

Liste des Abréviations

A+C	: Doxorubicine et Cisplatine
AC	: Aucun changement
ACE	: Antigène carcino embryonnaire
ACTH	: Adréno cortico trophic hormone
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
ASCO	: American society of clinical oncology
Bcl	: B cell lymphoma
BEC	: Bléomycine, epirbucine et cisplatine
C-	: Sans contraste
C+	: Avec contraste
CD	: Cluster of Différenciation
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CK	: Créatine kinase
CNP	: « NPC » carcinome nasopharyngé
CTC	: National cancer institute
CTLs	: cellules T cytotoxique spécifique
CTV	: Volume tumoral anatomoclinique
EA	: Early antigen
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: virus d'Epstein-Barr
EMA	: Epithelial membranary antigen
F	: Feminin
FEV	: Forced expiratory volume
FSH	: Hormone folliculo stimulante
FU	: Fluorouracil
GH	: Growth hormone
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
LH	: Hormone lutéinisante
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
MLC	: Multileaf collimator
MV	: Méga volt
NFS	: Numeration formule sanguins
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Otorhinolaryngologie
ORN	: Ostéoradionécrose
PDV	: Perdu de vu
PM	: Progression de la maladie
PTV	: Le volume cible prévisionnel
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
RTOG	: Radiation therapy oncology group
SCM	: Stérno cléido mastoïdien
SIB	: Simultaneous integrated boost
SMART	: Simultaneous modulated accelerated radiation therapy
TA	: Thoraco-abdominal
TDM	: Tomodensitométrie

TEP	: Positron émission tomographie
TH	: Tomothérapie hélicoïdale
TNM	: Tumor node metastasis
TR	: Terminal repeat
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

PLAN

INTRODUCTION	8
DONNEES GENERALES SUR LE CAVUM ET L'UCNT.....	10
I. ANATOMIE DU CAVUM	11
1. Situation topographique et rapports	11
2. Vascularisation du cavum.....	19
3. L'innervation du cavum	20
4. Drainage lymphatique	21
5. Espaces profonds de la face	23
II. ANATOMIE RADIOLOGIQUE ET ENDOSCOPIQUE DU CAVUM	25
1. Radio anatomie du cavum	25
2. Anatomie endoscopique du cavum	30
III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU CAVUM	32
IV. HISTOLOGIE	33
1. Macroscopie.....	33
2. Microscopie	34
3. Immuno-histochimie.....	35
V. MODALITES D'EXTENSION	36
MATERIEL ET METHODES.....	38
I. Cadre et période de l'étude	39
II. Critères d'inclusion	39
III. Critères d'exclusion	39
IV. Analyse des données	41
V. Fiche d'exploitation	41
RESULTATS	46
I. Difficultés et limites de l'étude :.....	47
II. Caractéristiques épidémiologiques :.....	47
1. Fréquence :	47

2. Données sociodémographiques :	48
3. Les antécédents :	51
III. Circonstances de découverte :	52
IV. Caractéristiques cliniques :	53
1. Durée d'évolution des symptômes :	53
2. Manifestations cliniques :	53
3. Les signes physiques :	56
V. Étude anatomopathologique :	58
1. Siège de la biopsie :	58
2. Type histologique :	58
VI. Bilan radiologique :	58
A. Bilan locorégional :	58
B. Bilan d'extension à distance :	60
VII. Bilan biologique :	61
VIII. Prise en charge thérapeutique :	61
IX. Suivi des malades:	66
DISCUSSION.....	68
I. Profil épidémiologique	69
1. Fréquence des cancers du cavum et variations géographiques	69
2. Répartition par sexe et par âge	70
II. Etiopathogénie.....	72
1. Facteurs génétiques	72
2. Marqueurs de prolifération et d'apoptose	73
3. Facteurs environnementaux	73
4. facteur virale	74
III. Les caractéristiques cliniques	76
1. Les signes révélateurs	76

IV. Etude anatomopathologique	81
V. Examens paracliniques	82
1. Examens radiologiques	82
2. Etudes sérologiques anti EBV	85
3. Bilan d'extension	85
4. Bilan pré thérapeutique	87
VI. Classification clinique	87
1. Selon l'extension tumorale	89
2. Selon l'extension ganglionnaire	89
3. Selon l'extension métastatique	90
VII. Traitement	90
A. But du traitement	91
B. Moyens	92
C. Indications (U.Kontny, S.Franzen 2016) (enfant et adulte jeune)	121
D. Evolution post thérapeutique	124
VIII.Facteurs pronostiques	126
1. Facteurs liés au malade	126
2. Facteurs liés à la maladie	126
3. Facteurs liés au traitement	126
4. Facteurs biologiques	127
XI.Prise en charge et accompagnement psychologique	127
X. Perspectives d'avenir	128
CONCLUSION.....	130
RESUMES	132
BIBLIOGRAPHIE	136

INTRODUCTION

Le cancer du cavum chez le sujet jeune est fréquent dans le pourtour méditerranéen où il présente 18% de l'ensemble des carcinomes du nasopharynx chez le sujet moins de 20 ans [1] et au Maroc où il présente 31% des cancers du cavum chez le sujet moins de 40 ans [2]. Ce cancer se caractérise par une répartition géographique particulière avec une incidence élevée supérieure à 30 cas/100000 habitants/an en Asie du Sud-est et en Sud de Chine [3], intermédiaire (8 à 12 /100000 habitants/an) dans les pays du pourtour méditerranéen dont le Maroc [4] et enfin des zones avec une incidence faible (<2/100000 habitants/an) en Europe et dans les pays occidentaux [5; 6].

L'incidence du cancer du cavum se caractérise par une répartition bimodale avec un premier pic chez le sujet jeune entre 20 et 30 ans et un deuxième pic après 60 ans [7].

La localisation anatomique profonde et la symptomatologie clinique trompeuse, sont à l'origine d'un retard du diagnostic.

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

L'objectif de notre travail, est de rapporter l'expérience conjointe entre les services d'oto-rhinolaryngologie et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès concernant le traitement du cancer du cavum chez les patients de moins de 20 ans, en décrivant aussi les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques.

DONNEES GENERALES

SUR LE CAVUM ET L'UCNT

I. ANATOMIE DU CAVUM [10, 11, 12, 13, 14]

1. Situation topographique et rapports :

Le cavum ou le nasopharynx forme la partie supérieure du pharynx où s'ouvrent les fosses nasales et les trompes d'Eustache. Située en arrière des choanes, en avant des deux premières vertèbres cervicales, sous la base du crâne et se prolonge en bas avec l'oropharynx. Sa forme approximativement cubique permet de lui décrire six parois :

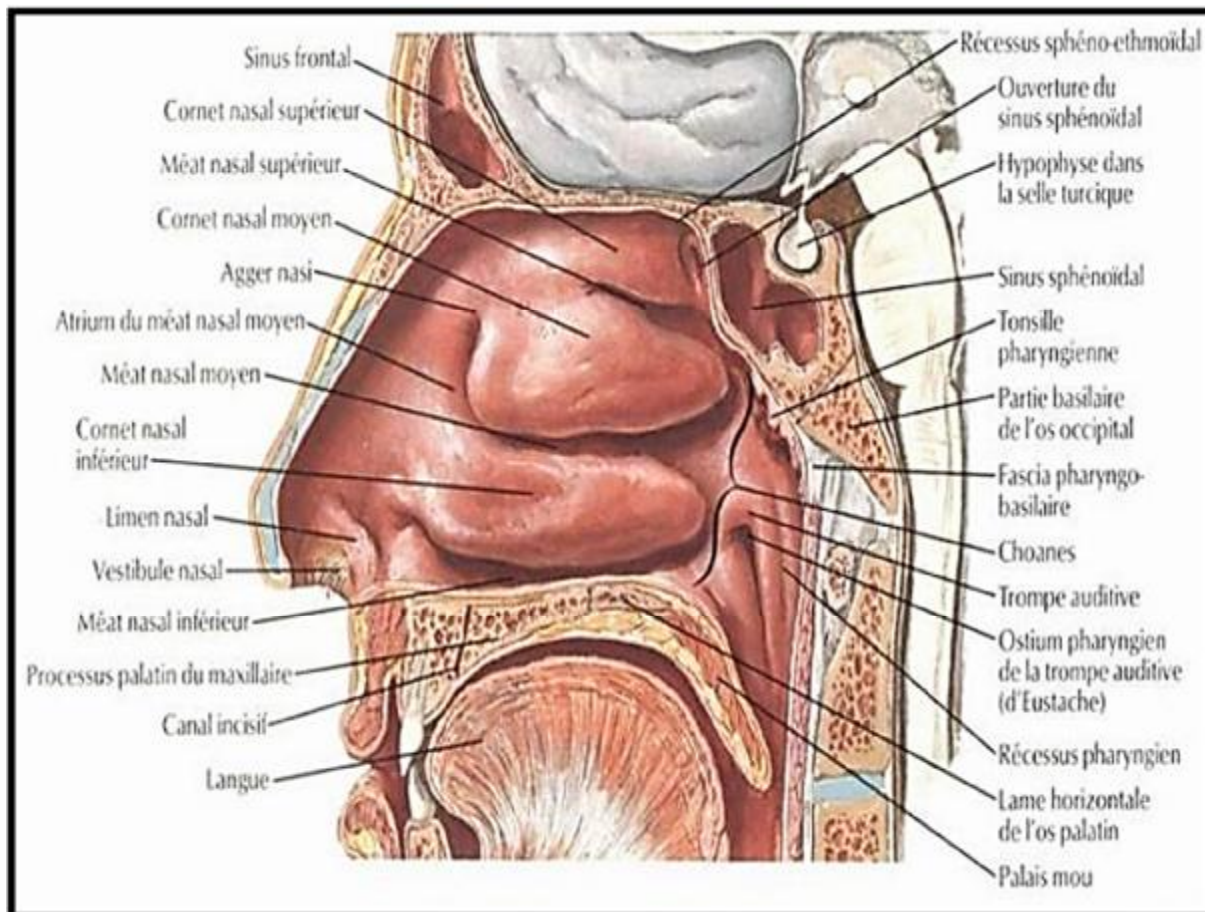


Image1 : coupe sagittale de la face montrant les rapports du cavum

a. La paroi supérieure :

Constituée d'une muqueuse appliquée sur un plan osseux incliné en bas et en arrière et se poursuivant en pente douce par la paroi postérieure. 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 (image 2,3). La paroi postérieure repose sur l'aponévrose pré vertébrale et les deux premières vertèbres cervicales elle continue avec la paroi supérieure en décrivant une courbe concave en avant. L'extension des tumeurs du cavum se fait en haut vers la base du crane (déficit des nerfs crâniens).

▼ Anatomie de la base du crane : (image 2,3)

La base du crane est le plancher de la cavité crânienne, elle constitue la portion du crâne située au-dessous d'une ligne horizontale passant par la bosse frontale moyenne, la protubérance occipitale externe et le bord supérieur du rocher. Elle présente une surface intérieure en rapport avec l'encéphale, une surface extérieure en rapport dans sa moitié postérieure avec la colonne vertébrale et les muscles de la nuque.

Elle est divisée en trois étages, d'avant en arrière en trouve :

Étage antérieur: appelé aussi éthmoïdo-frontal.

Étage moyen: ou sphénoïdo-temporal

Étage postérieur: appelé aussi Temporo-occipital

Ces trois étages sont percés par de multiples orifices, traversés par de nombreux éléments vasculo-nerveux et présentent des rapports étroits avec le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet.

▼ L'étage antérieur :

Formé par trois os : l'ethmoïdal, le frontal et le sphénoïdal, il est limité en avant par le plan de séparation de la voûte et de la base, en arrière par le limbus et les petites ailes du sphénoïde de chaque côté. Il est percé par le trou optique qui livre passage au nerf optique et l'artère ophtalmique. Les rapports vasculo-nerveux de la région se font essentiellement avec le lobe frontal, le nerf optique, au niveau de la lame criblée de l'ethmoïde avec les filets du nerf olfactif qui vont se réunir entre eux pour former le bulbe olfactif. Les rapports vasculaires se font avec l'artère cérébrale antérieure destinée à la face interne des hémisphères cérébraux et ces branches, notamment l'artère olfactive principale assurant la vascularisation des voies olfactives.

▼ L'étage moyen :

Limité en avant par les petites ailes du sphénoïde et en arrière par le bord supérieur des rochers, l'étage moyen est formé par l'os sphénoïdal et la portion antérieure des deux os temporaux. Il contient d'avant en arrière: La fissure orbitaire supérieure ou fente sphénoïdale : elle livre passage au • paquet vasculo-nerveux destiné à l'orbite; fait du nerf oculo-moteur commun (III), du nerf trochléaire (IV), du nerf ophtalmique de Willis (V1), du nerf oculo-moteur externe (VI) et de la veine ophtalmique. Le foramen rotundum ou trou grand rond: qui livre passage au nerf • maxillaire supérieur (V2), Le foramen ovale ou trou ovale : où passe le nerf mandibulaire (V3),• Le Foramen épineux ou trou petit rond : où passe l'artère méningée • moyenne, Le trou déchiré antérieur : irrégulier, livrant passage à l'artère carotide • interne et au nerf vidien. Les rapports vasculo-nerveux de la région se font avec le lobe temporal, le ganglion de Gasser au niveau du cavum de MECKEL (cavité trigéminal) et le sinus caverneux de part et d'autre de la selle turcique.

▼ L'étage postérieur :

• Il est le plus vaste des trois étages de la base du crâne et est formé par trois os : l'occipital et la portion postérieure des deux os temporaux. Il est limité en avant par le bord supérieur des rochers et en arrière par le plan de séparation de la base et la voûte du crâne. Les orifices de la fosse cérébrale postérieure sont représentés par:

Le conduit auditif interne : contenant le nerf facial (VII), l'intermédiaire de Wrisberg (VII bis), le nerf cochléo-vestibulaire (VIII) et l'artère auditive interne. Le trou condylien antérieur : lieu de passage du nerf grand hypoglosse (XII).

• Le trou déchiré postérieur : où passent les nerfs mixtes : glossopharyngien (IX), vague (X) et spinal (XI) et la veine jugulaire interne. Le trou occipital : livrant passage au bulbe rachidien, aux racines médullaires du nerf spinal et aux deux artères vertébrales qui vont s'unir au niveau de la gouttière basilaire pour former le tronc basilaire

Antérieur
 ↑
 → Droit

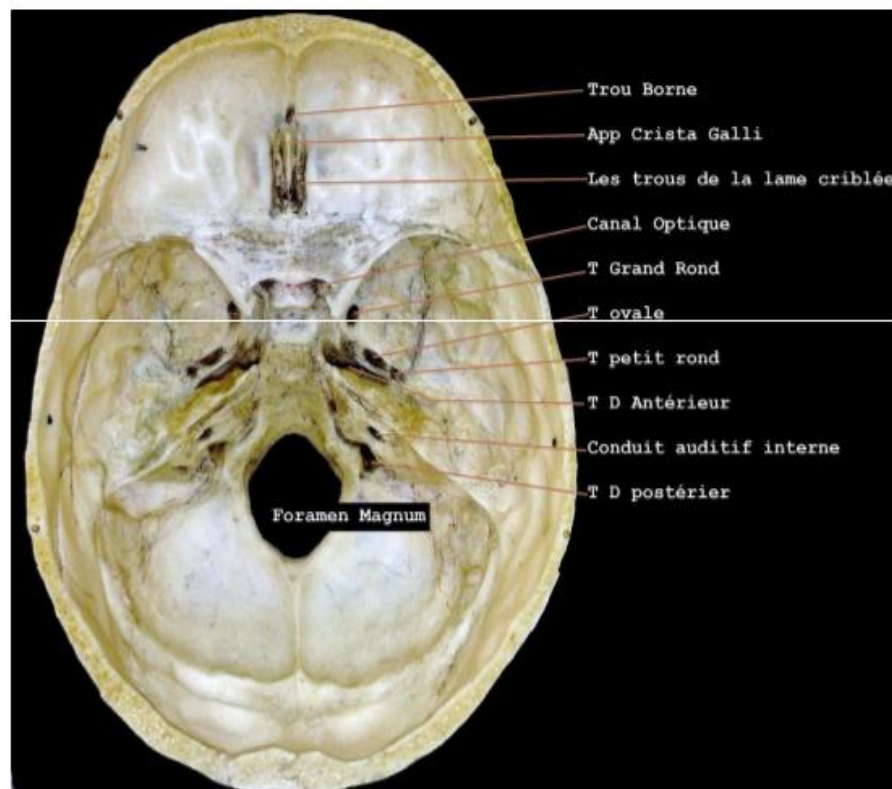


Image 2 : Vue endocrânienne de la base du crâne.



Image 3 : Vue Exocrânienne de la base du crâne

1 Canal incisif- 2 Suture palatine médiane- 3 Palais osseux- 4 Suture palato-maxillaire- 5 Foramens grand et petit palatins- 6 Cornet moyen -7 Lamme médiale du processus ptérygoïde - 8 Lamme latérale du processus ptérygoïde - 9 Vomer - 10 Fossette pharyngienne -11 Tubercule pharyngien- 12 Fissure orbitaire inférieure - 13 Arcade zygomatique - 14 Foramen ovale- 15 Canal carotidien - 16 Foramen stylo-mastoïdien - 17 Processus styloïde -18 Sillon de l'artère occipitale- 19 Condyle occipital postérieur - 20 Canal condylien - 21 Foramen magnum - 22 Ligne nucale inférieure - 23 Ligne nucale supérieure- 24 Protubérance occipitale externe- 25 Ecaille occipitale externe - 26 Crête occipitale externe -27 Processus mastoïde

b. Paroi antérieure :

Constituée par les choanes séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal

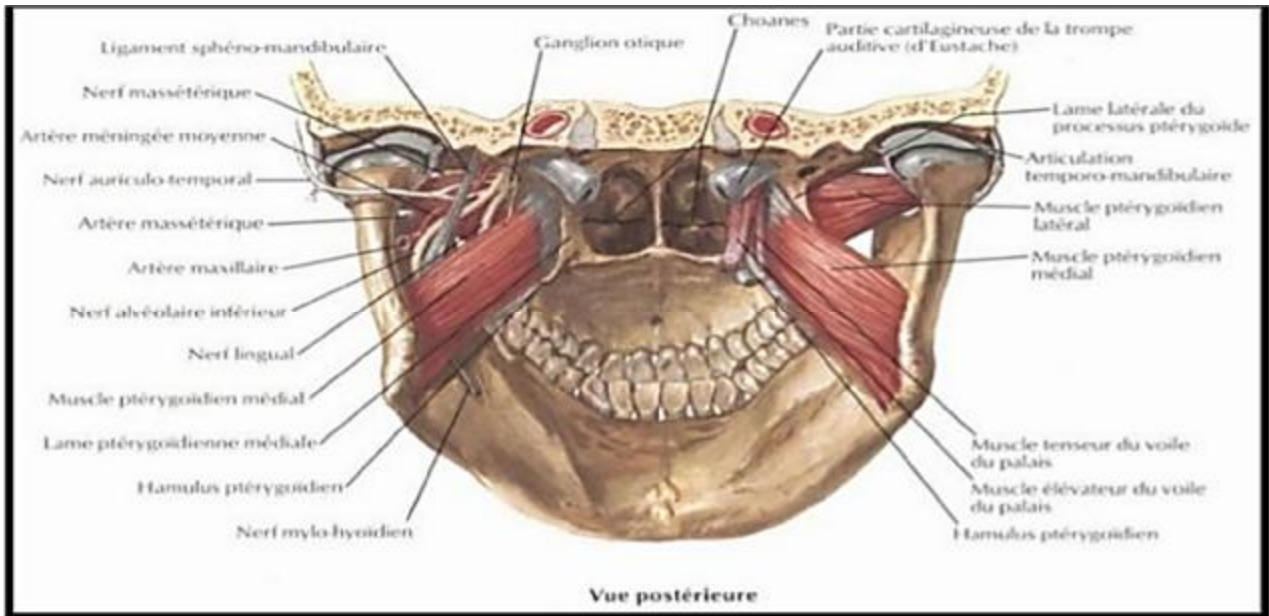


Image 4 : Vue postérieure montrant la paroi antérieure du cavum

c. 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 pharyngobasilaire. 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).

d. Parois latérales :

Sont essentiellement musculo-aponévrotiques, siègent de reliefs muqueux, elles séparent le cavum des espaces parapharyngésrétrostyliens 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 rinopharynx; l'autre antérieur constitué par la paroi postéro interne saillante de la trompe fibro-cartilagineuse.

e. Paroi inférieure :

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais, l'ostium intrapharyngien fait communiquer nasopharynx et oropharynx.

✓ Rapports anatomiques du cavum :

ü En haut : corps du sphénoïde et sinus sphénoïdal

ü En arrière : fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus

ü Latéralement : région para pharyngée et région rétrostylienne

ü En bas: oropharynx

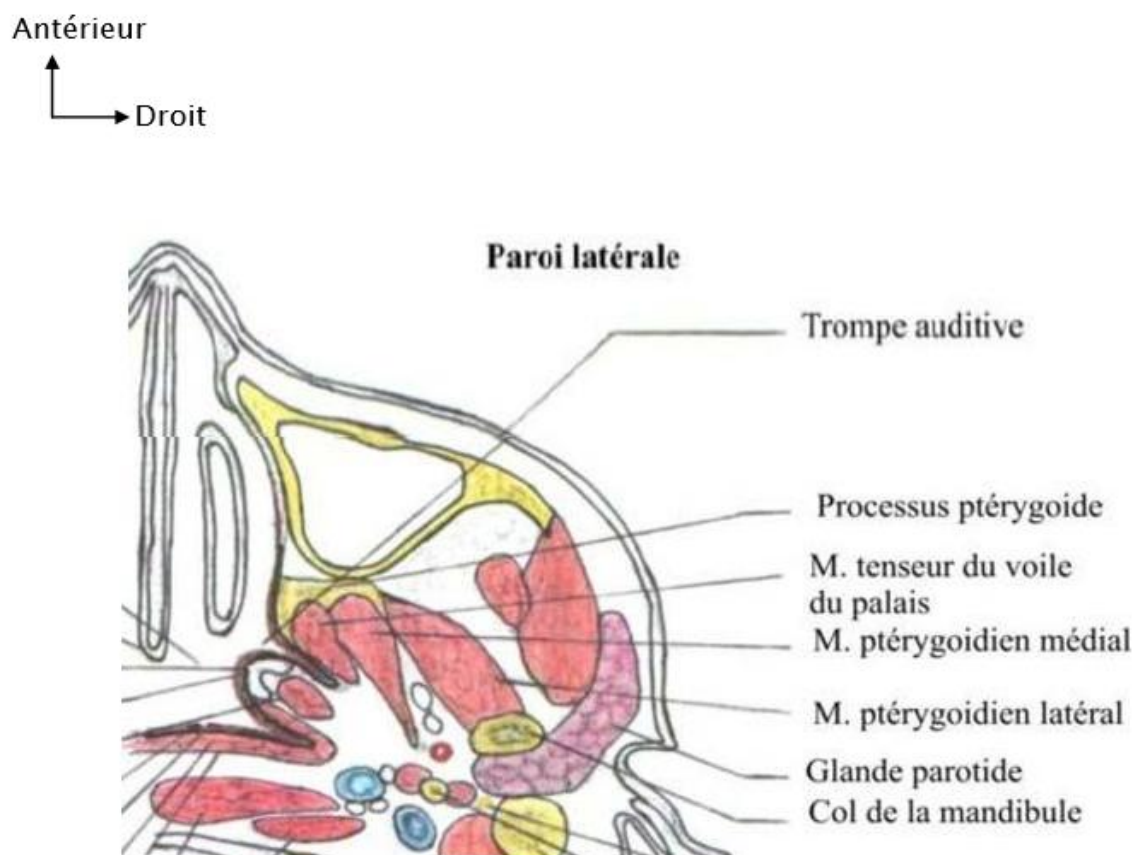


Image 5 : coupe axiale passant par le cavum montrant les parois latérales

2. Vascularisation du cavum :

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

Le drainage veineux se fait vers la veine jugulaire interne.

