7.

67- 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.

68- Raab-Traub N.

Epstein-barr virus in the pathogenesis of NP.

Semin.Cancer Biol 2002;12:431-441.

69-American joint committee on cancer(AJCC) TNM Staging system for the pharynx (7th ed, 2010)

70-Dean Martin WM, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:991-999

71-Haldun S , Erkal Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome
Radiotherapy and Oncology 61 (2001) 247-256

72-Mu-Tai Liu¹. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma Jpn J Clin Oncol 2003;33(10)501-508

73- Kwong DLW, Pow EHN, Sham JST, McMillan AS, Leung LHT, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma:a prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer 2004;101:1584-93.

74- Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK, Ship JA, Ten Haken R, Pu AT, et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields:assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. IJROBP 1998;41:559-68.

75- Kwong DLW, Sham JST, Leung LHT, Cheng ACK, Ng WM, Kwong PWK, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. IJROBP 2006;64:374-81.

76- Lee N, Xia P, Fischbein NJ, Akazawa P, Akazawa C, Quivey JM. Intensitymodulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. IJROBP 2003;57:49-60.

77- Lee N, Xia P, Quivey JM, Sultanem K, Poon I, Akazawa C, et al. Intensitymodulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma:an update of the UCSF experience. IJROBP 2002;53:12-22.

78- Marcy PY, Zhu Y, Bensadoun RJ. Target volumes in radiotherapy – head and neck tumors intensity – modulated radiation therapy (IMRT) of nasopharyngeal carcinoma:practical aspects in the delineation of target volumes and organs at risk. *Cancer Radiother* 2005;9:240-50.

79- Sultanem K, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma:the University of California-San Francisco experience. *IJROBP* 2000;48:711-22.

80- Tham IW-K, Hee SW, Yeo RM-C, Salleh PB, Lee J, Tan TW-K, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. *IJROBP* 2009;75:1481-6.

81- Kam MKM, Teo PML, Chau RMC, Cheung KY, Choi PHK, Kwan WH, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy:the Hong Kong experience. *IJROBP* 2004;60:1440-50.

82- Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, Coche E, Duprez T, Hamoir M, et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck neoplasms. *Cancer Radiother* 2001;5:614-28.

83- Gregoire V, Scalliet P, Ang KK. *Clinical Target Volumes in Conformal and Intensity Modulated Radiation Therapy*: Springer; 2004

84- Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensitymodulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer:update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *IJROBP* 2006;64:57-62.

85- Scalliet P, Cosset JM, Wambersie A. Application of the LQ model to the interpretation of absorbed dose distribution in the daily practice of radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1991;22:180-9.

86-Schwartz M, Vuong T, Ballivy O, Parker W, Patrocinio H. Accelerated radiotherapy with simultaneous integrated boost fractionation and intensity-modulated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007;136:549-55.

87-Sultanem K, Shu HK, Xia P, Akazawa C, Quivey JM, Verhey LJ, et al. Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma:the University of California-San Francisco experience. *IJROBP* 2000;48:711-22.

88- Edwin P. Hui, Brigette B. Ma, Sing F. Leung et al. Randomized Phase II Trial of Concurrent Cisplatin-Radiotherapy With or Without Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *J of Clinical Oncology*, Vol 27, NO 2, pp. 242-249,2009

89-Lei Chen, Chao-Su Hu, Xiao-Zhong Chen et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. A phase 3 multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, Vol 13: 163-71, 2012

90-Jiade J. Lu, LW. Brady. *Decision Making in Radiation Oncology* 2011.pp 45-74

91-Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology* 2nd Edition 2004. Pp 579-600.

92- Feng W.H. Israel B. Raab-Traub N. Busson.P Kenney S.C. Chemotherapy induces lytic EBV replication and confers ganciclovir susceptibility to EBV-positive epithelial cell tumors, *Cancer Res.*62 (2002), pp. 1920-1926

93- Paul S. Etienne R. *Immunothérapie génique du cancer : Cancer genetic immunotherapy* *Transfusion Clinique et Biologique*, 2002;9,5-6: 301-21

94- Duraiswamy J.Bharadwaj M.Tellam J. Connolly G. Cooper L. Moss D. Induction of therapeutic T-cell responses to subdominant tumor-associated viral oncogene after immunization with replication-incompetent polyepitope adenovirus vaccine, *Cancer Res.* 64 (2004), pp. 1483-1489.

95- Lin C.L. Lo W.F. Lee T. H Ren Y. Hwang S. L Cheng Y.F. Immunization with Epstein Barr Virus (EBV) peptide-pulsed dendritic cells induces functional CD8+ T-cell immunity and may lead to tumor regression in patients with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma, *Cancer Res.*62 (2002), pp. 6952-6958.

96-Duraiswamy J. Sherritt M. Thomson S Thomson S. Tellam J. Cooper L. et Connolly G. Therapeutic LMP1 polyepitope vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma, *Blood* 101 (2003); pp. 3150-3156.

97- Muroso S. Raab-Traub N. Pagano J.S. Prevention and inhibition of nasopharyngeal carcinoma growth by antiviral phosphonated nucleoside analogs, *Cancer Res.* 61 (2001), pp. 7875-7877.

98- Abdulkarim B. Sabri S. Zelenika D. Deutsch E. Frascogna V. Klijanienko J. Antiviral agent cidofovir decreases Epstein-Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies, *Oncogene* 22 (2003), pp. 2260-2271.

99-Dardari R . Khyatti M. Jouhadi H. Benider A. Ettayebi. Kahlain A. study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma, *Int. J Cancer* 92 (2001), pp.294-297.

100-Goldsmith DB. West TM. Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern chinese: a meta-analysis. *clin otolaryngol.* 2002; 27: 61-7

101-Burt RD. Vaugan TL. Mcknight B. Davis S. Beckmann AM. Smith AG. associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the united States. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 1987, 39: 293-6.

102- ABY Hui, W Shi, PC Boutros, N Miller, M Pintilie... - Laboratory ..., 2009 - nature.com.