Supérieur

Postérieur

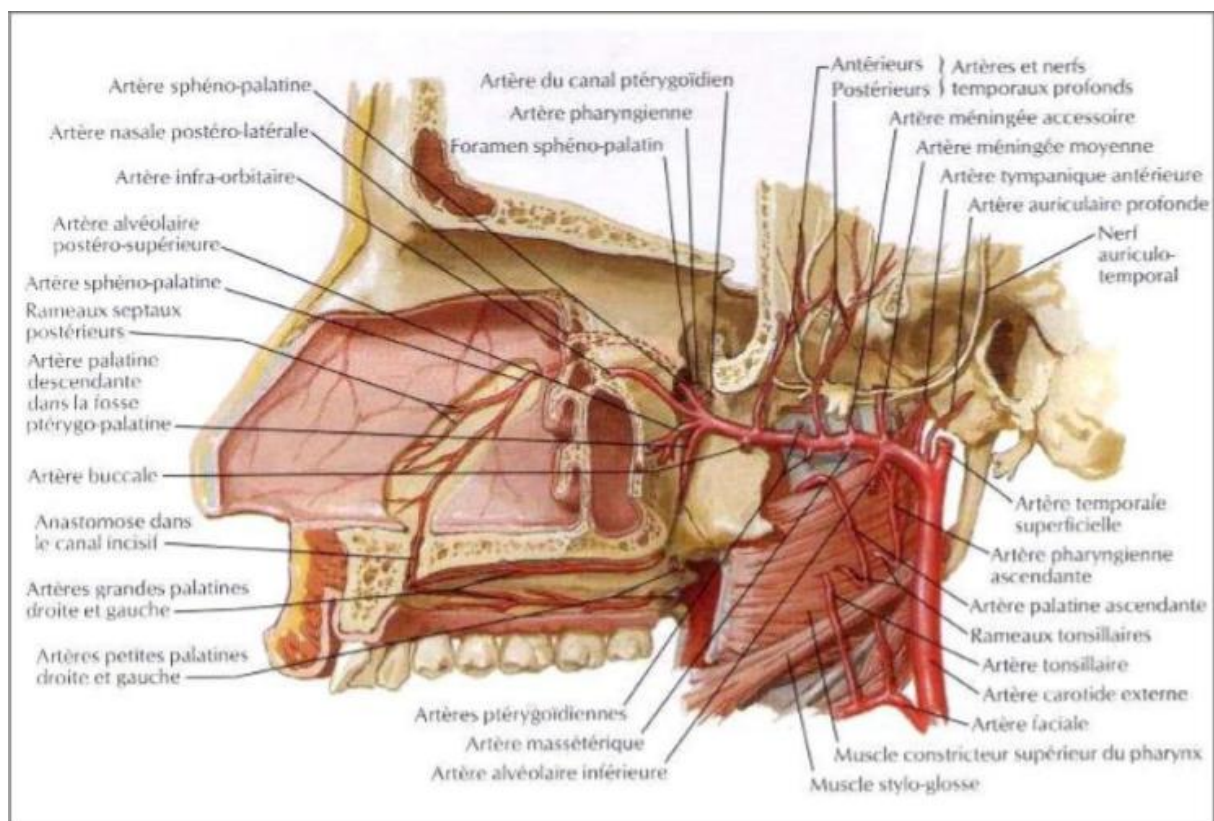


Image 6 : vascularisation du nasopharynx

3. L'innervation du cavum (image 7)

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

Supérieur
 ↑
 Postérieur
 →

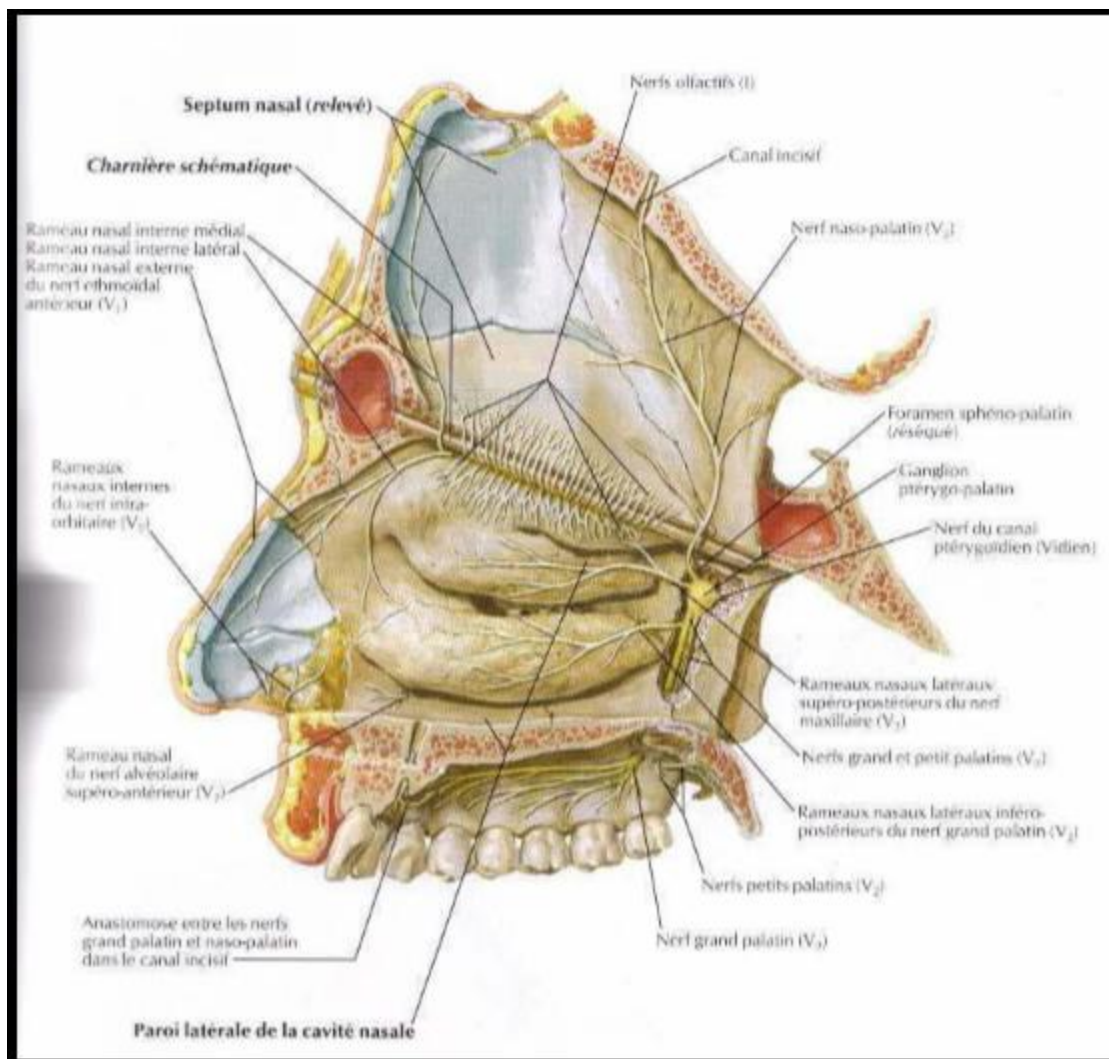


Image 7 : innervation du nasopharynx

4. Drainage lymphatique :

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

Supérieur

↑
→ Antérieur

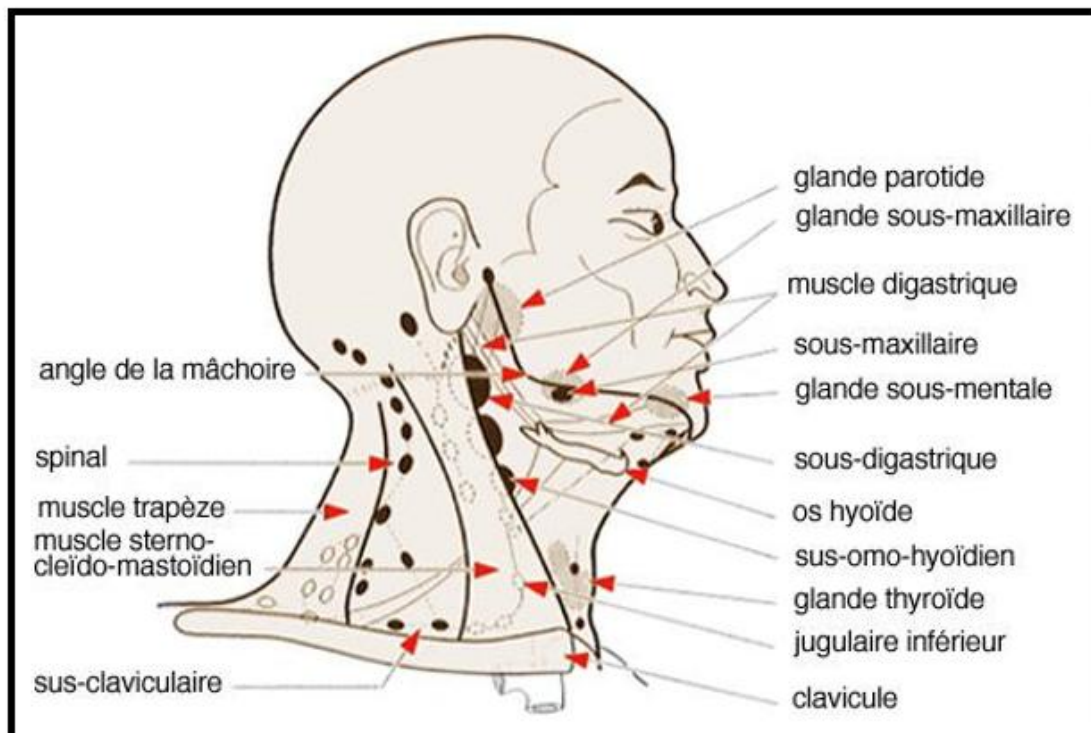


Image 8 : les voies de drainage du cou

Supérieur
↑
Postérieur →

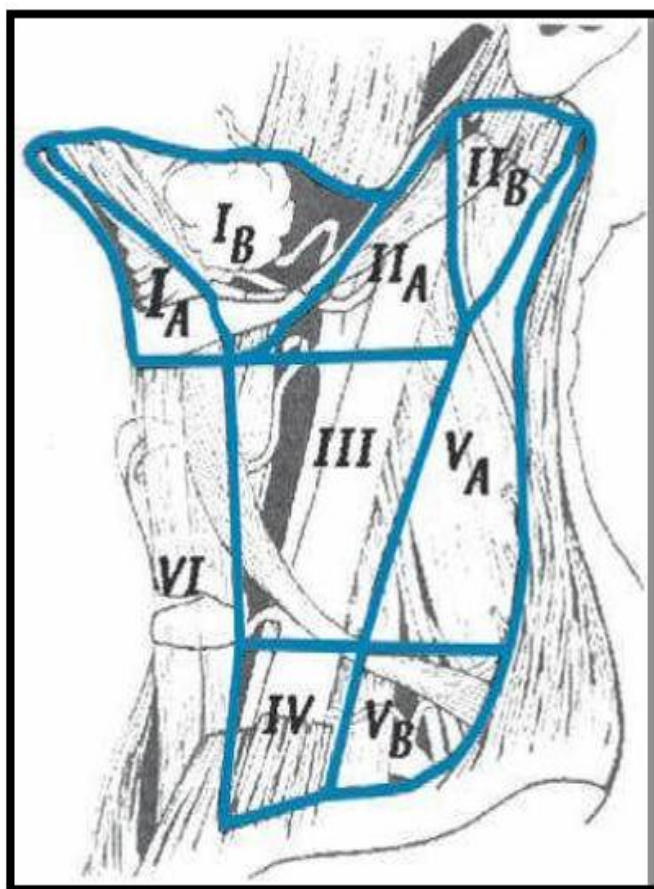


Image 9 : Les groupes ganglionnaires cervicaux

5. Espaces profonds de la face :

Les espaces profonds de la face ou espaces péri pharyngiens s'organisent autour du nasopharynx et oropharynx, ils sont situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde. Ils communiquent entre eux et constituent des voies d'extension des processus inflammatoires et tumoraux pharyngés :

▼ Espace rétro pharyngé :

C'est un espace virtuel, situé entre le fascia pharyngobasilaire en avant et l'aponévrose pré vertébrale en arrière. Il se prolonge en bas par l'espace rétro viscéral du cou qui descend dans le médiastin postérieur. Il contient des éléments cellulograisseux et des chaînes ganglionnaires non individualisables en imagerie chez un sujet normal.

▼ Espace pré vertébral :

Situé en arrière du fascia pré vertébral et contient les muscles pré vertébraux.

▼ Espace latéro pharyngé :

Communique en dehors avec la loge parotidienne, il est divisé par le diaphragmestylé en :

- espace rétrostylé : vasculaire et nerveux (IX X XI XII) riche en chaînes lymphatiques.

- espace préstylé ou parapharyngé : graisseux.

▼ La Fosse infra temporale / Espace masticateur :

La fosse infra temporale est limitée en dehors par le ramus mandibulaire et par l'arcade zygomatique. Sa limite interne constitue la frontière externe de l'espace latéro pharyngé

▼ la Loge parotidienne :

Située entre la région rétrostylienne la région para pharyngée en dedans, la fosse infra temporale en avant. Elle contient la parotide, le nerf facial, l'artère carotide externe et la veine jugulaire externe.

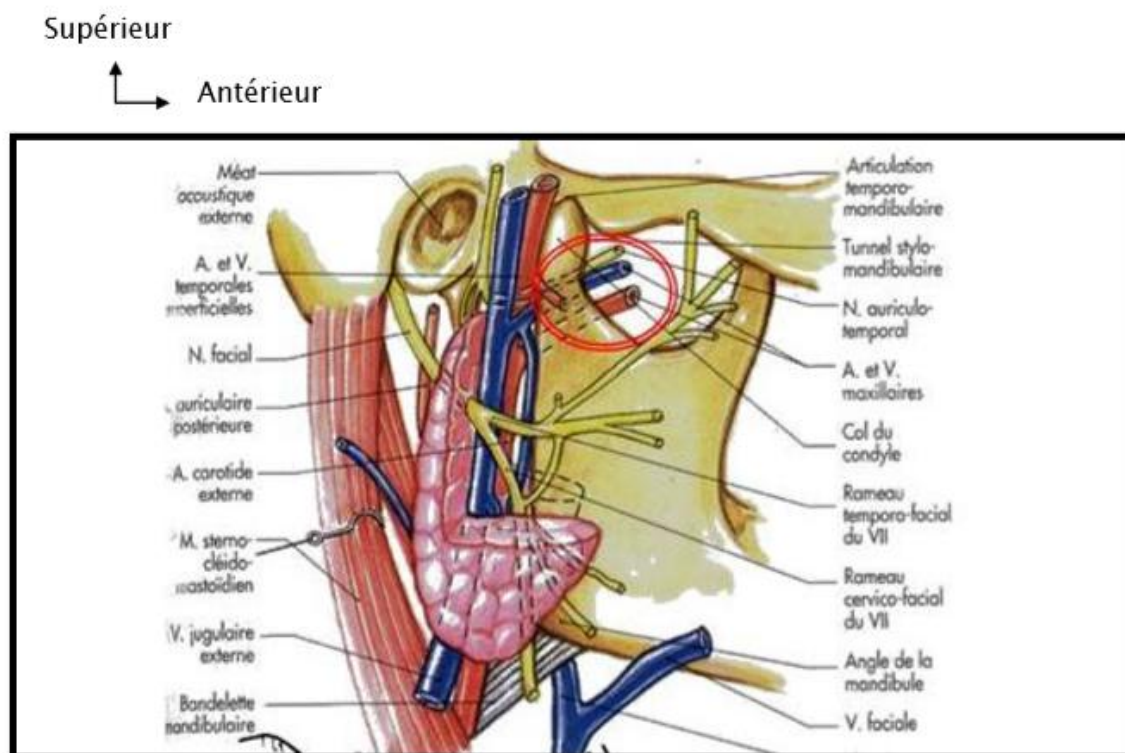


Image10 : vue latérale de la région parotidienne

II. ANATOMIE RADIOLOGIQUE ET ENDOSCOPIQUE DU CAVUM :

1. Radio anatomie du cavum :

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.

Ci-dessous il y a des coupes axiales au TDM et à l'IRM montrant l'aspect normal du cavum.

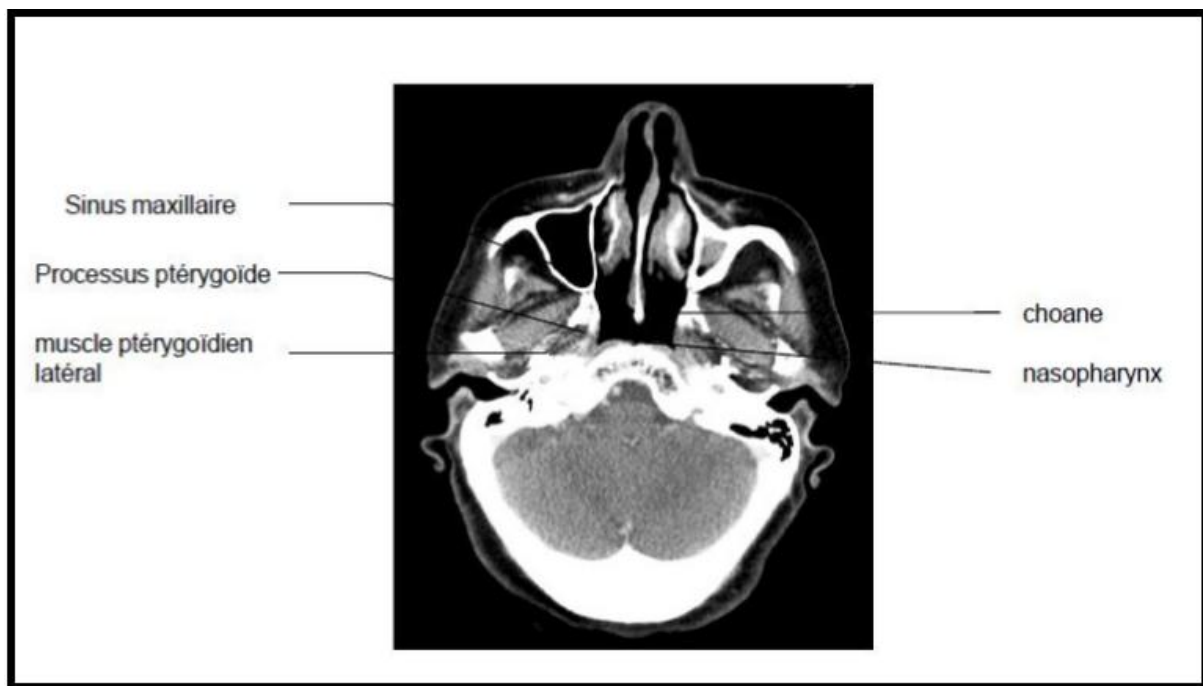


Image 11 : TDM : Coupe axiale après injection de PDC passant par la partie haute du nasopharynx



Image 12 : TDM : Coupes axiale passant par la partie moyenne du nasopharynx

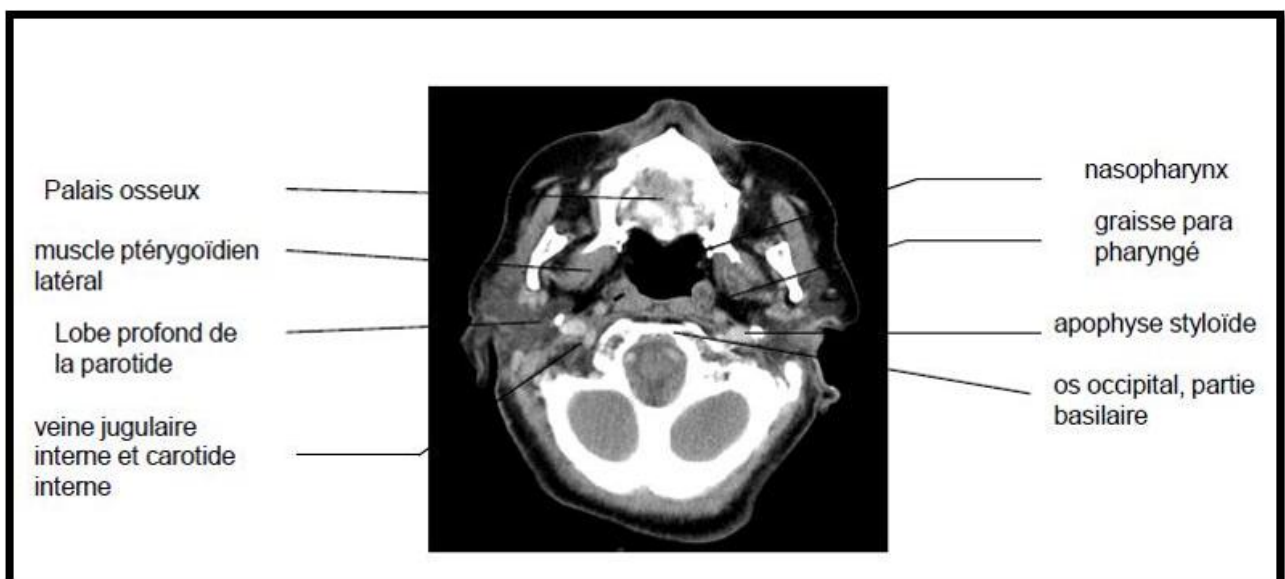


Image 13 : TDM : Coupes axiale après injection de PDC passant par la partie basse du nasopharynx

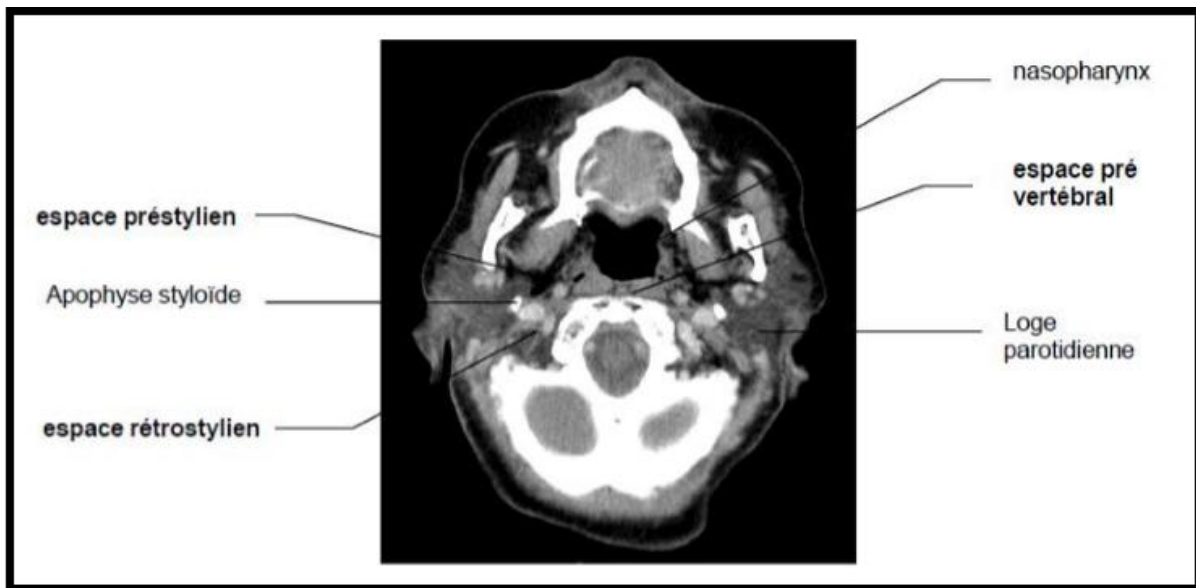


Image 14 : TDM : Coupe axiale passant par la partie basse du nasopharynx montrant les rapports de ce dernier avec espaces profonds de la face

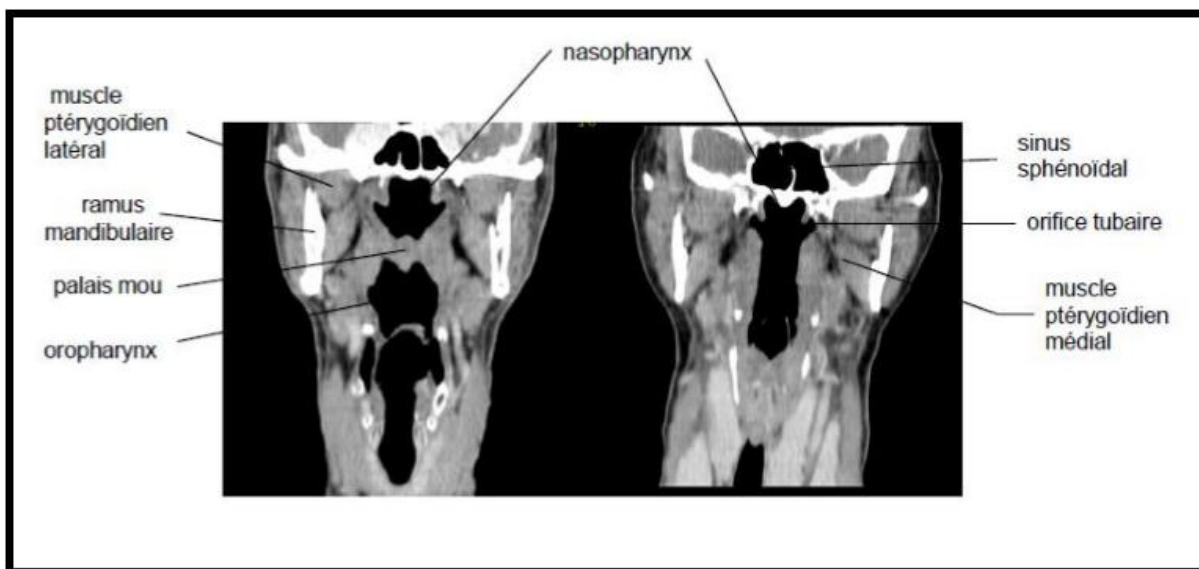


Image 15 : TDM : Coupes coronales passant par le toit du nasopharynx

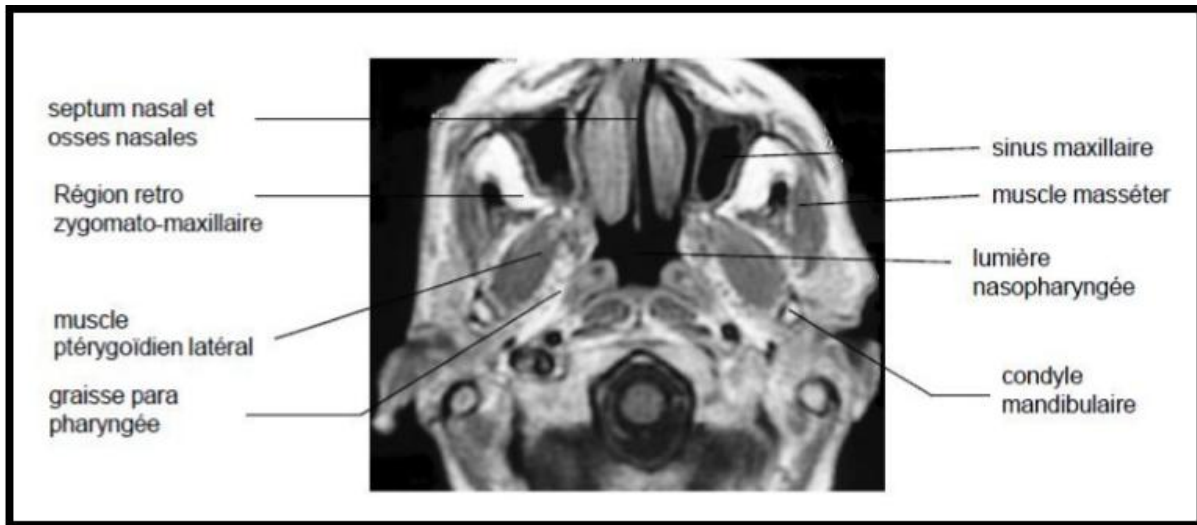


Image 16 : IRM : Coupe axiale pondérée T1 avec injection de gadolinium passant par la partie haute du nasopharynx

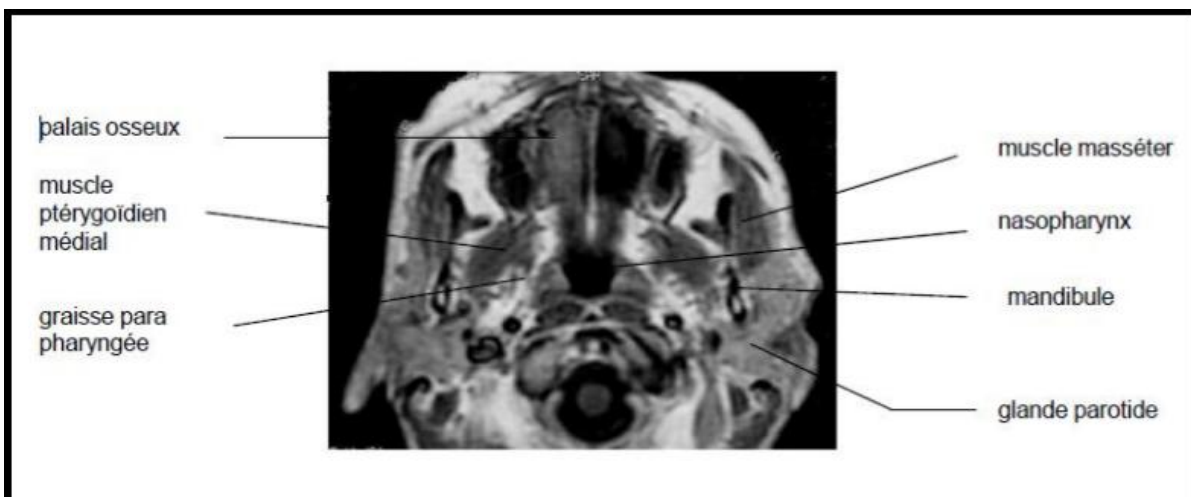


Image 17 : IRM : Coupe axiale pondérée T1 après injection de gadolinium passant par la partie basse du nasopharynx

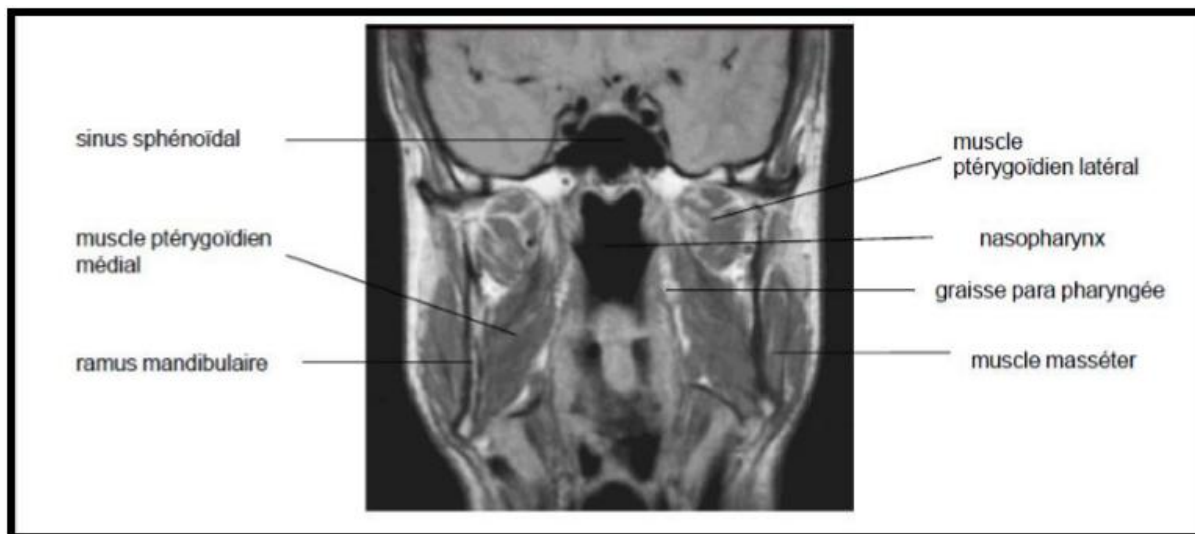


Image 18 : IRM : Coupe coronale pondérée en T1 sans injection de gadolinium montrant la paroi supérieure du nasopharynx

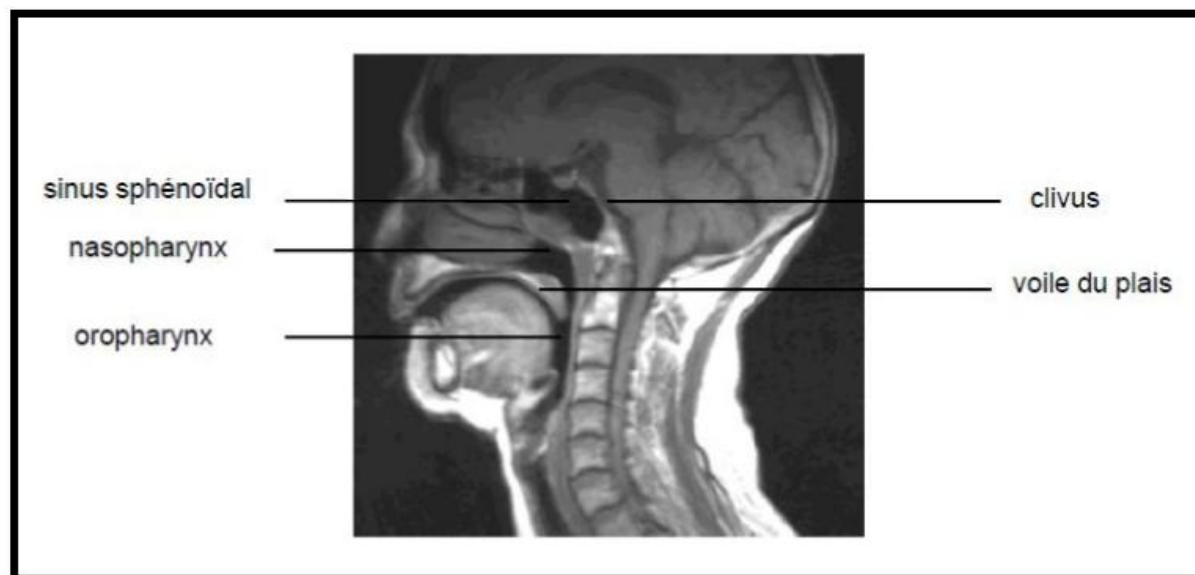


Image 19 : IRM : Coupe sagittale en séquence pondérée T1 sans injection de gadolinium du nasopharynx

2. Anatomie endoscopique du cavum :

La Nasofibroskopie est l'examen fondamental des fosses nasales, du cavum et du larynx, La haute qualité des optiques utilisées permet de pouvoir préciser l'essentiel des pathologies de ces zones et notamment toutes les lésions bénignes ou malignes.

Chez l'enfant la nasofibroskopie est un geste à risque qui ne doit être réalisé qu'au sein d'une équipe (chirurgien, anesthésiste, infirmier du bloc) parfaitement entraînée et équipée.

▼ Matériels utilisés :

Le fibroscope aura un diamètre adapté aux fosses nasales de l'enfant afin de limiter la douleur générée par le geste et de ne pas créer de lésions muqueuses qui pourraient être hémorragiques et gêner la visualisation ultérieure.

Les fibroscopes dits « pédiatriques » actuellement utilisés, quelles que soient les marques, ont un diamètre externe généralement inférieur à 2,7 mm. Leur extrémité béquillable est très appréciable, notamment lors du passage de l'isthme rhino-oro-pharyngée. Leur vision grand angle est confortable permettant un enregistrement vidéo de qualité, ce qui peut être d'un grand intérêt pour visionner en mode ralenti un examen de très courte durée [17].

▼ Technique :

Cet examen peut être réalisé à tout âge mais il peut être plus difficile à conduire entre 3 et 6 ans, car l'enfant est trop âgé pour être maintenu efficacement et trop jeune pour comprendre la réalité de l'examen. Chez l'enfant plus âgé, le succès de cet examen passe par une explication parfois longue des différentes étapes. Il faut s'assurer de l'absence de prise d'un repas dans les deux heures précédant la fibroskopie.

L'examen se fait en position assise ou demi-assise quel que soit l'âge. Chez le petit-enfant, celui-ci est assis sur les genoux de la mère ou de l'infirmière qui, d'une main bloque les deux membres supérieurs de l'enfant et de l'autre fixe la tête en rectitude face à l'examineur. Les jambes de l'enfant sont généralement placées entre celles de l'adulte qui maintient l'enfant.

Le nasofibroscope est en général introduit par le nez 5 min après une anesthésie locale de la fosse nasale faite de xylocaïne à 5 % spray chez un enfant âgé entre 3 et 5 ans, éventuellement associé à la naphazoline chez un enfant âgé de plus de 6 ans. Une indication d'endoscopie sous anesthésie générale peut être posée [18].

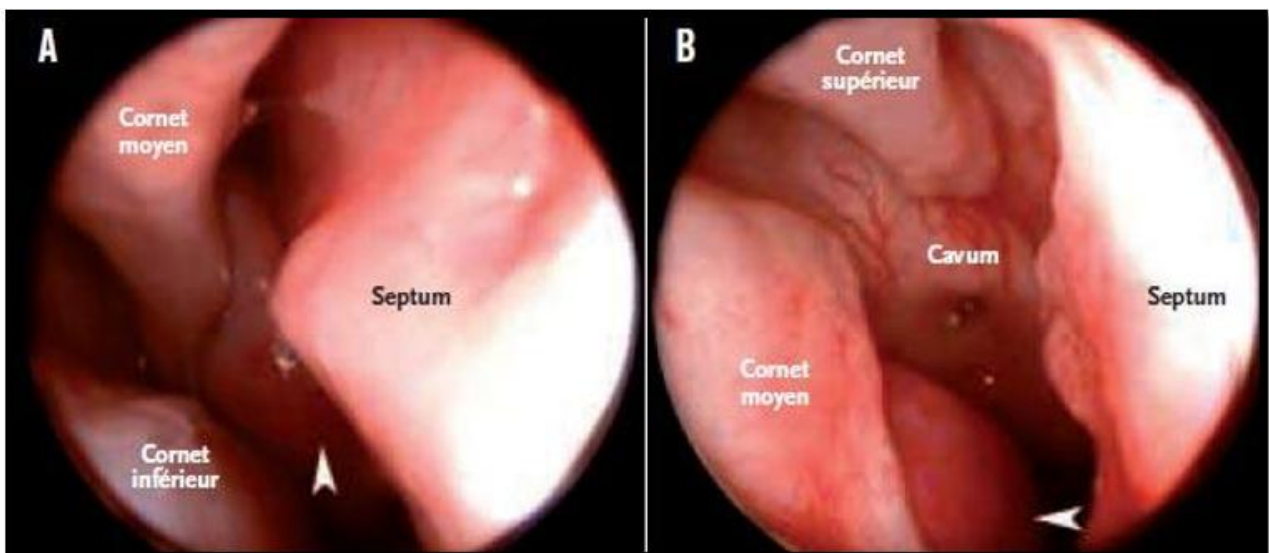


Image 20 : Vue endoscopique du cavum et ses rapports antérieurs

III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU CAVUM :

L'âge moyen de survenue des CNP varie selon la zone géographique et le type histologique indifférencié ou non. Dans les pays endémiques, le pic de fréquence se voit après 40 ans et la forme juvénile est très rare et ne représente que moins de 1 % de l'ensemble des cancers pédiatriques [20,21]. Dans les régions à risque intermédiaire, on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 20 ans et un second entre 40 et 60 ans [22,4,5,23]. Dans les pays du Maghreb, le CNP constitue 10 % de l'ensemble des cancers pédiatriques et représente le premier cancer des adolescents âgés de 15 à 20 ans [24]. L'atteinte masculine est plus fréquente et le sex-ratio est de 2-3[22, 4, 9].

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) [6, 7, 8, 19].

Au Maroc, comme c'est le cas des autres pays du Maghreb, l'incidence du CNP est élevée. Par ailleurs, en France, sont surtout touchées les populations immigrées d'origine maghrébine et polonaise.

Les carcinomes épidermoïdes sont les CNP prédominants, quelle que soit la région considérée. La forme indifférenciée ou UCNT est la plus fréquente dans les zones d'incidence haute ou intermédiaire, représentant plus de 80 à 99% des cas. Aux Etats-Unis, la fréquence des formes épidermoïdes bien différenciées peut aller jusqu'à 70 %. Cette répartition géographique est en rapport avec l'interaction complexe de

facteurs étiologiques génétiques, environnementaux, diététiques et viraux : le virus d'Epstein Barr (EBV), un facteur génétique présumé lié au système HLA, et un facteur environnemental lié principalement à la nutrition (apport excessif de sel, déficit en vitamine C) [6, 27].

IV. HISTOLOGIE :

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisé ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par places une population lymphoïde abondante.

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

1. Macroscopie :[28]

Les cancers du nasopharynx sont souvent infiltrants. La muqueuse peut paraître normale alors que l'infiltration tumorale s'est déjà étendue au delà du nasopharynx (adénopathies tumorales sans primitif connu). La première biopsie est alors positive dans 70 % des cas.

2. Microscopie :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) subdivise les carcinomes du nasopharynx en trois types en fonction de la différenciation et de la présence de kératine [29] :

- ü OMS I : carcinome kératinisant bien différencié : tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures. Il est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine. Ce type est quasi inexistant chez l'enfant et chez l'adolescent.
- ü OMS II : carcinome différencié non kératinisant : la différenciation squameuse n'est pas nette avec présence de ponts intercellulaires mais sans aucune évidence de kératinisation.
- ü OMS III : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) : se présente sous forme de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncytial». Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes. Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine condensée.

Ces massifs tumoraux sont pénétrés par de très nombreux lymphocytes associés à des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles, des cellules folliculaires dendritiques, voire des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multi nucléés réalisant des petits granulomes

3. Immuno-histochimie : [30]

L'immunomarquage par une pancytokératine est souvent utile pour mettre en évidence les cellules carcinomateuses, en particulier sur les biopsies de contrôle. Il permet également, couplé à des marqueurs lymphoïdes, de différencier l'UCNT d'un lymphome (en particulier de type immunoblastique). Le carcinome nasopharyngé est kératine + (CK 5/6, CK8, CK13, CK19), EMA +, ACE + ou -, EBER-1 + (100%), LMP 1+(30-40 %) (56), p63 +, bcl2 +. Possibilité d'une population de cellules dendritiques S100+, négativité de : CK4, CK7, CK14.

L'immunomarquage par EBER est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire sans porte d'entrée d'un carcinome peu différencié, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngé.

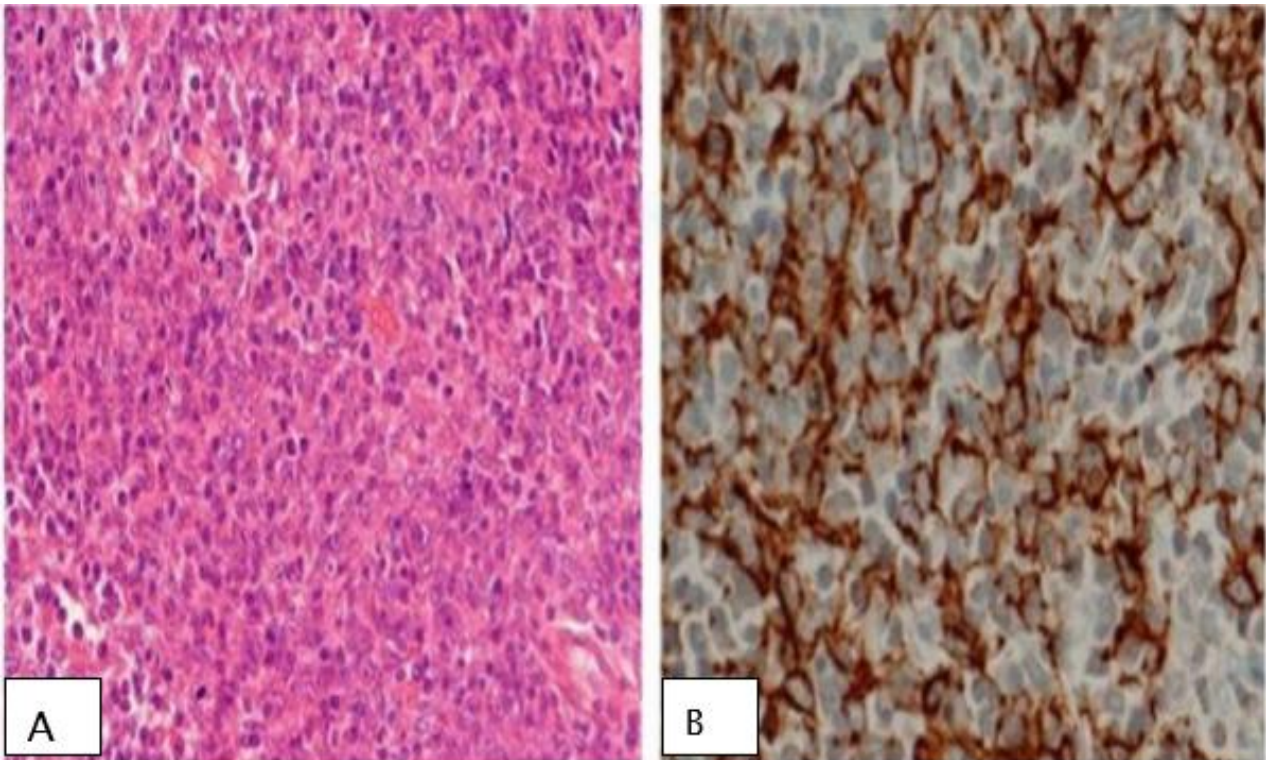


Image 21 : carcinome indifférencié du nasopharynx(UCNT). A : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux et aux limites cytoplasmiques indistinctes, d'architecture syncytiale et mêlées à de nombreux lymphocytes .B :La nature épithéliale des cellules tumorales est confirmée par la positivité des cytokératines (148)

V. MODALITES D'EXTENSION

Les NPC naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intramuqueux, le long des fibres musculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire [17]. Ils se développent à travers les zones de moindre résistance et envahissent des structures plus résistantes : cartilage tubaire et le fascia pharyngobasilaire. L'extension est multidirectionnelle : en avant elle se fait vers les fosses nasales, l'étage antérieur (apophyse ptérygoïde, partie postérieure du sinus maxillaire et cellules ethmoïdales, partie postérieure de l'orbite) ; latéralement, vers la trompe d'Eustache (otite, hypoacousie), l'espace parapharyngé, le muscle ptérygoïde (entraînent un trismus), l'espace rétrostylien (atteinte du IX, X, XI, XII), l'espace préstylien et sous parotidien, en haut vers la base du crâne, notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne ; en bas vers l'oropharynx le long des vaisseaux jugulaires et carotidiens, en arrière vers l'espace rétro pharyngé, l'espace prévertébral et le clivus [17]. Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans le carcinome indifférencié (80 à 90% cas) et sont souvent bilatérales. Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétro pharyngés sont fréquemment envahis. Le carcinome épidermoïde kératinisant est moins souvent métastatique, mais il a tendance à récidiver localement. L'incidence des métastases est plus élevée pour les NPC, que pour les autres carcinomes des VADS. La survenue des métastases viscérales est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extracervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine...)



image 22 : Modalités d'extension des cancers du cavum [11].

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

MATERIEL ET METHODES

I. Cadre et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les patients : enfants et adultes jeunes atteints du cancer du cavum et dont l'âge est inférieur ou égal à 20 ans et diagnostiqués sur une période de 4 ans qui s'étale décembre 2012 à Avril 2016, au sein du services d'oto-rhinolaryngologie et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

II. Critères d'inclusion :

- Ø Age \leq 20 ans
- Ø Cancer du cavum confirmé histologiquement à la biopsie du cavum ou à la biopsie ganglionnaire cervicale.

III. Critères d'exclusion :

- Ø Les patients d'âge supérieur de 20 ans.
- Ø Les patients atteints de cancer du cavum dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable (dossier perdus des archives).
- Ø Les patients sans preuve histologique.

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 :

- Ø Age
- Ø Sexe
- Ø L'origine géographique

2. Données cliniques et para cliniques :

- Ø Renseignements cliniques : motif de consultation, signes fonctionnels, signes physiques, durée d'évolution, examen ORL complet (tous nos malades ont bénéficié d'une cavoscopie)
- Ø Renseignements paracliniques : TDM ou IRM du cavum, une radiographie du thorax et échographie abdominale avec un complément de bilan d'extension à distance type TDM thoraco abdominale, scintigraphie osseuse,

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 :

La prise en charge thérapeutique est décidée en fonction d'un certain nombre d'éléments dont les plus importants sont le type histologique et le stade tumoral.

La chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée à partir des stades T3 et/ou N2c. Pour ce qui est de la radiothérapie, les malades traités avant 2012 ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle classique, alors que ceux traités depuis après, ont pu bénéficier d'une radiothérapie de type arthrothérapie dynamique permettant de réaliser la modulation d'intensité.

V. Analyse des données :

Nous avons utilisé comme support les dossiers cliniques des patients. 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 Excel.

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

<u>1- IDENTITE</u>		
Nom:	Prénom:	IP:
Sexe: F 1() M 2()	Date de naissance:	Age: en nombre d'années
Lieu de résidence :	Rural 1() Urbain 2()	
Payant 1()	Mutualiste 2()	Ramediste 3()
Assurance 4()		
<u>2- ATCD</u>		
- Personnel : + Tabac actif : oui 1() non 0() + Tabac passif : oui 1() non 0()		
+Alcool (pour l'adulte jeune): oui 1() non 0()		
+Infection ORL : oui 1() non 0() NP 2()		
- Familiaux : + Cancer dans la famille : oui 1() non 0()		
+ Consanguinité : oui 1() non 0()		
-Autres ATCD : oui 1() non 0()		
<u>3- SIGNES CLINIQUES</u>		
- 1 ^{er} symptôme : épistaxis 1() plénitude d'oreille 2() tuméfaction 3() odynophagie 4() céphalée 5() - Délai entre le 1er signe et le diagnostic : en mois		
- Syndrome tumoral : +Adénopathies : oui 1() non 0()		
Droite 1() Gauche 2() Bilatérales 3()		

Taille : en cm

Localisation : jugulo carotidienne 1() spinal 2() sous mandibulaire 3()
sus claviculaire 4()

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

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

- Signes rhinologiques : obstruction nasale 1() épistaxis 2() Hyposomie 3()
Rhinorrhée 4() Sans 0()

- Signes otologiques : otalgie 1() otorrhée 2() Acouphènes 3() Hypoacousie 4()
Sans 0()

- Signes neurologiques : Céphalées 1() Cervicalgies 2() Trismus 3()
Hypoesthésie 4() Douleur faciale Dysphonie 5() Trouble de déglutition 6()
Sans 0()

- Fièvre : oui 1() non 0()

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

- Examen ORL :.....

3- IMAGERIE

- Scanner du Cavum :

* Siège de la tumeur : droite 1() gauche 2()

* Mensurations: en mm

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

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

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

N : 1() N0 2() N1 3() N2 4() N3a 5() N3b

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

- Radio du thorax :	Normale 1()	Anormale 2()	Non faite 3()
- Echo abdominale :	Normale 1()	Anormale 2()	Non faite 3()
- Scintigraphie osseuse :	Normale 1()	Anormale 2()	Non faite 3()
- TDM thoraco-abdominale :	Normale 1()	Anormale 2()	Non faite 3()
-IRM :	Normale 1()	Anormale 2()	Non faite 3()
<u>4-BILAN BIOLOGIQUE</u>			
NFS : GB, Hb ,Plaquettes :	en élément	Sérologie EBV :	positif 1() négatif 2()
non faite 3()			
<u>5-HISTOLOGIE</u>			
Siège de la biopsie : Biopsie du cavum : faite 1() non faite 2()			
Biopsie ganglionnaire : faite 1() non faite 2()			
Immunohistochimie : faite 1() non faite 2()			
Conclusion : UCNT 1() autre 2()			
<u>6- TRAITEMENT</u>			
A- <u>CHIMIOThERAPIE</u>			
Type :	Néo adjuvante + RCC 1()	RCC d'emblée 2()	
Chimiothérapie seule 3()			
Protocoles :			
Toxicité :	Hématologique 1()	Rénale 2()	Digestive 3() autres 4() sans 0 ()
B - <u>RADIOTHERAPIE</u>			
Date de début : intervalle par rapport à la dernière cure de chimiothérapie en mois			
Volume tumoral irradié : Cavum 1() aires gg cervicales 2()			
Dose totale : sur le Cavum : en gray. sur les aires gg cervicales :en gray.			
Dose quotidienne :gray/ fraction			
Fractionnement : séance			

Etallement : en jours.				
Toxicité de la radiothérapie : Musite 1 ()		Hyposialie 2 ()		Hypoacousie 3 ()
Trismus 4 ()				
Fibrose cervicale 5 ()		Dentaire 6 ()		Radiodermite 7 ()
Sans 0 ()				
<u>Z – SUIVI</u>				
Control locorégional :		Bon 1 ()		Partiel 2 ()
Vivant en rémission complète :		oui 1 ()		non 0 ()
Vivant en rémission partielle :		oui 1 ()		non 0 ()
vivant en progression :		oui 1 ()		non 0 ()
Rechute :		oui 1 ()		non 0 ()
Délai de récidence : en nombre d'années				
Site de récidence :		Cavum 1 ()		ADP 2 ()
Traitement de récidence :		Chimiothérapie 1 ()		Radiothérapie 2 ()
chimiothérapie + radiothérapie 3 ()				
Délai de métastase : en nombre de mois				
Site de métastase :		Os 1 ()		Foie 2 ()
		Poumon 3 ()		Rate 4 ()
Traitement de métastase :		Chimiothérapie 1 ()		Radiothérapie 2 ()
chimiothérapie + radiothérapie 3 ()				
Décédé :		oui 1 ()		non 0 ()
Date du décès : en nombre de mois après l'apparition de métastase cause :				
		Embolie pulmonaire 1 ()		choc hémorragique 2 ()
arrêt respiratoire 3 ()				
Séquelles :		hyposialie 1 ()		hypoacousie 2 ()
		trismus 3 ()		fibrose 4 ()
dysphagie 5 () sans 0 ()				
<u>8- perdu de vue</u> : avant traitement 1 () au cours du traitement 2 () après traitement 3 ()				

RESULTATS

14 cas de cancer du cavum répondant aux critères d'inclusion de notre étude, ont été colligés entre juin 2012 jusqu'à octobre 2016, nous avons colligé 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 :

La fréquence annuelle des nouveau cas de cancer du cavum chez l'enfant et l'adulte jeune traités reste variable d'une année à l'autre. (tableau 1)

Tableau1 : Répartition des malades selon l'année de recrutement

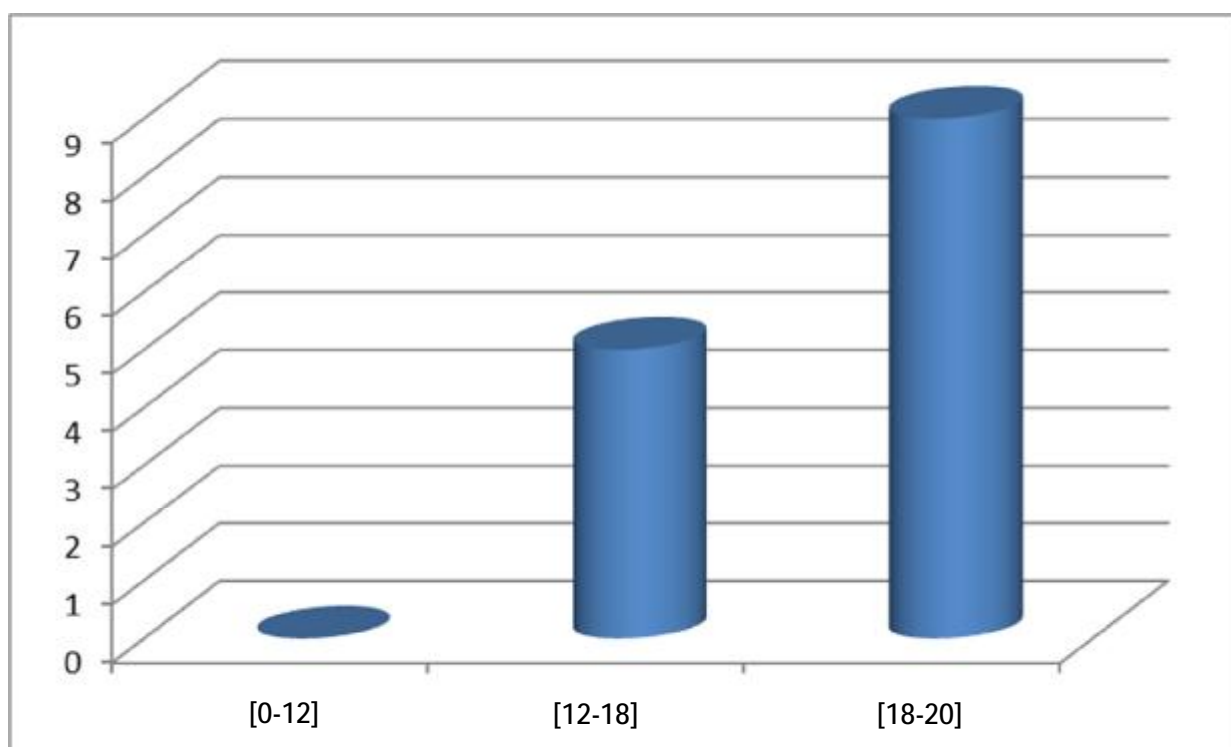
	2012	2013	2014	2015
Nombre des cas	5	4	3	2

2. Données sociodémographiques :

2.1. L'âge :

L'âge de nos patients varie entre 12 ans et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 17,5 ans

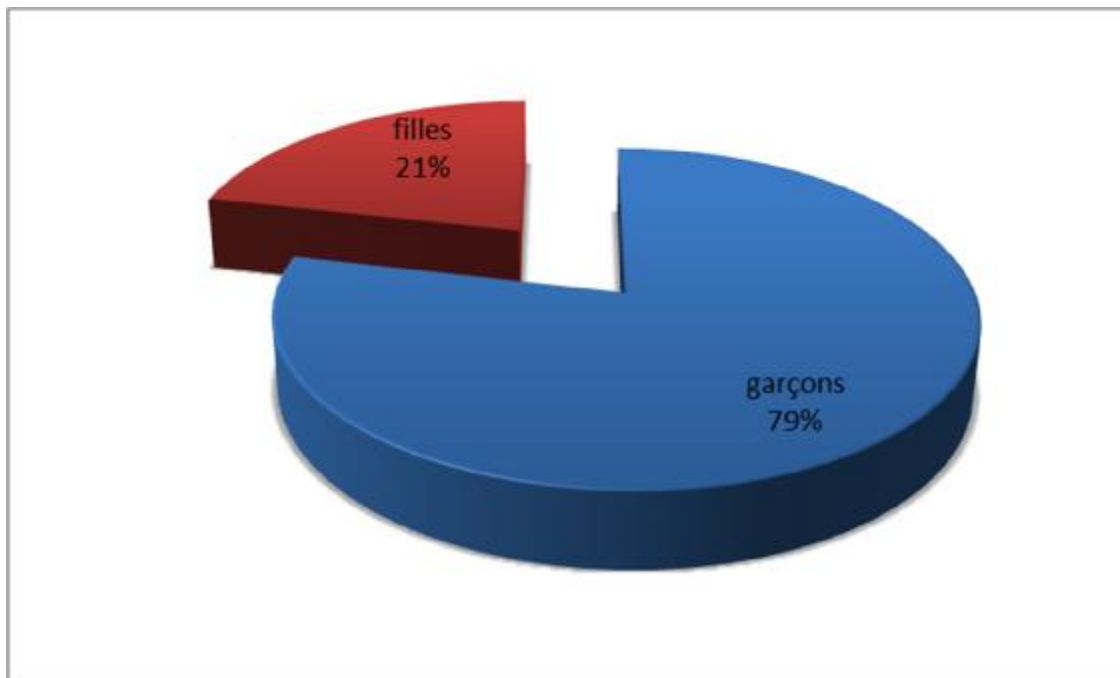
La répartition des patients en fonction de l'âge a montré un pic de fréquence entre 18 et 20 ans.



Graphique 1. Répartition des patients par tranche d'âge

2.2. Le sexe :

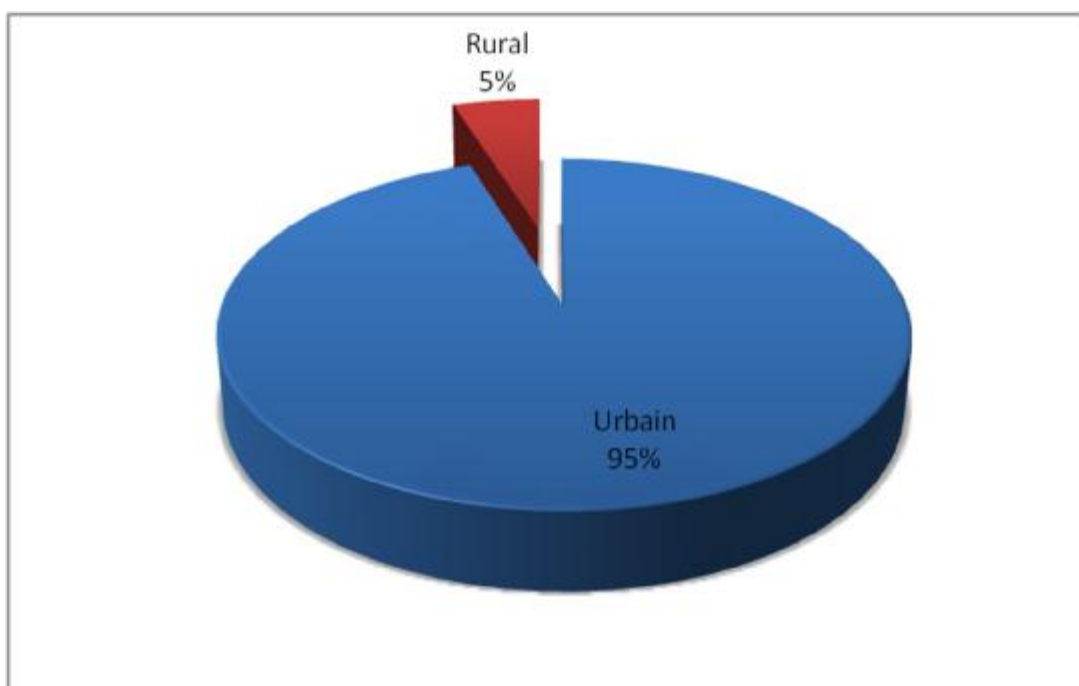
Au cours de notre étude, on a colligé 11 garçons (79 %) et 3 filles (21%) ayant un cancer du cavum avec un sex-ratio de 3,7 (Graphique 2)



Graphique 2. REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

2.3. Lieu de résidence :

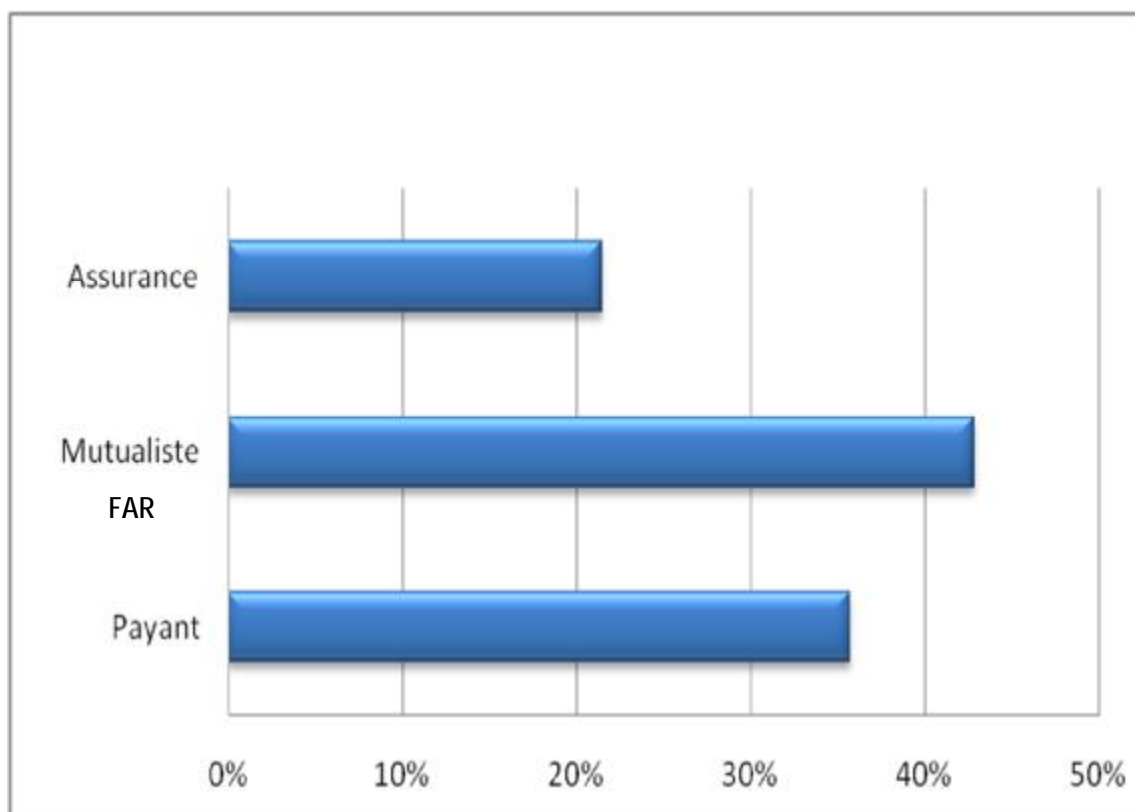
95% des patients sont urbains



Graphique 3. Répartition selon le lieu de résidence

2.4. conditions socioéconomiques :

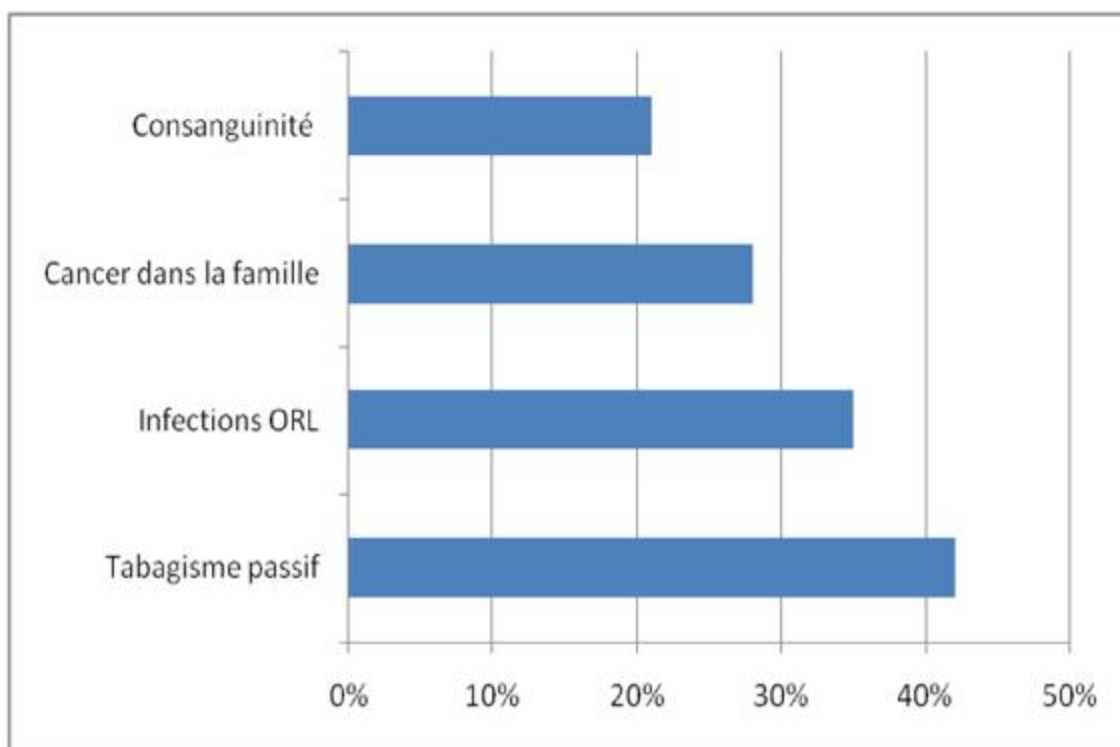
La plupart de nos patients bénéficient d'une couverture sociale dont la majorité est couverte par la mutuelle des forces armées royales 44%. 35% n'ont aucune couverture sociale. (Graphique 4)



Graphique 4. Conditions socioéconomiques

3. Les antécédents :

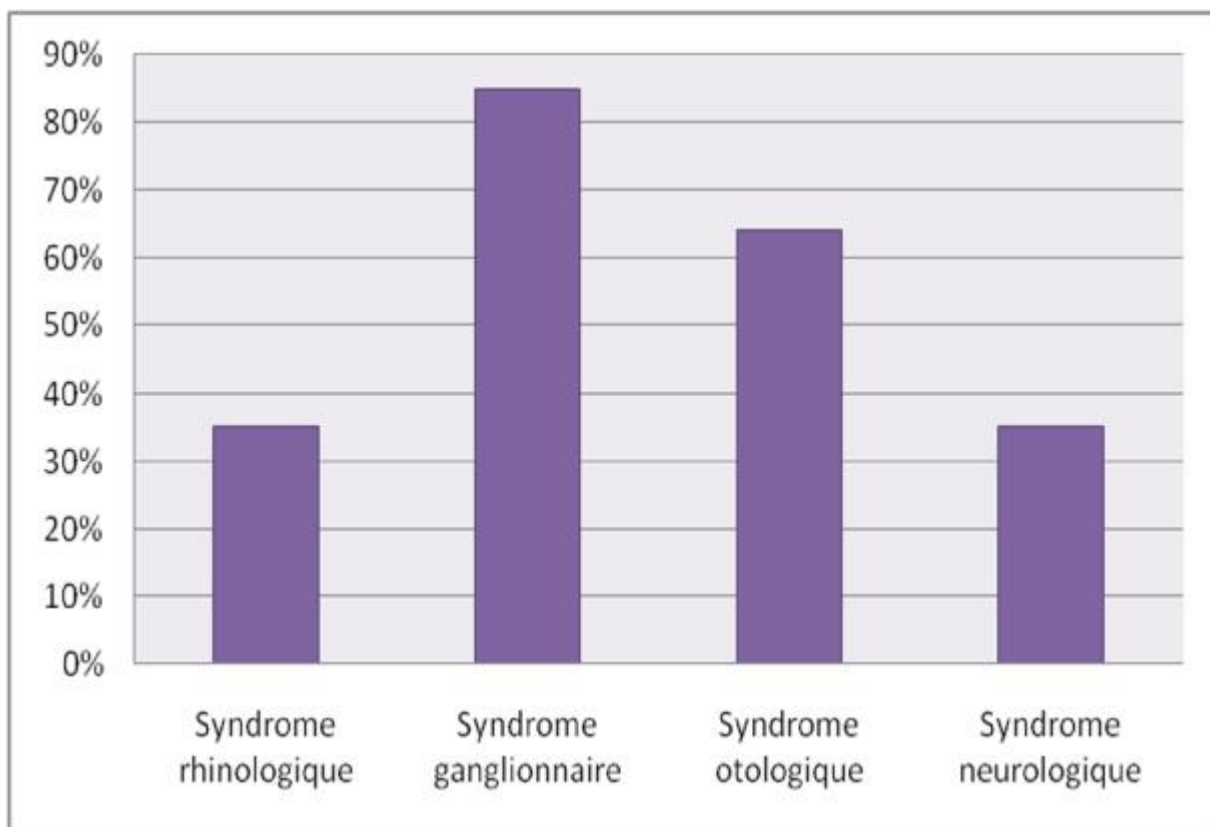
Dans notre série, 42% ont eu des antécédents de tabagisme passif (6 patients), 35% ont eu des infections ORL à répétition (5), 28% ont comme ATCD familiaux un cancer dans la famille (4) et 21% une consanguinité (3), 10% ont d'autres ATCD (chirurgicaux, contagé tuberculeux..), tandis qu'aucun de nos patients n'a eu des antécédents alcooliques ou de tabagisme actif. (graphique 5)



Graphique 5. Répartition selon les antécédents

III. Circonstances de découverte :

La symptomatologie de cancer 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 35% des cas, un syndrome ganglionnaire dans 85%, un syndrome otologique dans 64% et un syndrome neurologique dans 35%. (graphique6)



Graphique 6. Circonstances de découverte

IV. Caractéristiques cliniques :

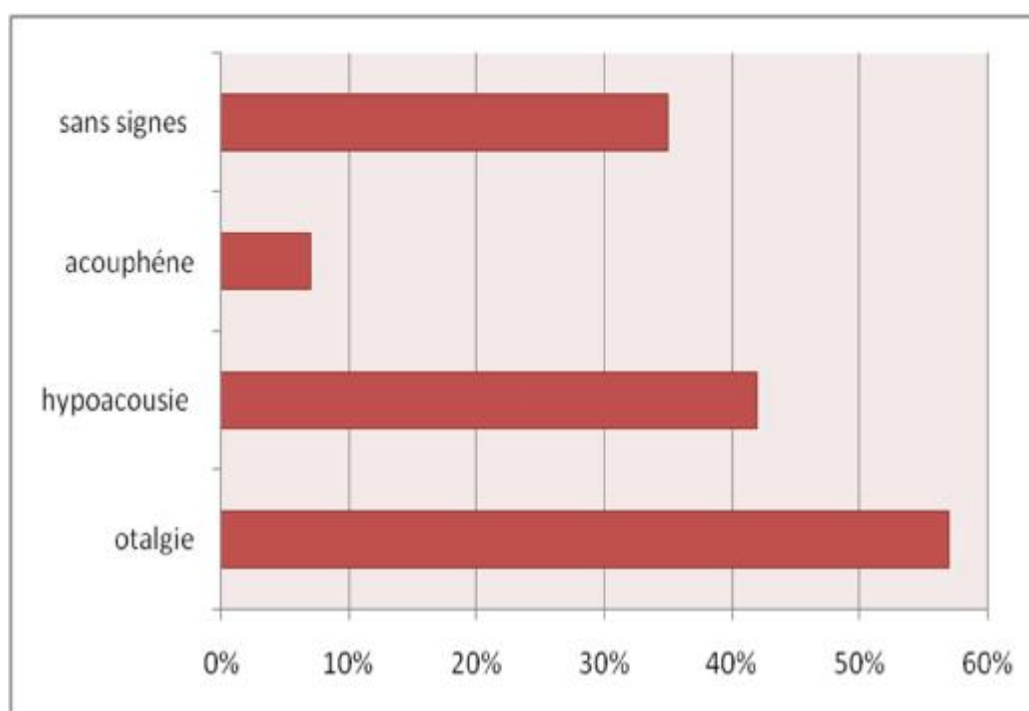
1. Durée d'évolution des symptômes :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation variait entre 1 mois et 48 mois, avec un délai moyen de 9 mois. Faisant que le diagnostic soit souvent tardif.

2. Manifestations cliniques :

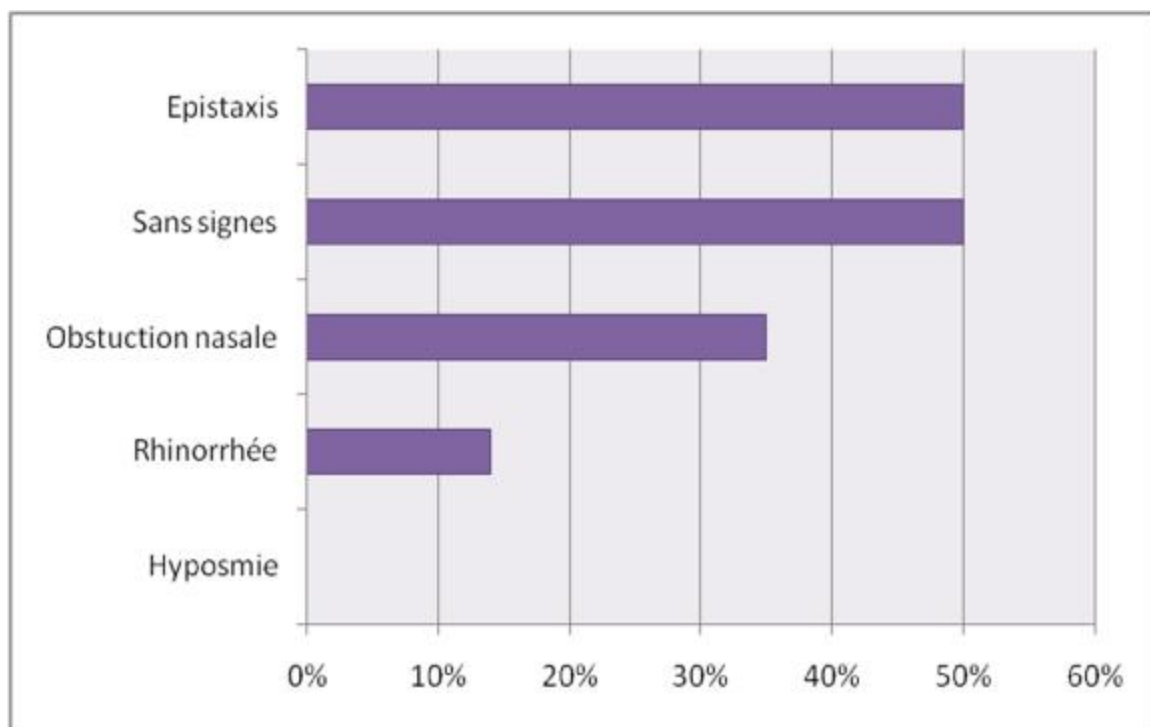
Le tableau clinique est polymorphe, ainsi les signes ganglionnaires constituent le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, elle est retrouvée chez 85% des patients.

Dans notre série, 64% des patients présentent des signes otologiques (9 patients). Les otalgies étaient retrouvées chez 57% des cas (8 patients), 42% ont une hypoacousie (6 patients), et 7% d'acouphène (1 patient), et aucun patient n'a présenté des otorrhées. Un pourcentage de 35% de nos patients (5 cas) n'ont jamais présenté de signes otologiques. (Graphique 7)



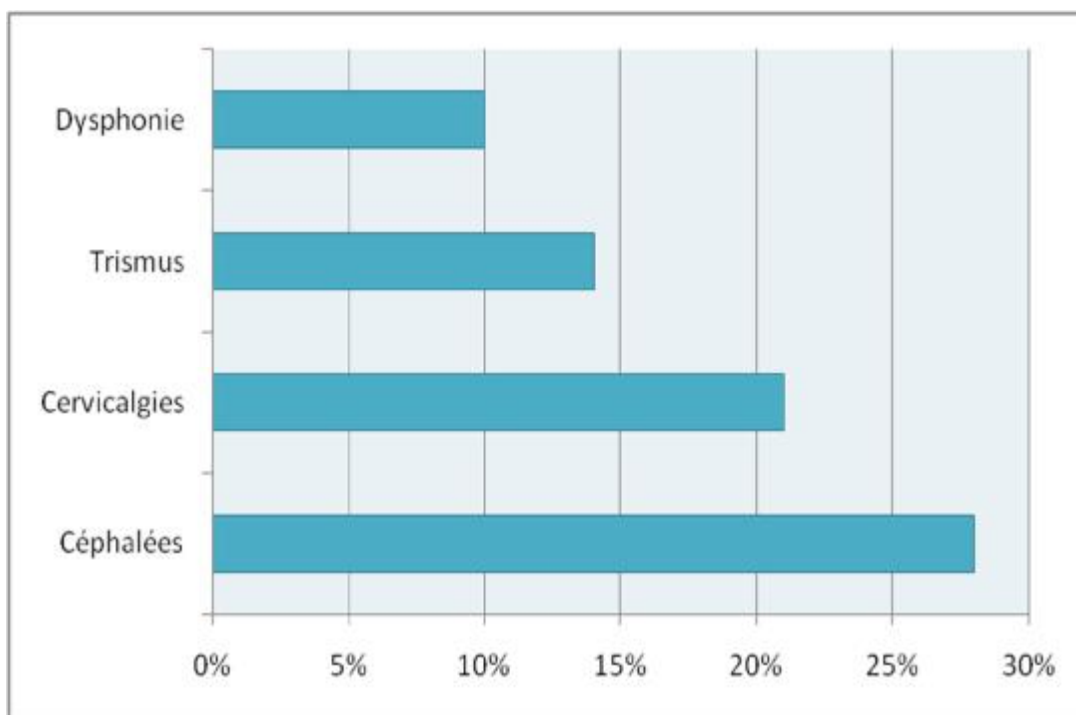
Graphique 7. La répartition des patients en fonction des signes otologiques

Les signes rhinologiques sont aussi un motif de consultation fréquent dans notre étude, 50% des patients présentent des signes rhinologiques (7 patients). Les épistaxis étaient retrouvées chez 50% des cas (7 patients), 35% ont une obstruction nasale (5 patients), et 14% ont des rhinorrhées (2 patients), aucun patient n'a présenté une hyposmie. Par ailleurs 50% de nos patients (6 cas) n'ont jamais présenté de signes rhinologiques. (Graphique8)



Graphique 8. Répartition des patients selon les signes rhinologiques

Les signes neurologiques sont exprimés par l'atteinte des nerfs crâniens résultant de l'extension du processus tumoral à la base du crane. Dans notre série, 35% des patients présentaient des signes neurologiques (5 patients). Les céphalées étaient retrouvées chez 28% des cas (4 patients), 21% ont des cervicalgies (3 patients), 14% ont eus un trismus (2 patients), 10% présentaient une dysphonie (2 patients) et aucun patient n'a présenté d'hypoesthésie ni douleur faciale ni trouble de déglutition. Un pourcentage de 64% de nos patients (9 cas) n'ont jamais présenté de signes neurologique (Graphique 9).



Graphique 9. Répartition des patients en fonction des signes neurologiques

On note d'autres symptômes retrouver chez nos patients notamment un amaigrissement chez 20 %, fièvre chez 15%, et l'hyper salivation chez 7 % des patients.

3. Les signes physiques :

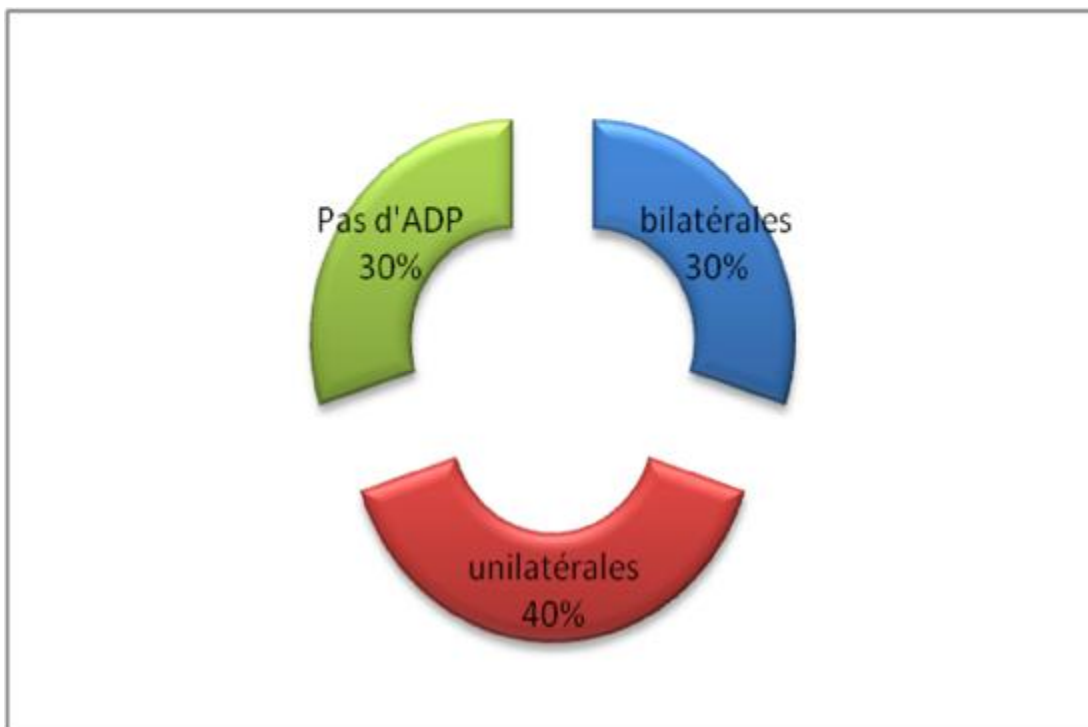
3.1. Examen du cavum :

Un examen ORL complet a été réalisé pour tous nos patients, comprenant un examen auditif, buccal, et une cavoscopie afin de confirmer le diagnostic. Cette cavoscopie a permis de visualiser, et de définir la taille et les extensions de la tumeur, également elle a permis la réalisation des biopsies pour confirmer le diagnostic.

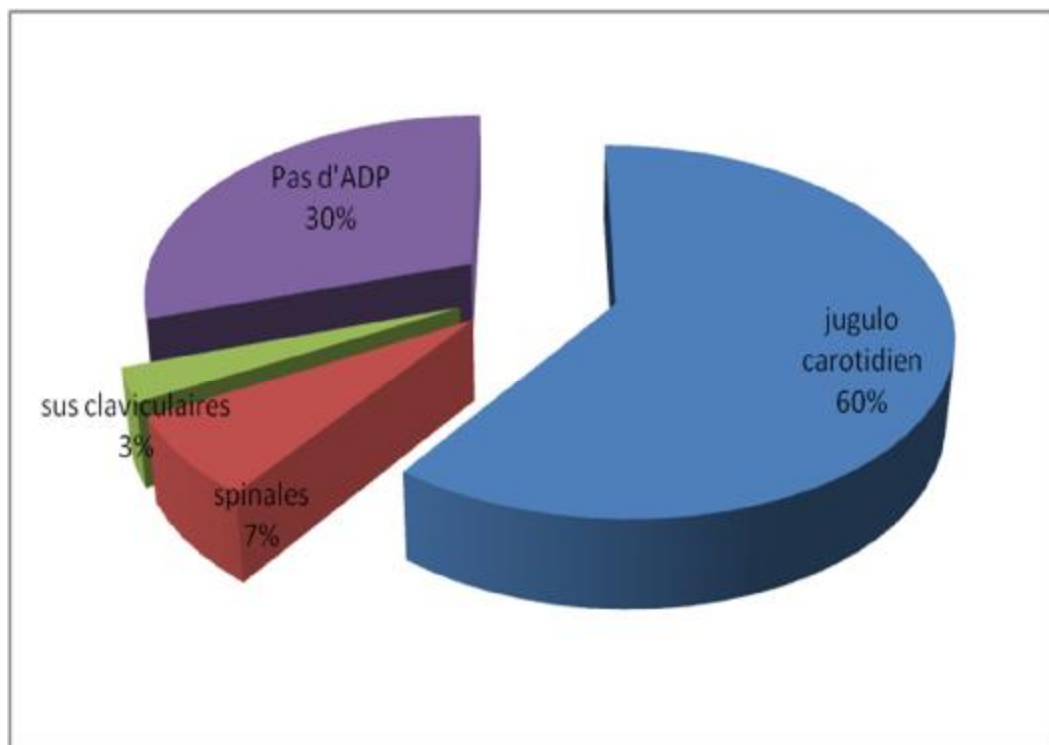
3.2. Examen des aires ganglionnaires :

Il a été objectivé que 30% des adénopathies cervicales étaient bilatérales alors que 41% étaient unilatérales (graphique 10).

Le siège jugulo carotidien était le plus retrouvé dans 60% des cas, suivi des localisations spinales dans 7 %, et sus claviculaires dans 3 % (graphique 11).



Graphique 10. Répartition des patients en fonction de la localisation des adénopathies



Graphique 11 . LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SIEGE DE L'ADP

V. Étude anatomopathologique :

1. Siège de la biopsie :

Pour confirmer le diagnostic, tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur par nasofibroscopie. La biopsie ganglionnaire était réalisée chez 2 patients.

3. Type histologique :

L'UCNT (indifferenciatedcarcinoma nasopharynx type) est le type histologique le plus trouvé dans notre série (92% des cas)

VI. Bilan radiologique :

A. Bilan locorégional :

1.1. TDM/IRM du cavum :

Dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance du cancer du cavum, une TDM ou une IRM du cavum, ont été pratiqués chez tous nos patients (la TDM chez 14 patients et l'IRM chez 3 patients), elles ont permis de préciser, le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage, et l'atteinte des ganglions lymphatiques de voisinage. (Tableau 2)

Tableau 2

Classification		Fréquence	Nombre de malades	%
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	1	7%
	T2	la tumeur primitive se trouve avec une extension parapharyngée	3	21.42%
	T3	envahissement des structures osseuses de la base du crane et/ou des sinus paranasales	6	42.85%
	T4	extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infratemporale/ l'espace masticateur	4	28,57%
Atteinte ganglionnaire	N0	Aucun ganglion lymphatique régional métastatique	1	7%
	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	2	14.2%
	N2	une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire	7	50%
	N3	métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire	4	28.57%

B. Bilan d'extension à distance :

1. Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax a été réalisée chez tous nos patients, elle a révélé des métastases pulmonaires dans 2 cas.

2. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été pratiquée chez 13 malades (92%) revenant normal, le reste des patients (7%) n'ont pas fait d'échographie abdominal. Les patients qui n'ont pas réalisé une radiographie thoracique et une échographie abdominale ils ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdominal d'emblée.

3. TDM thoraco-abdominale- (TDM TAP):

La TDM thoraco-abdominale a été réalisée chez 2 malades, elle était pathologique chez un seul malade . Revenant en faveur d'une lésion osseuse du cotyle droit.

4. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez les patients ayant des signes d'appels, à type de douleurs osseuses, en cas de tumeur classée T4, et en cas d'atteinte ganglionnaire N2 N3, ainsi elle a été pratiquée chez 7 patients, elle était pathologique chez 1 patient (7%) revenant en faveur d'une hyperfixation isolée à la pointe du cotyle droit.

VII. Bilan biologique :

Le bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, un bilan rénal, 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 :

Dans notre étude 2 patients ont été perdus de vu au cours du traitement soit 14% , ce qui ramène l'effectif des dossiers complets à 12cas. (Tableau 3)

Tableau 3 . Nombre de perdus de vu

Perdus de vue	Nombre de patients	Pourcentage (%)
PDV au cours du traitement	2	14%
Après traitement	0	0%

2. Chimiothérapie :

Protocoles de la chimiothérapie

La chimiothérapie administrée en néoadjuvant a constitué le traitement de 1ère intention chez tous les malades.

Le protocole le plus utilisé associe Doxorubicine et Cisplatine(AC) chez 4 patients ,le reste des patients ont reçu :

FARM+CDDP+5FU(3patients),FARM+CDDP (3 patients),CDDP+TAXO(1 patient)
AC+5FU (1 patient) et CDDP+5FU(2 patients)

Une numération formule sanguine (PNN >1000 éléments/mm³ et plaquettes >100000 éléments/mm³) et ionogramme (fonction rénal correcte) avant chaque cure.

Tableau 4 :Distribution des cas en fonction des protocoles chimiothérapique

Protocoles	Nombre de malade	Pourcentage
AC	4	28.57%
CDDP+FARM+5FU	3	21.42%
CDDP+FARM	3	21.42%
5FU+CDDP	2	14.28%
AC+5FU	1	7%
CDDP+TAXO	1	7%

Ø Réponse à la chimiothérapie

L'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie a fait appel à des données cliniques (Taille d'ADP) et paracliniques (TDM/IRM du cavum)

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).

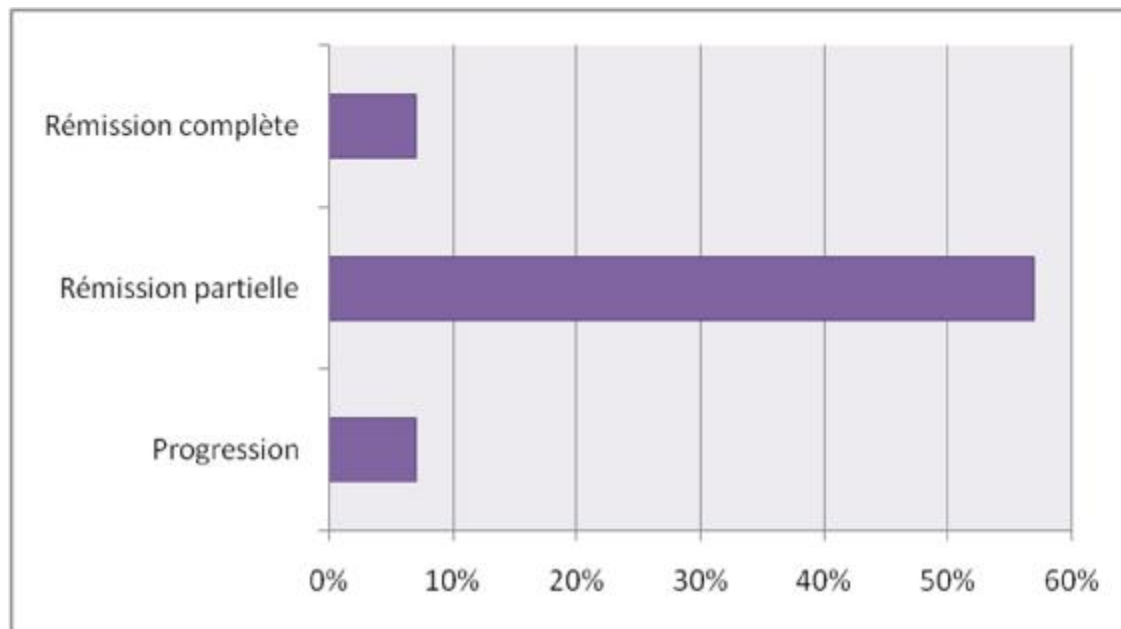
RC : Réponse complète = disparition complète de toute lésion connue durant au moins 04 semaines.

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

AC : Aucun changement = une stabilisation 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 30%ou plus de la lésion antérieure

A l'issue de ce traitement : 1 patients en Rc (7%),8 patients sont en RP soit (57%) et 1 patient en progression(7%), Cependant, 2 patients n'ont pas d'évaluation pré radiothérapique. (Graphique 12)

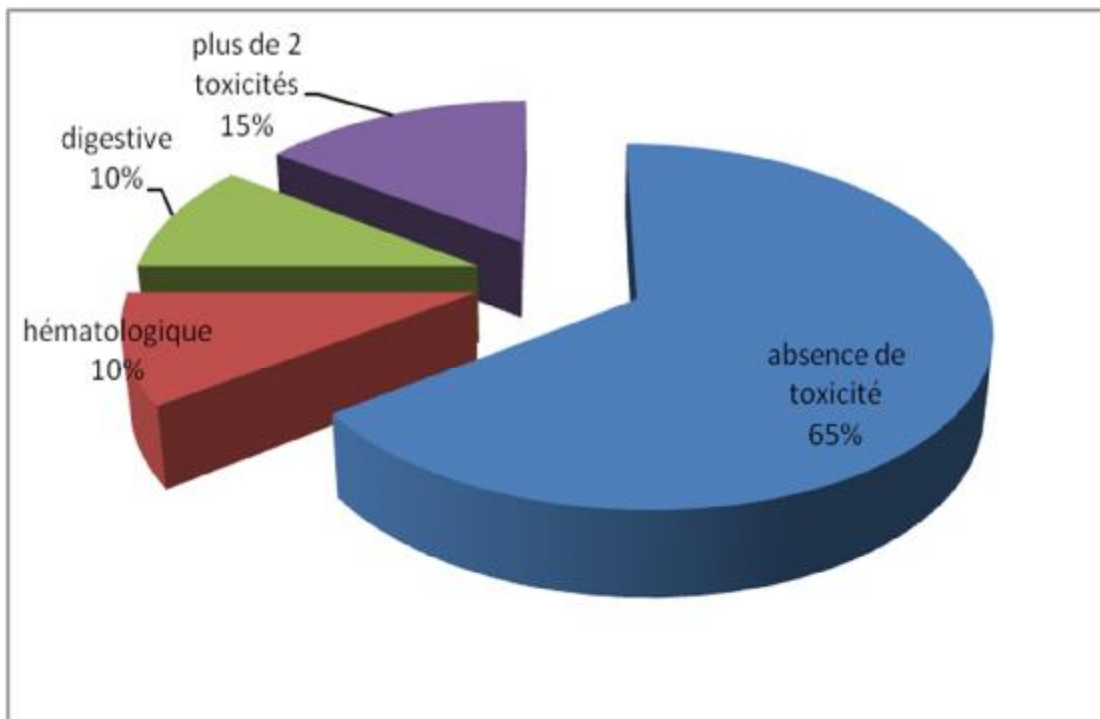


Graphique 12. Répartition des patients selon la réponse a la chimiothérapie

Ø Complications de la chimiothérapie

Les complications liées au traitement étaient essentiellement digestives (nausées et vomissement) rénales (l'insuffisance rénale) et hématologiques (représentée par l'anémie, leucopénie ou pancytopenie imposant un arrêt de traitement de quelques semaines).

Dans notre série la toxicité hématologique et digestive, chacune d'elles représente 10 %, 15% des patients ont plus de 2 toxicités par ailleurs, 65% n'ont pas présenté de complication à la chimiothérapie.(Graphique 12)



Graphique 13. Répartition des patients selon la toxicité de la chimiothérapie

3. Description de la radiothérapie :

Le traitement locorégional était assuré par la radiothérapie externe, délivrée soit par accélérateur linéaire ou pour Cobalt 60. Les patients ont bénéficié soit d'une radiothérapie conformationnelle ou conventionnelle par deux champs latéraux opposés, et un champ antérieur pour irradier les aires ganglionnaires cervico-sus-claviculaires.

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe, la dose totale délivrée sur la tumeur et ses extensions était à 70Gy à raison de cinq fractions de 2 Gy par semaine. Les aires ganglionnaires ont reçu une dose totale de 45 Gy à 65 Gy en fonction du statut ganglionnaire.

4. Complications de la radiothérapie :

La toxicité aiguë de la radiothérapie était représentée essentiellement, par la radiomucite chez 2 patients (14%), et la radiodermite chez 3 patients (21%)

- Les séquelles tardives étaient dominées par le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie chez 4 des cas (29%), l'hypoacousie retrouvée chez 5 malades (36%) et le trismus noté chez 9 malades (64.28%).

Le délai médian entre la chimiothérapie néoadjuvante et la radiothérapie était de 72 jours (extrêmes entre 30 et 137 jours).

L'étalement médian de la radiothérapie était de 45 jours avec des extrêmes de 48 et 59 jours.

Le cisplatine a été donné en concomitant à la radiothérapie à la dose de 30 mg/m² par semaine.

IX. Suivi des malades:

- Moyens :

La réponse au traitement a été évaluée par un examen ORL et une TDM du cavum au 3ème mois après la fin de la radiothérapie puis chaque 6 mois. Une nasofibroskopie avec biopsie est indiquée si persistance de l'épaississement.

- Résultats : tableau 5

L'évolution	Nombre de cas	Pourcentage
Rémission complète	8	57%
Récidive loco régionale	2	14%
Récidive à distance	1	7%
Perdus de vue	2	14%
Décès*	3	21%

*Au total 3 patients qui ont récidivé localement et à distance sont décédé

2 malades (14%) ont présenté une récidive loco-régionale. Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients qui ont présenté une récidive locorégionale. (Tableau 5)

Tableau 6. Description des critères cliniques et thérapeutiques des cas présentant une récidive

Age	Sexe	Site de récidive	Délai de la récidive en moi	Traitement de La récidive
14 ans	M	Adénopathies bilatérales	6 mois	chimiothérapie
18 ans	F	Adénopathies bilatérales	11 mois	chimiothérapie

Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients qui ont présenté des métastases. (Tableau 7)

Tableau 7

Age	sexe	Délai de métastase(Mois)	Site de métastase	TTT de métastas	Evolution
14 ans	M	6	Poumon+os+foie	chimioTTT	décédé

Durant cette étude la survie globale était de 75% (3patients), les malades perdus de vue étant exclus. Les causes du décès diffèrent entre un choc hémorragique secondaire à une pancytopénie, embolie pulmonaire et l'arrêt cardiorespiratoire non expliqué.

La survie sans rechute était estimée à 75% également puisque tous les malades ayant présenté une rechute (locorégionale ou à distance) sont décédés.

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique :

A. Fréquence des cancers du cavum et variations géographiques

La répartition géographique très contrastée du cancer du cavum représente une des caractéristiques de la maladie. En effet, A l'échelle mondiale, il existe 3 zones avec 3 niveaux d'incidence (Figure 23).

- Une zone à très haute fréquence représentée par l'Asie du Sud- Est en particulier la chine du sud où l'incidence atteint 30 à 80 cas/100 000 habitants/an [3].
- Une zone à fréquence intermédiaire: englobant la Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland où l'incidence atteint 8 à 12 cas/100 000 habitants/an [4].
- Une zone à faible fréquence qui corresponde à l'Europe et aux Etats Unis, avec une incidence de 0,5 à 2 cas /100 000 habitants/an

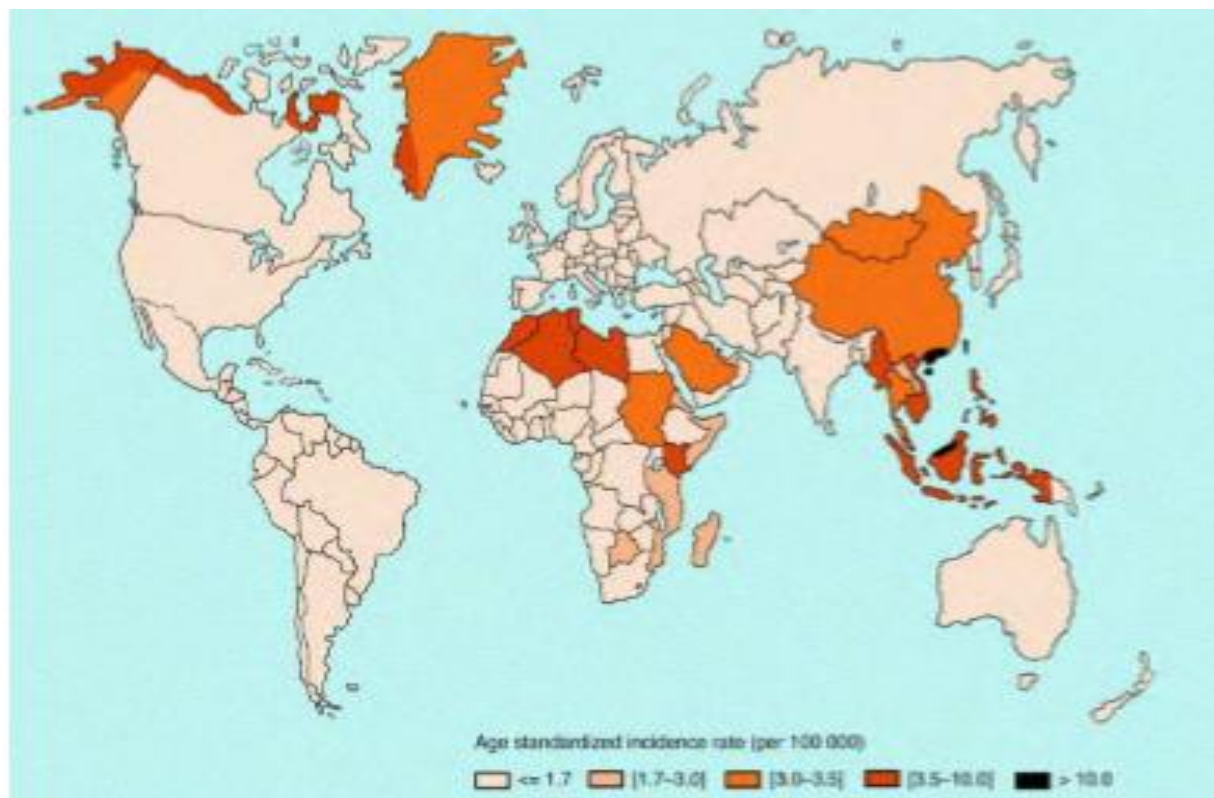


Figure 23 : carte de distribution du NPC dans le monde (pour 100000)

Au Maroc, l'incidence des NPC est estimée à environ 3,8 / 100 000 hb / an et représente 4,1% de tous les cancers déclarés par le Registre du Cancer de la Région de Casablanca (CRCR édition 2012) [19] et 2.5/100000hb selon le registre des cancers de Rabat.

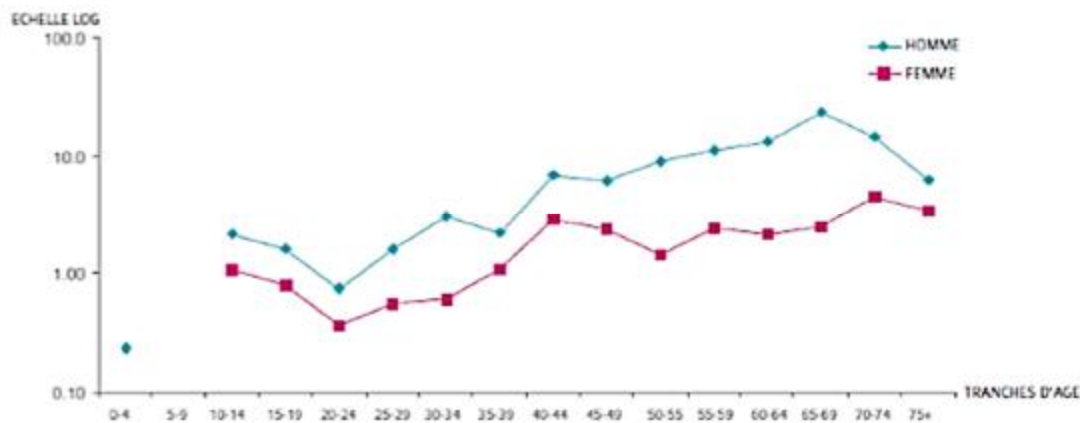


Figure 24 : Incidence spécifique du cancer du nasopharynx selon l'âge et le sexe, 2005-2007 (CRCR, édition 2012)

B. Âge et sexe :

Le cancer du cavum est plus fréquent chez le sexe masculin avec un sexe ratio de 2-3 [2,4,9] la répartition du carcinome du nasopharynx en fonction d'âge est bimodale, avec un premier pic chez les jeunes adolescents et un second chez les patients âgés de 55 à 59 ans [55]. en Allemagne le NPC représente 0.2% des tumeurs chez les patients de moins de 18 ans, avec un taux d'incidence de 0.1 pour 100000 personnes entre 15 et 17 ans [56]. L'incidence en Royaume -uni est d'environ 0.3-0.4 par 100000 personnes de tout âge, qui se traduit par environ 200 patients nouvellement diagnostiqués par an [57]. Une étude rétrospective a été menée sur une série de 40 patients moins de 17 ans traités pour UCNT dans le service d'oncologie et radiothérapie à l'hôpital FarhatHached et Ibn Khaldoun, en Tunisie, sur une période de 18 ans entre 1995 et 2012.

Les patients de cette série avaient un âge moyen de 14 ans (intervalle : 8 et 16 ans) et un sex-ratio de 1.3. [58]. Ainsi qu'une étude faite au centre d'oncologie de l'université Yat-sen en sud de chine sur 185 patients de moins de 21 ans entre 1993 et 2011 avec un âge moyen de 17 ans(intervalle : 8-20 ans) et sex-ratio de 2.5. [59]

Dans notre série l'âge moyen était de 17,5 ans, avec prédominance du sexe masculin (sex-ratio de 3.7).

Pour l'âge et le sexe, nos résultats étaient globalement concordants avec les résultats des études rétrospectives réalisées dans les pays d'endémie tels que la Tunisie.

Le tableau (tableau 8) suivant reprend les caractéristiques épidémiologiques de nos malades tout en les comparant avec celles d'autres séries.

Tableau 8. Caractéristiques épidémiologiques

Auteurs/références	Pays	Nombre de cas	Age	Sex-ratio
W.S.Zrafi [58]	Tunisie 2017	41	<17 (14 ans)	1.3
Yan Zheng [59]	Sud de chine 2013	85	8-20 ans (17 ans)	2.5
M.Casanova [60]	Italie 2011	46	9-17 ans	1
Notre série	Maroc	14	12-20 ans (17.5 ans)	3.7

II. Etiopathogénie

Le cancer du nasopharynx de l'enfant et l'adulte jeune présente certaines spécificités étiopathogénique qui les distinguent du cancer du cavum de l'adulte.

Elle est multifactorielle et non encore élucidée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux dans la survenue de ce cancer.

1. Facteurs génétiques :

Dans les zones à haut risque, plusieurs cas d'agrégation familiale ont été rapportés, suggérant une prédisposition génétique.

En effet, des altérations géniques ont été mises en évidence en 1q, 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q chez les patients atteints de CNP. Dans le pourtour méditerranéen, ces altérations sont beaucoup plus prononcées en 1q et 13q [61]. De même, certains profils HLA se sont accompagnés d'une augmentation du risque de CNP. Les allèles sont cependant différents entre l'Extrême-Orient (A2, B46) et l'Afrique du Nord (A23, B13). Par ailleurs, d'autres allèles sont accompagnés d'un effet protecteur notamment l'A11-B22 dans le sud de la Chine et l'A9-DR11 dans l'Afrique du Nord [62].

a. Présence d'antécédents de cancer dans la famille :

Une étude de Yan faite en sud de chine rapporte un nombre de 31 patients soit 16.8% ayant une histoire familiale de cancer [59], celle de Zarafi en Tunisie ne rapporte que 2 patients (5%) [58], par ailleurs 28%(4 patients) de notre série présentent des ATCD de cancer dans la famille.

2. Marqueurs de prolifération et d'apoptose

L'étude, par immunohistochimie, de plusieurs protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose a montré l'implication de ces protéines dans la genèse des NPC et la variation de leur expression en fonction de l'âge. En effet, les NPC juvéniles nord-africains sont caractérisés par une forte expression de LMP1 [63] et de c-kit [64], et d'une faible expression de Bcl-2 [65], ce qui les fait distinguer de la forme adulte. L'expression de LMP1 est étroitement corrélée à celle de la COX-2 aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [66]. De même, la protéine p53 est surexprimée dans les NPC de l'adulte (80 %), alors qu'elle n'est présente que dans 38 % des CNP juvéniles [67]. Sur le plan génomique, la présence d'une homozygotie proline-proline dans le codon 72 du gène p53 est associée à une augmentation du risque de NPC [68]

3. Facteurs environnementaux

a. Facteurs alimentaires :

Plusieurs études ont suggéré le rôle de la consommation des poissons séchés et salés dans les régions Sud- Est asiatiques dans la genèse des CNP [69]. Dans les pays du Maghreb, la consommation de graisse animale séchée ainsi que de la viande séchée et conservée (Kaddid), notamment pendant l'enfance, semble être corrélée à un risque élevé de CNP [70].

b. Tabac/Alcool :

Une corrélation entre le tabac et l'UCNT a été démontré dans une population adulte chinoise, avec une relation étroite entre la durée du tabagisme (années), l'intensité de l'exposition (paquets/an) et le développement du carcinome nasopharyngé [71].

Dans notre série 42% des patients ont un ATCD de tabagisme passive, un taux moins élevé que celui de l'étude tunisienne de Zarafi (50%des patients) [58].

Plusieurs études ont révélé qu'il n'y a aucune relation entre l'alcool et l'UCNT du cavum. Dans notre série aucun patient n'était alcoolique. (tableau 9)

Tableau 9

Séries	ATCD de cancer dans la famille	ATCD de tabagisme	ATCD d'alcoolisme
W.S.Zrafi [58] Tunisie 2017	2 patients 5%	20 patients 50%	0 %
Yan Zheng [59] Sud de chine 2013	31 patients 16.8%	2 patients 1.1%	0 %
Notre série Maroc	4 patients 28%	6 patients (tabagisme passive) 42%	0 %

4. facteur viral :

a. L'ADN viral

Le virus d'Epstein –Barr a été décrit en 1964 par A. Epstein et Y. Barr à partir du lymphome de Burkitt. Désormais ce virus est constamment retrouvé dans les cellules tumorales du lymphome du Burkitt endémique et du carcinome indifférencié du nasopharynx, et a été largement documenté par des études virales, immunologiques et moléculaires [72, 73].

L'EBV se transmet d'un individu à un autre par un contact étroit, tel que la salive et les transfusions sanguines, il persiste dans l'organisme toute la vie dans de petits foyers de réplication régulièrement localisés dans la muqueuse oropharyngée[74, 75].

b. Antigènes viraux :

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

L'EBV infecte les cellules épithéliales nasopharyngées et se maintient le plus souvent dans sa phase de latence. Il exprime ainsi les gènes impliqués dans cette phase tels que les EBERs (Epstein-Barr encoded RNA), l'EBNA 1 (Epstein-Barr nuclearantigen 1), LMP1 (latent membrane protein 1) et la LMP2A [77]. Toutes ces particules virales ont une activité oncogénique in vitro et sont impliquées dans le phénotype malin des cellules de NPC in vivo [78].

c. Le profil sérologique :

La présence de l'EBV dans l'organisme humain provoque une réponse humorale avec l'apparition d'anticorps dirigés contre plusieurs protéines virales latentes ou du cycle répliatif. Le profil sérologique anti-EBV associe une élévation des IgG et IgA anti-EA (earlyantigen), IgG et IgA anti-VCA (viral capsidantigen) et IgG anti-EBNA [79].

Chez les jeunes patients, le taux de ces anticorps est souvent peu élevé par rapport à celui observé chez les patients adultes témoignant ainsi du faible pourcentage de cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV. De même, le taux de cellules exprimant la LMP1 est beaucoup plus élevé dans cette population pédiatrique [63].

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

III. Les caractéristiques cliniques :

1. Les signes révélateurs :

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. On distingue quatre syndromes :

a. Le syndrome tumoral :

L'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent. Ce sont des adénopathies dures, indolores, mobiles, augmentant rapidement volume.

Typiquement, elles sont haut situées de topographie spinale ou jugulo-carotidienne haute, L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [80].

Les adénopathies cervicales étaient révélatrices dans 95% dans la série de Zarafi [58]. Ce taux était de 44.9% pour Yan [59] et 39.2% pour Qiu [81]. (Tableau 9)

Dans notre série, l'adénopathie cervicale a été présente chez 71% des patients dont 30 % sont bilatérales et unilatérales dans 41%. Le siège jugulocarotidien était le plus fréquent dont le pourcentage était estimé à 60% ,la localisation spinal à 8% et sus claviculaire dans 3%

b. Le syndrome otologique :

L'apparition d'une tumeur dans le voisinage de la trompe d'Eustache provoque une sensation d'oreille pleine qui est intermittente au début, devient constante et s'accompagne de bourdonnements d'oreilles. A la période de plein développement de la tumeur les signes auriculaires s'aggravent en altérant complètement l'audition d'une oreille avec la fréquence des otites suppurées ou séromuqueuses unilatérales [82]. Selon les séries, les signes otologiques se voient dans 15.9 à 36.2% des cas de cancer du cavum [58, 59, 81]. Dans notre étude, 60 % des malades ont eu des signes otologiques, dont l'otalgie qui était prédominante dans 57% des cas suivie d'hypoacousie chez 42% des patients et des acouphènes dans 7%

c. Syndrome rhinologique:

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 purulente ou de voix nasonnée.

Dans notre série les signes rhinologiques ont été retrouvés dans 50% des cas avec prédominance d'épistaxis 50% et d'obstruction nasal dans 35%.

d. Syndrome neurologique :

Il résulte d'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).

Et d'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. [35, 83].

L'atteinte neurologique chez nos malades était retrouvée chez 35%, elle était prédominée par les céphalées 28 %, ce qui rejoint la littérature mondiale (tableau 10). Nous avons par ailleurs retrouvé des patients présentant des cervicalgies, trismus et dysphonie. tableau 10

Tableau 10: comparaison des circonstances de découverte entre séries

	Auteurs			
	Qiu(2017) [81]	Yan(2013) [59]	Zarafi(2017) [58]	Notre série
Adénopathies cervicales	39.2%	44.9%	90%	85%
Signes rhinologiques :	11.4%	20%	35%	35%
*Obstruction nasal *Epistaxis	19.9%	22.7%	-	50%
Signes otologiques :	-	36.2%	20%	42%
*Hypoacousie *Acouphène	15.9%	-	-	7%
Signes neurologiques : Céphalée	11.9%	22.2%	35%	35% 28%

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

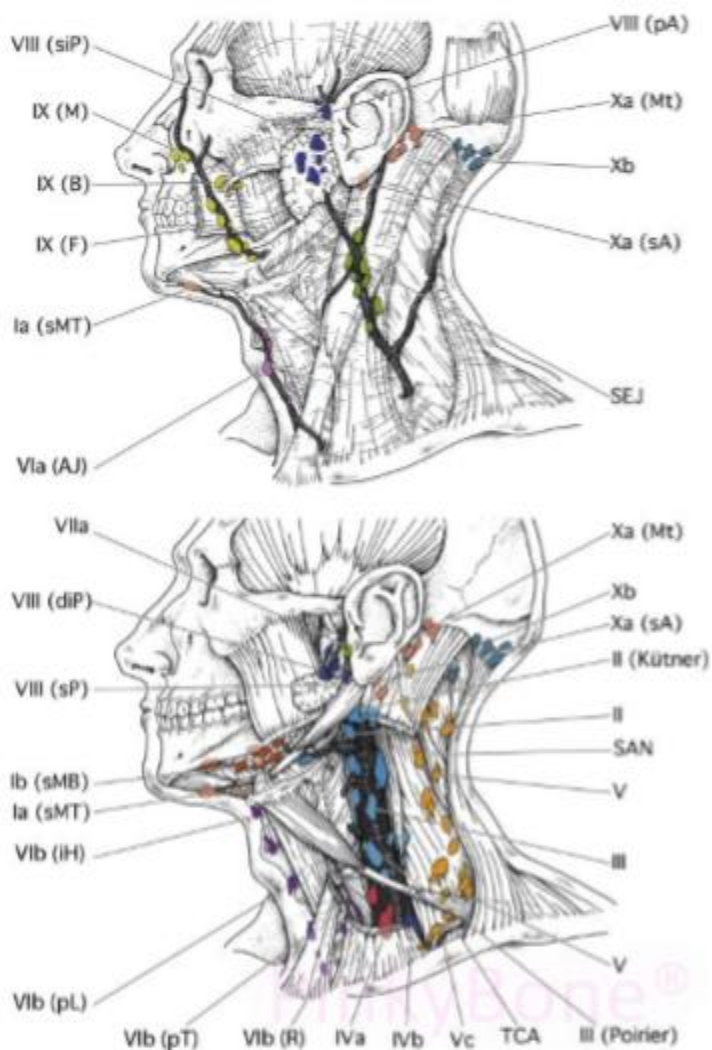


Image 25: Classification des aires ganglionnaires cervicales [152].



Image 26: Vue endoscopique normale du cavum [151].



Image 27 : vue endoscopique d'une tumeur du cavum [151].

IV. Etude anatomopathologique :

La biopsie du cavum per endoscopique est l'examen clé pour poser le diagnostic positif et déterminer le diagnostic de la nature lésionnelle. Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une biopsie de la tumeur ou de l'adénopathie cervicale ou des deux, avec étude immunohistochimique (une biopsie du cavum chez 78%, une biopsie ganglionnaire chez 7% et les 2 biopsies ont été réalisées chez 14% des patients).

Les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90 % des cancers survenant au niveau du cavum [46, 14]. La classification utilisée est celle de l'OMS, fondée sur le degré de différenciation :

- OMS 1 : carcinome épidermoïde kératinisant
- OMS 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant
- OMS 3 : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT)

Les autres types sont plus rares, que ce soit les tumeurs glandulaires, les lymphomes ou encore les tumeurs conjonctives. Dans les zones d'incidence haute et intermédiaire le type histologique indifférencié (UCNT) est retrouvé dans 80 à 99% chez le sujet jeune [45] et dans 92.85% dans notre série. Chez le sujet jeune, les carcinomes épidermoïdes peu et bien différenciés sont moins fréquents par rapport à l'adulte, ils ne dépassent pas 12.5% chez les sujets de moins de 20 ans et 7.14% des cas dans notre série.

V. Examens paracliniques :

1. Examens radiologiques

L'imagerie constitue un élément clé dans le bilan diagnostique et d'extension initial des UCNT. Un scanner ou une IRM des voies aérodigestives supérieures, du crâne jusqu'à la base du cou, complète donc l'examen clinique.

Il existe des spécificités à la réalisation de ce bilan en pédiatrie. L'inconfort physique et psychologique est source d'agitation. L'examen doit être réalisé dans une atmosphère pédiatrique dans le calme, lumière tamisée, la présence d'un parent portant un tablier plombé est possible, une sédation pour les enfants de moins de 5 ans est nécessaire.

a. IRM du cavum et cervicale : examen de choix

L'IRM est la technique de choix car elle offre le meilleur contraste tissulaire. Elle permet d'évaluer l'extension initiale y compris au niveau intracrânien. Elle est plus performante pour évaluer l'envahissement médullaire, musculaire, péri nerveux et intracrânien. En particulier L'IRM détecte bien l'extension préineurale à travers les foramen de la base du crane, tel que le cinquième nerf crânien dans le foramen ovale, sans oublier son rôle majeur dans l'envahissement du ganglion rétro-pharyngé qui constitue le premier relais ganglionnaire [84].

Elle est également plus performante pour évaluer la réponse au traitement et les récives en permettant de différencier entre tissu tumoral et réactions inflammatoires, voire fibrose post-radique. L'étude de la base du crâne est longtemps restée le domaine « réservé » du scanner, mais l'IRM est également performante et peut être plus précocement sensible que la tomodensitométrie (TDM), pouvant individualiser une infiltration tumorale avant le stade d'ostéolyse [85]. Pour notre étude, 3 patients ont bénéficié de cet examen.

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. Elle permet de préciser le siège de la tumeur et son extension aux structures voisines endocrâniennes, orbitaires, para pharyngées et la base du crane.

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. Au-delà l'extension se fait latéralement vers l'espace masticateur et plus en arrière vers l'espace carotidien. L'extension inférieure vers l'oropharynx et antérieure vers les fosses nasales, l'ethmoïde, la région ptérygomaxillaire, le sinus maxillaire, l'orbite, avec destruction osseuse plus ou moins importante peut être détecté. L'extension supérieure peut entraîner une érosion du corps du sphénoïde et dans les cas évolués, une extension au clivus, dans la fosse temporale voire en arrière vers le sinus caverneux. L'extension directe de la tumeur dans l'espace rétropharyngé est fréquemment observée (perte du signal graisseux), l'envahissement de l'espace carotidien (refoulement de l'axe jugulo carotidien) est possible [36].

L'envahissement des ganglions profonds rétro pharyngés, jugulocarotidiens supérieurs le foramen jugulaire, et spinal supérieur, est fortement suspecté quand la

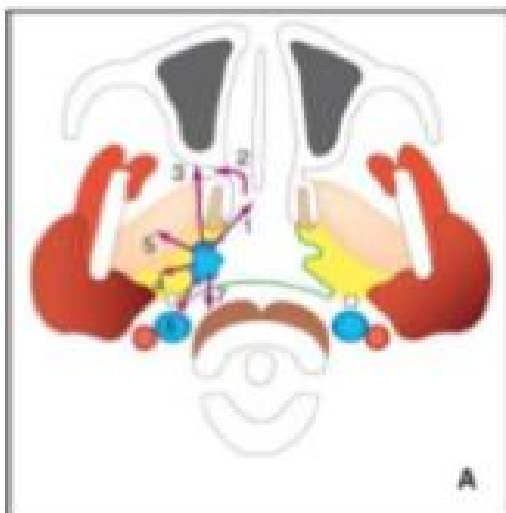
taille d'un ganglion excède 10 mm et / ou en cas de prise de contraste périphérique associée avec une hypodensité centrale [86].

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



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

Image 28: Les voies d'extension du cancer du cavum. Vue coronale [149].



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

Image 29 : Les voies d'extension du cancer du cavum .Vue axiale [149].

2. Etudes sérologiques anti EBV :

La positivité des sérologies virales est un reflet indirect de l'infection virale à EBV. Le profil typique correspond à une élévation des taux d'IgA dirigés contre l'antigène de capsid viral (VCA) ainsi qu'un taux élevé d'IgG anti EBNA. 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 récurrences [87]. Pour une tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie, un taux élevé des anticorps anti-EBV va orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur l'histologie ganglionnaire.

Par ailleurs, l'augmentation des IgA anti-VCA est souvent absente dans les formes juvéniles, contrairement aux formes adultes [88].

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

3. Bilan d'extension :

✓ Examen clinique complet :

Il comporte un examen clinique complet à la recherche des signes d'appel secondaires à une localisation métastatique : osseuses devant une douleur ou une tuméfaction, hépatique devant une hépatomégalie ou ictère, ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou une gêne respiratoire.

✓ IRM ORL et du cou à défaut TDM (extension locorégionale)

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 [85]. 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.

▼ Scanner thoraco abdomino pelvien

Une radiographie thoracique ainsi et une échographie cervicale et abdominal sont actuellement remplacées par un scanner thoraco abdomino-pelvien à la recherche de localisation secondaire.

▼ 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.

▼ PET SCAN : Tomographie par émission de positrons

Le TEP-scanner est de plus en plus pratiqué pour la détection des métastases à distance ainsi que pour la surveillance de la réponse thérapeutique (La muqueuse est souvent le siège d'une inflammation chronique se traduisant par un épaississement et un rehaussement intense, bien visible à l'IRM. Parfois, au contraire, la muqueuse apparaîtra atrophique ou ulcérée. Les récurrences de petite taille sont difficiles à visualiser. En cas de doute endoscopique, un PET-scanner peut être demandé, à distance du traitement pour éviter les faux positifs.)

L'IRM ou PET scan, l'EBV-VCA-IgA et l'EBV-PCR sont recommandés actuellement après une chimiothérapie néoadjuvante, une radiothérapie ou une thérapie d'entretien par l'interféron- β [87].

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

4. Bilan pré thérapeutique

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

On évalue aussi l'état cardiorespiratoire, l'état nutritionnel et l'état de la dentition cliniquement et par un cliché panoramique à la recherche de foyers infectieux dentaires dans le cadre du bilan pré radiothérapie. Avant de démarrer le traitement par radiothérapie, il faut effectuer des soins dentaires, et confection de gouttières fluorée

VI. Classification clinique :

La classification utilisée dans notre travail est la classification TNM UICC 2002,; [37] elle objective encore la consultation tardive de nos malades à des stades évolués. 7 ont consulté au stade III (50%) et 4 au stade IVa (28%) 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 ADP réactionnelle ou une tuberculose.

Tableau 11 : classification en stade des carcinomes du nasopharynx

Stades			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
III	T1	N2	M0
	T2a, 2b	N2	M0
	T3	N0,1,2	M0
IVA	T4	N0, 1, 2	M0
IVB	tt T	N3	M0
IVC	tt T	tt N	M1

Tableau 12 : classification TNM des carcinomes du nasopharynx

T1 Tumeur confinée au nasopharynx
T2 Tumeur étendue aux tissus mous hors des limites du nasopharynx
T2a : extension à l'oropharynx et/ou aux fosses nasales sans atteinte des espaces parapharyngés
T2b : extension tumorale aux espaces parapharyngés
T3 Envahissement des structures osseuses ou sinus de la face
T4 Tumeur avec extension intracrânienne et/ou des nerfs crâniens, et/ou de la fosse infra-temporale et/ou hypopharynx et/ou orbite
N0 Absence de ganglion
N1 Adénopathie cervicale homolatérale unique \leq 6 cm
N2 Adénopathies cervicales bilatérales \leq 6 cm
N3a Adénopathie cervicale $>$ 6 cm
N3b Adénopathie au niveau des creux supraclaviculaires
Nx Inclassable
M0 Absence de métastase
M1 Métastase(s)

1.Selon l'extension tumorale :

Le cancer du cavum chez l'enfant et l'adulte jeune est caractérisé par la fréquence des formes localement évoluées, les stades T3 et T4 représentent ainsi entre 15% et 50 % selon les différentes séries [58, 59, 60, 81]. Dans notre série 43% des tumeurs étaient classées T3 et 29% T4 (tableau 13)

Tableau 13: Répartition selon l'extension tumorale(T)

Auteurs	T1	T2	T3	T4
W.S.Zrafi [58] Tunisie 2017	7(17.5%)	12(30%)	6(15%)	15(37.5%)
Wen-Ze-Qiu[81] Chine 2017	2(2.7%)	2(2.7%)	37(50%)	33(44.6%)
Yan Zheng [59] Sud de chine 2013	5(2.7%)	33(17.8%)	86(46.5%)	61(33%)
M.Casanova[60] Italie 2011	8(17.4%)	12(26.1%)	8(17.4%)	18(39.1%)
Notre série Maroc	1(7%)	3(21%)	6(43%)	4(29%)

2.Selon l'extension ganglionnaire :

Selon les différents auteurs [11, 12, 13, 35], entre 17.5% et 52.2% des patients jeunes avaient des ganglions cervicaux stade N2-N3. Dans notre série 50% des malades étaient classé N2 et 29% N3 (tableau 14)

Tableau 14. Répartition selon l'extension ganglionnaire(N).

Auteurs	N0	N1	N2	N3
W.S.Zrafi [58] Tunisie 2017	5(12.5%)	14(35%)	14(35%)	7(17.5%)
Wen-Ze-Qiu[81] Chine 2017	5(6.8%)	21(28.4%)	31(41.9%)	17(23%)
Yan Zheng [59] Sud de chine 2013	12(6.5%)	57(30.8%)	80(43.2%)	36(19.5%)
M.Casanova[60] Italie 2011	1(2.2%)	11(23.9%)	24(52.2%)	10(21.7%)
Notre série Maroc	1(7%)	2(14%)	7(50%)	4(29%)

3. Selon l'extension métastatique :

Le pourcentage des métastases révélées au moment du diagnostic varie de 2.5 à 10.9% selon les séries [58, 59, 60]. (Tableau 15)

Tableau 15. Répartition selon l'extension métastatique (M) au moment diagnostique

Auteurs	M0	M1
W.S.Zrafi [58] Tunisie 2017	39(97.5%)	1(2.5%)
Yan Zheng [59] Sud de chine 2013	180(97.3%)	5(2.7%)
M.Casanova[60] Italie 2011	41(89.1%)	5(10.9%)
Notre série Maroc	13(92%)	1(7%)

VII. Traitement :

L'UCNT du cavum est une tumeur très radio- et chimiosensibles. L'irradiation du nasopharynx et des aires ganglionnaires cervicales reste le traitement de référence de cette maladie. La majorité des protocoles pédiatriques y associe de la chimiothérapie. L'intérêt d'une chimiothérapie concomitante ou suivant la radiothérapie est toujours débattue en pédiatrie.

Plusieurs essais randomisés au cours des 20 dernières années ont montré l'intérêt de la radio chimiothérapie concomitante dans la prise en charge des CNP de l'adulte avec des taux de réponses objectives d'environ les 70 % [89]. Pour la forme juvénile et vu la rareté de la maladie, aucune étude randomisée n'a été réalisée et la majorité des études publiées sont des analyses rétrospectives avec souvent un faible effectif [90, 80, 91, 92, 93, 94].

L'étude NPC-91-GPOH a été la première étude multicentrique pour le traitement du NPC chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes [95]. Les études NPC 91 et NPC-2003 [87] sont uniques pour les raisons suivantes :

- Ø Regroupent le plus grand nombre d'enfants et d'adolescents ayant un UCNT du cavum
- Ø Sont les seuls essais qui utilisent l'interféron- β comme thérapie d'entretien
- Ø La survie globale est la plus élevée par rapport à celle rapportée par d'autres études
- Ø Utilisent la plus faible dose de radiothérapie dédiée à la tumeur primitive.

A. But :

Les différents traitements utilisés ont pour objectif de :

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

B. Moyens :

1. Radiothérapie :

La radiothérapie pédiatrique se caractérise d'emblée par l'importance de la mise en condition psychologique afin d'obtenir une bonne coopération de l'enfant, coopération indispensable au bon déroulement du traitement et au respect d'une stricte immobilité. Si la détermination du volume tumoral se fait de la même façon que chez l'adulte, la détermination du volume à irradier va différer de l'adulte en fonction de l'âge de l'enfant, du type de tumeur et de la dose à délivrer [96].

a. Radiothérapie conventionnelle

Cette technique, qui a longtemps servi de référence, utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés par des photons X d'accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV ou des photos γ de 1,25 Mev du cobalt 60. Les faisceaux latéraux couvrent également les aires ganglionnaires cervicales avec une attention particulière sur le traitement des ganglions des niveaux II et V en raison de la fréquence de leur envahissement. Un faisceau antérieur cervico sus claviculaire est utilisé pour irradier les ganglions cervicaux et sus claviculaire et un faisceau antérieur nasal complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure [97,98]. L'irradiation du NPC se distingue par les problèmes balistiques que peuvent poser certaines de ses extensions, mais aussi par des volumes à irradier.

On distingue le traitement de la tumeur primitive de celui des aires ganglionnaires cervicales [97]



Image 30 : Champ latéra

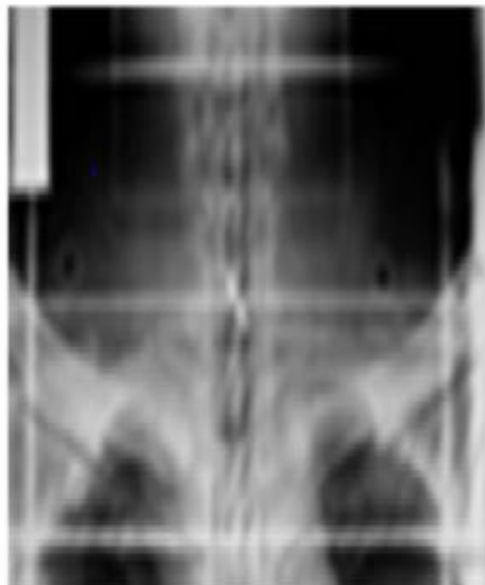


Image 31 : Champ cervical antérieur



Image 32 : Champ nasal



Image 33 : Champ cervical antérieur

a.1. La tumeur primitive

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

Dans la plupart des séries récentes les doses délivrées sur la tumeur primitive chez les jeunes allaient de 65 et 70 Gy [90, 80, 91] à raison de 2 Gy par fraction et de cinq fractions par semaine pour une durée d'étalement de 6.5 à 7 semaines. La dose idéale est cependant controversée, compte tenu du taux élevé de complications et de séquelles surtout à cette tranche d'âge. Wolden et al [99] ont rapporté que des doses supérieures à 60 Gy permettent un meilleur contrôle local, et dans l'étude qui a intéressé 165 patients pédiatriques, Ozyar et al [91] ont rapporté qu'une dose inférieure à 66 Gy était un facteur de mauvais pronostic pour la survie sans récurrence locorégionale (90 % contre 73 % ; $p = 0,01$). Après une dose de 45 Gy, le bord postérieur du champ latéral est déplacé en antérieur pour protéger la moelle épinière, et on complète l'irradiation des ganglions spinaux par les électrons.

Buehrlen, Zwaan (l'étude NPC-91 en 2003) ont opté pour une réduction de la dose de la radiothérapie à 54 Gy après une chimiothérapie d'induction et une thérapie d'entretien par l'interféron- β pendant 6 mois, ainsi la survie globale après 52 mois a été de 93% et une survie sans progression de 92%. [87]

a.2. Les aires ganglionnaires cervicales

Certains auteurs [98] préconisent que tous les patients avec NPC nécessitent une radiothérapie sur les aires ganglionnaires bilatérales. Car la majorité des patients se présente avec des métastases ganglionnaires cervicales uni ou bilatérales. Cependant une étude randomisée faite par HO [100] montre que la survie des patients qui ont reçu une irradiation prophylactique sur les ganglions cervicaux n'était pas meilleure que ceux qui ne l'ont pas reçue.

Chez l'enfant et les jeunes la dose habituellement délivrée selon Zubizarita [101] varie entre 50 à 65 Gy. La radiothérapie classique tend à être remplacée progressivement par la radiothérapie conformationnelle, permettant d'augmenter la précision du traitement et de diminuer les complications.

b. Radiothérapie conformationnelle en trois dimensions :

Elle est fondée sur l'utilisation d'une scanographie dosimétrique et d'un logiciel de reconstruction tridimensionnelle des images scanographiques. Les patients sont traités en décubitus dorsal. Il est indispensable de disposer d'une technique d'immobilisation stricte et reproductible. Un masque thermoformé est réalisé sur le patient en position de traitement, englobant la tête, le cou et si possible les épaules. Des faisceaux laser orthogonaux permettent de repérer sur le masque le système de référence. La scanographie dosimétrique est ensuite réalisée en position de traitement, masque de contention en place, depuis la base du crane jusqu'aux clavicules. L'épaisseur des coupes est au maximum de 5 mm (3 mm est préférable). La prise en compte des volumes ganglionnaires doit se faire en référence au consensus international publié par Grégoire et al [86]. Une marge de sécurité de 1 cm doit généralement être utilisée autour des structures envahies pour la définition du volume cible anatomoclinique (CTV) sur la scanographie dosimétrique. Un contrôle de positionnement du patient est réalisé par imagerie portale en début de traitement, puis régulièrement au cours de celui-ci. Ces dernières années, de nouvelles stratégies de radiothérapie pour le traitement des cancers ORL ont été évaluées. Ces stratégies ont comme objectif d'augmenter la dose efficace biologique à la tumeur tout en préservant les tissus sains. Pour atteindre cet objectif, deux principales voies de recherche sont suivies :

- Ø Soit l'optimisation des techniques de délivrance des rayonnements en améliorant la précision et/ou le contrôle de l'irradiation (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, tomothérapie, arcthérapie dynamique, cyberknife, etc.) ;
- Ø Soit en modulant le facteur « temps » c'est-à-dire en modifiant le fractionnement et/ou l'étalement de la radiothérapie.(image 34)

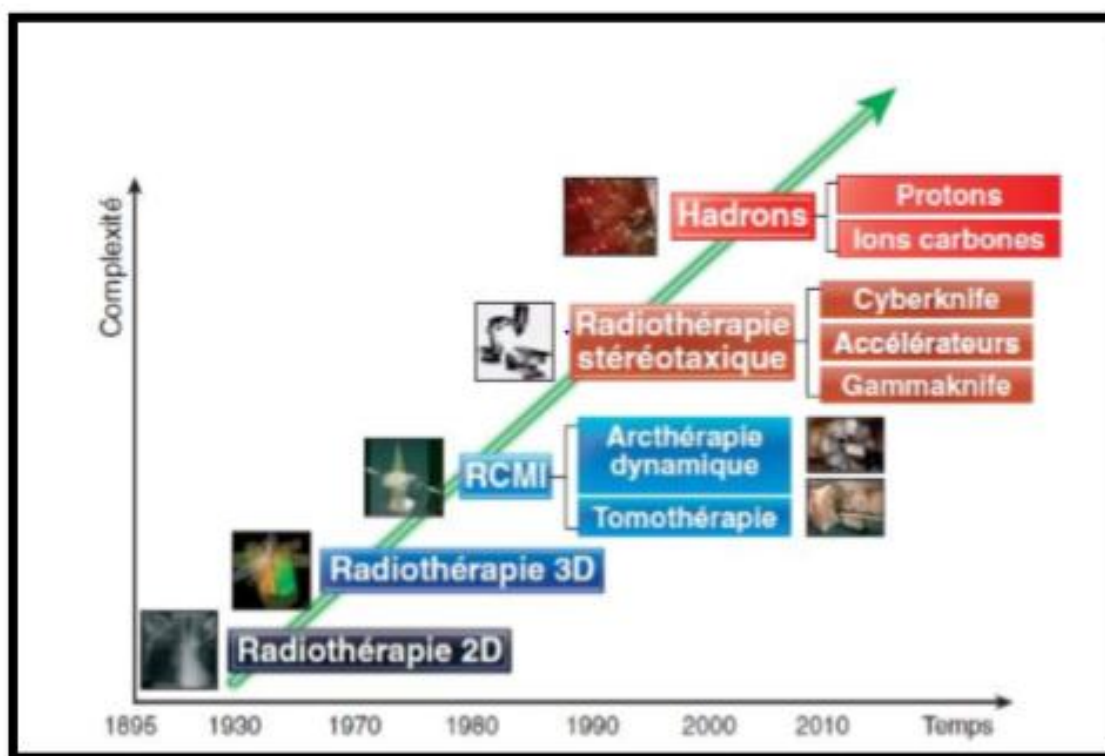


Image 34: Représentation schématique des différents techniques innovantes de radiothérapie externe

c. Radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI ou intensity-modulated radiotherapy [IMRT]) :

Il y a une quinzaine d'années, le développement des collimateurs multilames (MLC : Multileaf Collimator) au niveau de la tête des accélérateurs linéaires a d'abord permis le remplacement des caches plombés employés pour la conformation des faisceaux « statiques ». En utilisant une approche de mouvement continu de lames (« MLC dynamique » ou *sliding window*), on peut maintenant implémenter des faisceaux d'intensité non homogène. Une variante en *step and shoot*, consistant en un mouvement en pas à pas des lames, avec irradiation interrompue, a aussi été utilisée.

Cette notion de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet d'obtenir, par combinaison de plusieurs faisceaux ayant chacun une inhomogénéité contrôlée, une distribution de dose parfaitement adaptée au volume cible. Pour bénéficier de tout l'intérêt de cette technique, le calcul de chaque faisceau n'est plus réalisé de façon « directe » (en fixant les paramètres de chaque faisceau par essais successifs) mais par algorithmes informatiques appelés « calcul inverse » : les volumes d'intérêt (cibles, critiques, etc.), les contraintes et les tolérances de doses à respecter sont déterminés au préalable puis le système de calcul optimise le profil d'intensité de chaque faisceau pour respecter ces paramètres initiaux.

La RCMI permet de réaliser une irradiation très conformationnelle où les courbes d'isodoses moulent la forme géométrique des volumes cibles. Elle permet de créer des gradients de dose très importants et ainsi réduit la dose reçue par les tissus sains même s'ils sont proches du tissu tumoral [102, 103]. La RCMI offre également la possibilité d'irradier à des doses par fraction différentes les volumes cibles en fonction de leurs risques respectifs. En conséquence, la tumeur peut recevoir une dose totale et une dose par fraction supérieures à celles reçues par les aires ganglionnaires à

risque ou prophylactiques, et surtout aux organes à risque voisins. Il résulte de cette différence de fractionnement une dose équivalente biologique plus élevée dans la tumeur augmentant ainsi l'index thérapeutique avec une meilleure protection des tissus sains.

Deux stratégies sont possibles :

Ø Le SIB (Simultaneous Integrated Boost) : la dose par fraction « standard » (soit 1,8-2 Gy) est délivrée au volume cible tumoral, tandis que le volume cible à bas risque (maladie microscopique) reçoit une dose par fraction inférieure (1,6 à 1,8 Gy/fraction). Cette approche privilégie la réduction de la morbidité des tissus sains et peut être appliquée lors des traitements associant une chimiothérapie concomitante [104, 105].

Ø La SMART (Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy) : la dose par fraction reçue par le volume cible tumoral est de l'ordre de 2,2 à 2,4 Gy, et le volume cible à bas risque reçoit une dose par fraction standard, habituellement 1,8 Gy/fraction. Ici, la réponse tumorale est privilégiée, cette stratégie correspondant à une accélération [106]

Cette technique permet de protéger les glandes salivaires, les parotides et les cochlées ainsi diminuer les séquelles tardives au niveau de ces organes [107]. Son utilisation en pédiatrie semble particulièrement intéressante en raison de la complexité des volumes cibles à traiter et de la proximité des organes à risque. En contrepartie de ces éléments positifs, l'importance des faibles doses d'irradiation délivrées dans de grands volumes fait craindre les conséquences éventuelles sur la croissance et une augmentation de l'incidence des cancers secondaires chez ces enfants atteints de tumeurs à fort taux de guérison et à l'espérance de vie longue [108].

d. Arcthérapie dynamique :

L'arcthérapie dynamique est une nouvelle technique de RCMI qui permet de délivrer une radiothérapie modulée rotationnelle et volumétrique à la différence de la RCMI « classique » qui utilise plusieurs séries de faisceaux fixes. En faisant varier la vitesse de la rotation du bras de l'accélérateur, la vitesse de déplacement des lames du collimateur et la fluence (débit de dose), les techniques d'arcthérapie dynamique actuellement disponibles (RapidArc de Varian Medical System et VMAT d'Elekta) permettent de délivrer l'irradiation en moins d'unités moniteurs et en moins de temps total de traitement que la RCMI classique (image35).

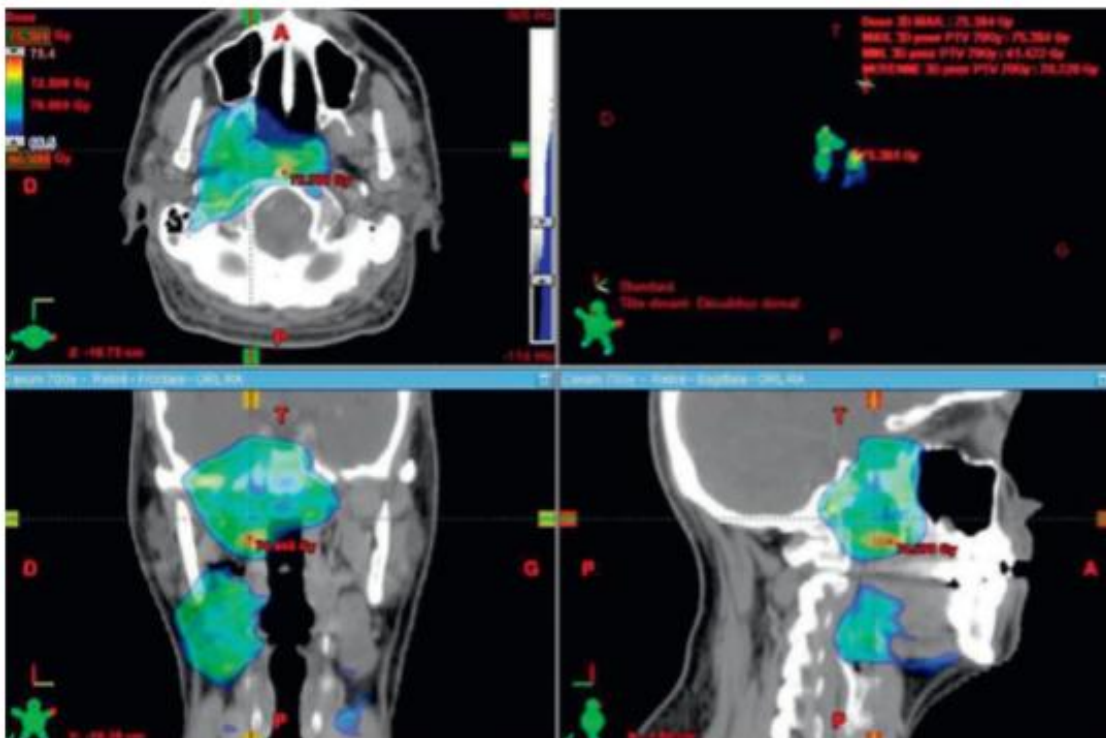


Image 35 . Exemple de dosimétrie pour un UCNT du nasopharynx par une technique de RCMI en arcthérapie dynamique (Hôpital européen Georges Pompidou, Paris).

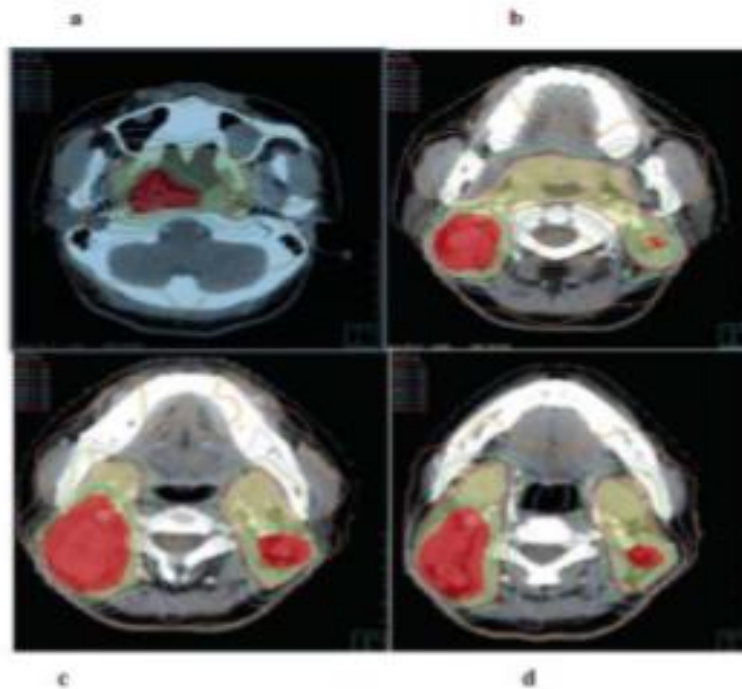


Image 36: RCMI du cancer du nasopharynx

a-coupe passant par le cavum b-coupe passant par le palis

c+d-coupe passant par la cavité buccal visualisant la distrubition de dose pour les adénopathies cervicales bilatérales

e. Tomothérapie hélicoïdale :

Le principe de la tomothérapie consiste à embarquer sur un statif de scanner un petit accélérateur d'électrons pour la production des faisceaux de photons de moyenne énergie (6 MV). Le faisceau est mis en forme par un système de collimation permettant une irradiation sur 40 cm de largeur par 1 à 5 cm d'épaisseur couvrant ainsi une « tranche » (d'où le terme « tomothérapie »). Chaque « tranche » est découpée en mini faisceaux qui peuvent être interrompus à volonté au cours de la rotation par un système obturateur du type collimateur multilames à haute vitesse permettant de moduler l'intensité du faisceau de façon sélective pour réaliser la distribution de dose voulue.

La tomothérapie regroupe en un seul appareil un système original d'irradiation conformationnelle continue avec modulation d'intensité et un dispositif intégré de contrôle scanographique des champs d'irradiation [110]

La TH permet ainsi d'améliorer la couverture des volumes cibles, l'homogénéité de la distribution de dose, et la protection des tissus sains, notamment des parotides, par rapport à la RCMI classique [111, 112]

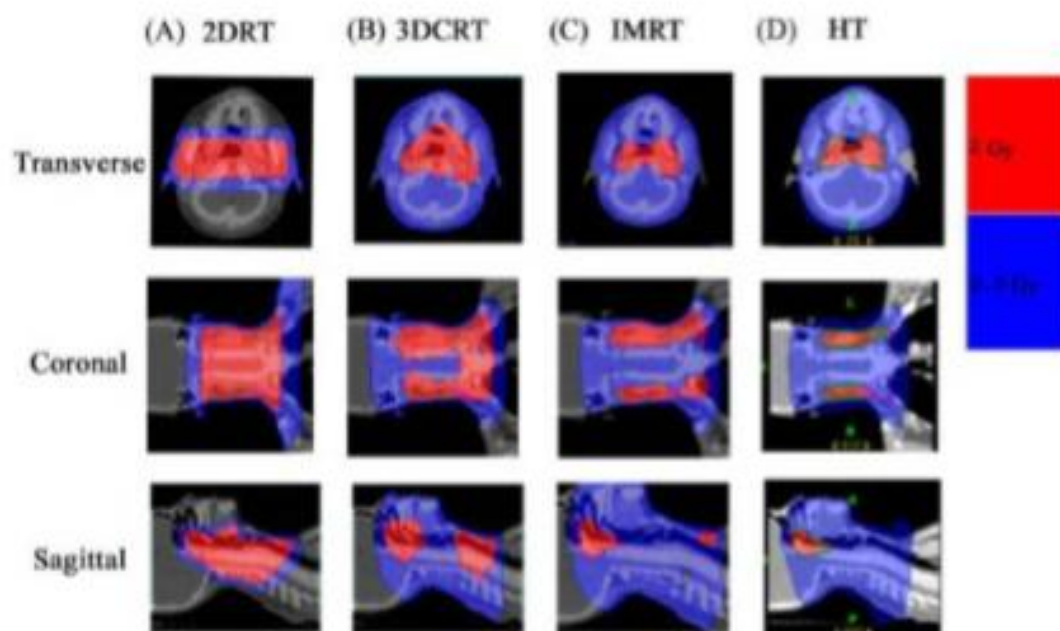


Image 37: un exemple de distribution d'isodose utilisant différentes techniques d'irradiation délivrant 2 Gy au lit de la tumeur pour un patient atteint d'un carcinome nasopharyngé avec vue transversale, coronale et sagittale.

- A). La radiothérapie conventionnelle (2DRT).
- B). Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3DCRT).
- C). Radiothérapie modulée intensive (IMRT).
- D). La tomothérapie hélicoïdale (HT) [112].

f. Cyberknife :

Le cyberknife est un système robotisé de radiothérapie externe non invasif offrant la possibilité d'orienter un faisceau de photons d'énergie intermédiaire (6 MV) dans toutes les directions possibles, « en conditions stéréotaxiques », y compris pour des localisations extracrâniennes. Il n'est possible de traiter que des tumeurs de taille limitée ou de combiner plusieurs irradiations sur des cibles multiples adjacentes. Elle ne se prête donc pas aux irradiations prophylactiques de volumes ganglionnaires de drainage du site primitif tumoral.

La RCMI, quelle que soit sa modalité de délivrance, et la radiothérapie stéréotaxique sont des techniques de traitement extrêmement sophistiquées qui nécessitent la mise en place de contrôles de qualité très soigneux tout au long de la procédure de traitement.

g. La curiethérapie endocavitaire :

Chez l'enfant et sujet jeune, la curiethérapie est très peu utilisée. Elle constitue une bonne alternative pour les tumeurs de petit volume permettant une diminution des doses délivrées aux organes à risque, elle est utilisée essentiellement comme un complément à une irradiation externe [109].

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie, la dose totale délivrée dans la tumeur et ses extensions était de 65 à 70 Gy à raison de 5 fractions de 2 Gy par semaine, les aires ganglionnaires ont reçu une dose totale de 45 à 65 Gy en fonction du statut ganglionnaire. . Un seul patient (présentant des métastases osseuses d'emblée) a reçu une radiothérapie prophylactique sur le cotyle droit et bassin faite d'une seule fraction de 8 Gy.

h. Complications de la radiothérapie :

La radiothérapie seule ou associée à la chimiothérapie est génératrice d'effets secondaires précoces et tardifs, sa tolérance chez l'enfant et le jeune adulte est généralement médiocre par rapport au sujet âgé.

Le but de la radiothérapie est d'irradier les cellules tumorales tout en minimisant les dommages dans les tissus sains pour se rapprocher d'un index thérapeutique optimal qui se traduirait par 100 % de contrôle local tumoral et 0 % de toxicité. Dans cet objectif, la radiothérapie bidimensionnelle/conventionnelle tend à être supplantée par des modalités d'irradiation conformationnelle optimisant la couverture des volumes cibles tumoraux en limitant l'irradiation des tissus sains, et notamment une irradiation conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT). [129]

Cette dernière technique a pour premier objectif, de préserver les parotides [130] pour éviter une xérostomie définitive, délétère sur la qualité de vie. Elle est potentiellement responsable de nouveaux profils de toxicités aiguës comme, par exemple, une alopecie postérieure transitoire inhabituelle en radiothérapie conventionnelle [131]

Ø Complications aiguës :

Quasi constantes, ce sont les lésions des tissus à renouvellement rapide, elles apparaissent durant le traitement et disparaissent plusieurs semaines après. Elles sont aggravées par la chimiothérapie concomitante.

□ Radiomucite oropharyngée, hypopharyngée et laryngée,

La radiothérapie cause une mucite aiguë dans environ 60 % des cas après radiothérapie standard et chez quasiment tous les patients traités par radiothérapie hyper fractionnée/accélérée ou traitements combinés (avec chimiothérapie ou thérapie ciblée concomitante) [134] Elle apparait au début de la 2ème ou 3ème semaine. Elle est aggravée par les surinfections bactériennes et surtout mycosiques

qu'il faut prévenir par des bains de bouche réguliers aux solutions bicarbonatées. 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.

L'utilisation d'une RCMI peut permettre de réduire la xérostomie mais son bénéfice en aigu sur la mucite n'est pas démontré d'autant que la technique multiplie les points d'entrée (5-9 faisceaux) et tend ainsi à « disperser les faibles doses » [133]

Dans notre série la radiomucite a été observée chez 14 % des patients ayant reçu une radiothérapie (2 patients)

☐Radiodermite :

Une radiodermite, toxicité cutanée secondaire à une irradiation externe, survient chez environ 95% des patients irradiés à des degrés divers selon la présence de facteurs de risque qui peuvent être liés au patient ou au traitement : type/ qualité des faisceaux, dose totale et fractionnement, site et taille des champs, zones de recoupe de champs, utilisation concomitante de traitements radiopotentialisants éventuels (radiochimiothérapie) [51]

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

Une technique minimisant la dose délivrée à l'épiderme est aujourd'hui largement établie pour des raisons utilisées notamment avec les logiciels d'RCMI, sans niveau de preuve formel, en générant une expansion négative de l'ordre de 3 mm par rapport à la surface cutanée.

Les patients doivent éviter une exposition solaire et des traumatismes cutanés (grattage, etc.), porter des vêtements en coton, éviter les irritants tels que parfums, déodorants et lotions à base d'alcool. La zone irradiée doit être maintenue propre (savon neutre, pain surgras, tamponnement pour séchage) et sèche.

Dans notre étude la radiodermite a été observée chez 3 patients (21 %)

□Dysgueusie

Apparaît la 2ème semaine de traitement avec anorexie aggravant la perte de poids. La prise en charge d'une dysgueusie commence par l'identification et le traitement des causes réversibles. L'utilisation de méthodes comme la RCMI préservant les parotides a pu conduire à une récupération plus rapide de la salive et du goût. Des radioprotecteurs comme l'amifostine semblent aussi pouvoir contribuer à la préservation du goût. Une supplémentation en zinc (45 mg 3 fois/jour) améliorerait la conservation du goût contre placebo pendant la radiothérapie, mais le niveau de preuve basé sur un essai randomisé n'a pas induit l'application de cette pratique en routine clinique.

□Dysphagie :

La prévalence de la dysphagie varie entre 28 et 51 % selon les études et selon le site anatomique et le stade de l'atteinte tumorale. La sévérité de la dysphagie après radiochimiothérapie dépend de la dose totale, du fractionnement, des volumes cibles, de la technique d'irradiation, d'une chimiothérapie associée, de facteurs de prédisposition individuels, d'une nutrition parentérale et du statut tabagique [135]

Elle est favorisée par une mucite, une xérostomie et une dysgueusie, qui sont des facteurs aggravants. La RCMI permettrait, sous réserve d'une couverture optimale des volumes cibles tumoraux qui n'est pas réalisable pour des tumeurs de l'hypopharynx ou lorsque les ganglions rétro pharyngés médians sont dans les volumes cibles, d'épargner les constricteurs du pharynx des zones recevant de fortes doses d'irradiation. Le rôle des soins de support et de la rééducation de la déglutition est important.

Ø Complication Tardives :

L'évaluation de la toxicité tardive est importante vu leur impact sur la qualité de vie des patients, Elle est dominée par la xérostomie, principale séquelle tardive rapportée par les différentes séries pédiatriques et adultes [7, 58]. Le défi réside en la réduction du taux de toxicité tardive, surtout chez l'enfant grâce à l'amélioration des techniques d'irradiation(RCMI) et par la réduction de la dose d'irradiation.

□Xérostomie : la dose incriminée dans la survenue de dommages irréversibles des glandes salivaires est de l'ordre de 30 Gy [136]

Avec l'augmentation de la dose d'irradiation, les acini sont endommagés. Le degré de destruction de glande salivaire est à la fois dose et volume-dépendant et peut être irréversible. Le maximum de récupération salivaire est estimable à 18 mois - 2 ans et la récupération est lentement progressive jusqu'à cette date [130]

La prévention peut passer par des techniques d'irradiation conservatrice (telles que la RCMI [130]), des agents pharmacologiques (tels que l'amifostine, un chélateur de radicaux libres [137])

Le traitement d'une xérostomie installée est généralement inefficace mais quelques mesures peuvent minimiser les troubles :

- Ø Les facteurs aggravants, tels que les médicaments, doivent si possible être éliminés ou leur posologie réduite (anxiolytiques, antidépresseurs, antihypertenseurs ou opioïdes).
- Ø Les appareils dentaires doivent être adaptés pour ne pas irriter les muqueuses et doivent ne pas être portés la nuit.
- Ø Un régime pauvre en sucres rapides, en caféine, en épices et aliments acides, des eaux fluorées, l'arrêt du tabac doivent être encouragés.
- Ø La mastication de chewing-gums sans sucre peut être utilisée pour stimuler une sécrétion résiduelle.

- Ø Les bains de bouche à base d'alcools doivent être proscrits (irritatifs et asséchants pour la muqueuse).
- Ø Des anesthésiques topiques et antalgiques peuvent être utilisés.
- Ø Une hygiène orale méticuleuse (2 brossages/jour et usage de fil dentaire) et un gel fluoré placé dans des gouttières de fluoration doivent être prescrits.

Selon les séries l'hyposialie représente la toxicité la plus fréquente avec une fréquence qui varie de 47% à 52.7% [59, 60, 81] pour les patients ayant reçu une radiothérapie type conventionnelle ou conformationnelle 3D, par ailleurs cet effet se voit beaucoup moins pour les patients qui ont reçu la radiothérapie type IMRT.

Dans notre étude, elle était présente chez 28 % des patients mis sous radiothérapie (4 patients)

□ Les problèmes dentaires :

Des mesures préventives visent à minimiser les effets dentaires à long terme. Les facteurs de risque préexistants à l'irradiation doivent être pris en compte. Ceux-ci incluent une hygiène dentaire et buccale déficiente, un régime alimentaire riche en sucres rapides. Les soins préventifs comprennent des restaurations dentaires et une prévention par gouttières de fluoration pour applications de fluor topique (applications quotidiennes de 5 minutes). En cas de mauvaise observance aux gouttières (liée à des nausées, une sensation d'irritation ou une lassitude par rapport à la contrainte que représente le port des gouttières), un dentifrice fluoré (1,1 %, 1 350 ppm) peut être utilisé [138, 139]

□ Hypoacousie :

C'est une complication fréquente, en relation le plus souvent avec l'installation chronique d'une otite séro muqueuse qui engendre une surdité de transmission.

Une réduction des doses est généralement réalisée sur les structures de l'oreille interne comme la cochlée mais le tympan et la trompe d'Eustache sont rarement

contourés sur les plans de traitement. Les nouvelles techniques d'irradiation amèneront possiblement à optimiser la distribution de dose sur ces structures sous réserve de l'objectif premier de contrôle tumoral. Le traitement des effets aigus à type d'otite moyenne est à ce jour purement symptomatique et en première intention médicamenteux. L'insertion d'un aérateur transtympanique peut être discutée en cas d'otite réfractaire avec hypoacousie invalidante. En cas de surdité de perception et ou de cophose bilatérale, des dispositifs implantés peuvent se discuter.

□ Trismus :

Les difficultés d'ouverture buccale ont des effets néfastes sur la mastication, la déglutition, le maintien de l'hygiène, les possibilités d'appareillage, la fonction pulmonaire et la surveillance de la récurrence du cancer et d'autres composantes de la qualité de vie.

Le trismus évolue plus rapidement pendant les 1 à 9 premiers mois après la fin de la radiothérapie [45]. L'ouverture buccale s'aggrave avec l'augmentation de la dose de rayons délivrée aux muscles ptérygoïdiens, la probabilité de développer un trismus augmente de 24 % par tranche de 10 Gy administrée aux muscles ptérygoïdiens [140, 141]

La rééducation est le traitement de première intention du trismus même si aucune efficacité significative n'a pu être démontrée. Elle doit être précoce et continue car une fois établi le trismus est très difficile à vaincre [142] La coronoidectomie chirurgicale a montré une efficacité significative dans une seule étude non contrôlée chez des patients souffrant d'une tumeur de la tête et du cou n'ayant pas répondu à une rééducation bien conduite [143]. Les injections de toxine botulique dans les masséters en cas de trismus et de douleur radio-induite n'ont pas démontré d'efficacité sur le trismus mais une réduction des douleurs [144]

Dans notre série, le trismus a été retrouvé chez 9 patients soit 64.27% ayant reçu une radiothérapie .

☐Sclérose sous-cutanée du cou

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

☐Troubles endocriniens :

- Séquelles liées à l'irradiation de la glande thyroïde : La radiothérapie cervicale induit inévitablement par défaut de sélectivité une toxicité radioinduite sur la glande thyroïde. Les conséquences de cette toxicité sont sous-estimées et souvent insuffisamment décrites.

En dehors des tumeurs radio-induites et des thyroïdites, la séquelle tardive la plus fréquente pour des doses thérapeutiques de 30 à 70 Gy est l'hypothyroïdie [145]

Le dysfonctionnement thyroïdien reste le plus exploré, il a été retrouvé à des pourcentages variés allant de 1.1% pour Yan [59] à 54% pour Casanova [60].

- Séquelles liés à l'irradiation hypothalamo-hypophysaire, génératrice d'un déficit En hormone de croissance, Après un protocole de radiothérapie externe fractionnée conventionnelle (50–70 Gy) touchant l'axe hypothalamohypophysaire, une atteinte de l'axe somatotrope (GH : Growth Hormone) est observée dans presque tous les cas après 5 ans, une atteinte de l'axe gonadotrope (LH-FSH : L u t e i n i z i n g H o r m o n e – Folliculo S t i m u l a t i n g H o r m o n e) à long terme dans 20 à 50 % des cas, de l'axe corticotrope (ACTH : Adenocorticotrophic Hormone) dans 27 à 35 % des cas. [146] Particulièrement chez l'enfant peut survenir un retentissement sur le développement psychosomatique qui peut être bien traité par un traitement hormonal à base de testostérone [101].Il se traduit essentiellement par un retard de croissance.

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.

Dans notre étude, Les toxicités aiguës liées au traitement étaient dominées par les radiomucites (2 patients) 14 % et les radiodermites (3 patients) 21 %.

Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient caractérisées par la prédominance L'hypoacousie et la dysphagie (5 patients) soit 36 % ainsi que d'hyposialie (4 patients) 29 % et le trismus (9patient) 64.28 %, par ailleurs 30% des patients n'ont pas eux de séquelles.



Image 38 : xérostomie radio induites [150].



Image 39 : Des caries dentaires secondaire à la radiothérapie [150].

Tableau 16 : Comparaison des complications tardives de différents types de radiothérapie

Séries Complications	M.Casanova[60] Italie 2011	Yan Zheng [59] Sud de chine 2013		Wen-Ze- Qiu[81] Chine 2017		Notre série
		2D- CRT	IMRT	2D- CRT	IMRT	
Technique de radiothérapie	Conformationnelle 3D	2D- CRT	IMRT	2D- CRT	IMRT	-
Hypoacousie	27%	28.1%	17.9%	40.5%	22.5%	36%
Xérostomie	50%	47%	34.7%	52.7%	34.3%	29%
Trismus	35%	12.4%	2.1%	14.9%	7.8%	64.28%
Fibrose cervicale	38%	24.3%	10.7%	33.8%	21.6%	21%
Retard de croissance	23%	0.5%	0%	4.1%	2%	-
Dysfonctionnement des nerfs crâniens	-	-	-	9.5%	3.9%	-

2. Chimiothérapie :

Les UCNT sont très chimiosensibles. La plupart des protocoles thérapeutiques pédiatriques associent plusieurs médicaments dont le cisplatine. Ceux-ci ont montré un taux de réponse élevé à la chimiothérapie supérieur à 75 % [80]. Ainsi, de nombreuses équipes associent elles de la chimiothérapie avant la radiothérapie afin d'obtenir un meilleur contrôle local, de stériliser d'éventuelles micrométastases et d'améliorer le pronostic global [28]. Les autres médicaments connus pour être les plus efficaces dans cette pathologie sont la doxorubicine, la bléomycine, le 5fluorouracil et les alcaloïdes de la pervenche [28, 97, 113].

a. La chimiothérapie d'induction

En pédiatrie, avec une radiothérapie exclusive, la survie globale et la survie sans récurrence étaient faibles : inférieure à 40 % et parfois moins. De plus, les patients en rechute ont un très mauvais pronostic quel que soit le traitement proposé. En 1998, Al-Sarraf et al. [114] ont montré dans une étude randomisée que la chimiothérapie avec radiothérapie était supérieure à la radiothérapie seule tant pour la survie que pour le contrôle local dans les carcinomes du nasopharynx de l'adulte.

En raison de la petite taille des séries publiées chez l'enfant, aucune étude prospective comparative n'a pu statistiquement mettre en évidence de gain de survie par l'adjonction d'une chimiothérapie première. Au cours des dernières années, trois études pédiatriques rétrospectives ont été publiées. Toutes portent sur des petits nombre patients (entre 16 et 60 enfants) mais montrent une amélioration historique du contrôle local et la survie en utilisant une chimiothérapie première avec les techniques modernes de radiothérapie [2, 22]. Elles montrent des survies sans récurrence parfois supérieure à 90 % à 32 mois, chez des enfants ou des adolescents même porteurs d'une tumeur à un stade localement avancé. Pour certains auteurs, la chimiothérapie première est uniquement recommandée chez les patients ayant des

adénopathies cervicales de 3 cm ou plus [67, 87].Le traitement comporte donc, pour la majorité des équipes pédiatriques, une chimiothérapie première associant de manière diverse du méthotrexate, du cisplatine et du 5-fluorouracil, puis une radiothérapie locale et cervicale et parfois un traitement adjuvant par interféron - β [95].

Une étude internationale, qui vient de se clore, compare de manière prospective randomisée l'intérêt de l'adjonction de Docétaxel-Taxotere® à une chimiothérapie néoadjuvante et concomitante de type cisplatine-5 fluorouracil en association à la radiothérapie cervicale et du nasopharynx chez l'enfant et l'adolescent. De plus, l'administration d'une chimiothérapie pré-thérapeutique améliore les conditions de la radiothérapie : elle permet non seulement de diminuer les cervicalgies et la raideur cervicale permettant ainsi un meilleur positionnement de l'enfant pour l'irradiation, mais aussi d'améliorer les volumes d'irradiation en délimitant les marges d'irradiation entre la tumeur et les structures environnantes.

En revanche, l'âge de survenue chez des sujets jeunes pose le problème de la dose à utiliser et des séquelles à long terme après chimiothérapie et radiothérapie [80,118, 115]

b.Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Chez l'adulte, le premier essai de chimiothérapie à base de cisplatine et radiothérapie concomitantes a montré un avantage net en termes de survie globale (67 % vs 37 %) et de survie sans progression (58 % vs 29 %) [114]. Les essais randomisés de chimio-radiothérapie concomitantes versus radiothérapie seule qui ont suivi [82, 116] montrent une amélioration significative de la survie sans récurrence. La chimiothérapie concomitante (à base de cisplatine) est devenue un standard thérapeutique [114] utilisé par la majorité des équipes adultes et pédiatriques. Toutefois, il réside des problèmes dans la gestion des effets indésirables. En dehors

des troubles digestifs (anorexie, mucite, diarrhées, nausées et vomissements), hématologiques (neutropénie, anémie et thrombopénie), la chimiothérapie au cisplatine n'est pas dénuée d'effets indésirables à long terme : neuropathies, troubles rénaux pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique, ototoxicité représentée par l'hypo-acousie et acouphènes.

c. Chimiothérapie post radiothérapie

Par ailleurs, l'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie après la radiothérapie est débattu avec des résultats contradictoires chez l'adulte [113]. En pédiatrie, celle-ci est parfois utilisée [117] avec un effet de cette association difficile à clairement évaluer mais limité par la toxicité muqueuse induite par l'association de la chimiothérapie à l'irradiation cervicale. La chimiothérapie post-irradiation est donc le plus souvent actuellement abandonnée du fait de sa mauvaise tolérance sur le plan muqueux.

d. Protocole de chimiothérapie :

En monochimiothérapie, des études [6,8] ont montré que, la doxorubicine, la bléomycine, la mitoxantrone, les taxanes, le cisplatine ont une activité anti-tumorale dans cette indication. Les vincaalkaloides, le méthotrexate et le fluoro-uracile semblent avoir une activité anti tumorale moyenne. L'épirubicine a été utilisée initialement en extrême-orient [119], avec apparemment une bonne activité anti tumorale.

En polychimiothérapie, des taux de réponse supérieurs ont été obtenus avec des schémas combinés comme : cisplatine-5-fluoro-uracile, cisplatine-épirubicine, épirubicine-bléomycine-cisplatine [6,120]. Les protocoles les plus utilisés sont : le BEC, le PBF, et le FME.

Tableau 17 : le protocole BEC

Médicaments	Dose unitaire (mg /m2)	Voie d'administration	Calendrier
Cisplatine	100	IV avec hyperhydratation	J1 ou j5
Bléomycine	15 en push	IVD	J1
	Puis 12	En perfusion IV continue	J1 à J5
Epirubicine	70	IVD	J1
Durée du cycle=21 jours			

Tableau 18 : le protocole PBF

Médicaments	Dose unitaire (mg /m2)	Voie d'administration	Calendrier
Cisplatine	100	IV avec hyperhydratation	J1
Bléomycine	15	IVD	J1
	Puis 16	En perfusion IV continue	J1 à j5
Fluoro-uracile	650	En perfusion IV continue	J1 à j5
Durée du cycle=28 jours			

Tableau 19 : le protocole FMEP

Médicaments	Dose unitaire (mg /m2)	Voie d'administration	Calendrier
Cisplatine	100	IV avec hyperhydratation	J1
Fluoro-uracile	800	IVD	J1 à j4
Epirubicine	70	IVD	J1
Mitomycine C	10	IV	J1 (1cycle sur 2)
Durée du cycle=21 jours			

L'étude NPC-91 en 2003 utilise comme protocole de chimiothérapie néoadjuvante 3 cycles à intervalles de 3 semaines, chaque cycle contient : cisplatine 100 mg /m² en perfusion pendant 6 h à J1, après perfusion de cisplatine, la leucovorine 25 mg /m² est administré sous forme de bolus intraveineux toutes le 6 h (6 doses). 30 min après le premier bolus, 5-fluorouraciles 1000 mg /m² est administré en perfusion continue sur 5 jours. L'hydratation et le Mannitol sont utile pendant et après la perfusion du cisplatine afin de prévenir la néphrotoxicité.

Pour la chimiothérapie concomitante : la cisplatine 20mg/m²/jour pendant 3 jours consécutifs au cours de la première et dernière semaine d'irradiation.

Dans notre série, La chimiothérapie administrée en néoadjuvant a constitué le traitement de 1ère intention chez tous les malades. Les sels de platine étaient utilisés de façon constante quel que soit le protocole. Ils ont été associés à d'autres drogues soit en bi-thérapie ou en tri-thérapie. Les malades ont bénéficié de 3 cures de chimiothérapie à 21 jours d'intervalle.

Le protocole variait en fonction de l'âge des patients : chez les jeunes adultes dont l'âge était supérieur à 17 ans (5 malades soit 36% des cas), le protocole de la chimiothérapie associait la Cisplatine et Doxorubicine (A+C). Le reste des patients (9 malades soit 64%) dont l'âge était inférieur à 17 ans, ont reçu une polychimiothérapie néo adjuvante composée de taxotere, carboplatine,5FU et cisplatine

e.complications de la chimiothérapie

Dans l'ensemble, la toxicité thérapeutique liée à la chimiothérapie est jugée tolérable par la plupart des auteurs, plus rarement, il peut s'agir d'incidents plus grave: myélotoxicité sévère, néphrotoxicité, cardiotoxicité [95]. Certaines de ces perturbation peuvent apparaitre ; quelque soit le produit, ce sont essentiellement une atteinte hématologique (leucopénie, thrombopénie), des troubles digestifs (nausées, vomissement, diarrhée et douleurs abdominales)

Dans notre série la toxicité hématologique et digestive, chacune d'elles représente 10 % (un patient décédé par un choc hémorragique incontrôlable suite à une pancytopénie), 15% des patients ont plus de 2 toxicités par ailleurs, 65% n'ont pas présenté de complication à la chimiothérapie

3. L'interféron- β :

Les interférons sont une famille de protéines d'origine naturelle, produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques.

L'interféron β est utilisé pour ses effets antiprolifératifs et directement cytotoxiques sur les cellules tumorales dans plusieurs études en raison du lien entre cette maladie et son origine virale et pour moduler l'immunosuppression associée aux UCNT EBV-positif (activation de macrophages, monocytes, cellules T et cellules natural killer) [117, 121].

Dans les études NPC-91 et NPC 2003-GPOH (U.Kontny, S.Franzen 2016), tous les patients ont subi 6 mois de traitement par l'interféron- β . Bien qu'il n'y ait pas d'études randomisées montrant le rôle de l'interféron- β dans la prise en charge du NPC, il existe des indices en faveur de son efficacité : l'utilisation d'interféron- β seul conduisait à une rémission complète chez un patient ayant un NPC métastatique [117], ainsi que la survie globale des études NPC-91 et NPC 2003 (les seules études

prospectives utilisant l'interféron- β) est la plus élevée par rapport à celle des autres essais clinique [122].

Jusqu'en 2010, l'interféron- β utilisé est le Fiblaferon® (interféron- β naturel). En 2010 après l'arrêt de sa production pour des raisons non médicales, l'utilisation de Rebif®, (substance obtenue par biotechnologie) a été autorisée par le comité d'étude NPC, la dose recommandée est de 6 millions d'UI 3 fois par semaine par voie sous-cutanée [87,95].

4. Chirurgie

La place de la chirurgie dans le traitement des carcinomes du nasopharynx est très réduite. La topographie profonde du nasopharynx et sa proximité avec la base de crâne sont responsables de difficultés techniques (voie d'abord, accessibilité de la tumeur. Exposition limitée du champ opératoire) et d'incertitudes carcinologiques (qualité de la résection, marges de sécurité) [72, 8]. Les indications de la chirurgie se limitent donc à un complément thérapeutique par curage ganglionnaire cervical en cas de persistance d'adénopathies et aux rares cas de récurrences ganglionnaires [123,124].

C. Indications (U.Kontny, S.Franzen 2016) (enfant et adulte jeune) :

Stade I :

Le taux de contrôle local par radiothérapie exclusive sans chimiothérapie est excellent pour les patients qui se présentent avec une tumeur localisée sans métastase (T1N0M0) [86], ainsi U. Kontny, S. Franzén recommandent pour traité ses patients (comme l'étude NPC 93) une radiothérapie par une dose totale de 45 Gy fractionné en 1.8 Gy dose quotidienne 5 jours par semaine suivie d'une augmentation des doses sur la tumeur primaire de 14.4 Gy, puis une thérapie d'entretien par l'interféron- β . (figure 11)

Stade II, III et IV :

Le stade II est également très rare chez les enfants et les adolescents, avec seulement 2 patients enregistrés dans les 2 études NPC-GPOH, ses patients ont été traités avec succès uniquement par la radiothérapie. Cependant, depuis la grande étude rétrospective de Hongkong (comprenant 141 patients ayant une tumeur stade l'et II), les patients qui présentent un stade II T2N0 et T1,2 N1 traité par radiothérapie seule avaient une survie globale(OS) et une survie sans maladie (DFS) de seulement 72% et 55%[86].

Ainsi Kontny, S. Franzén recommandent un même protocole pour traiter les patients stade II, III et IV et qui constitue en 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante faite de cisplatine et de 5-fluorouracile, suivie d'une radio chimiothérapie concomitante suivie d'un traitement d'entretien par l'interféron pendant 6 mois. (Figure 11)

Ø Chimiothérapie néoadjuvante : 3 cycles à intervalles de 3 semaines, chaque cycle contient: cisplatine 100 mg /m² en perfusion pendant 6 h à J1, après perfusion de cisplatine, la leucovorine 25 mg /m² est administré sous forme de bolus

intraveineux toutes le 6 h (6 doses). 30 min après le premier bolus, 5-fluorouracile 1000 mg /m2 est administré en perfusion continue sur 5 jours.

Ø Radiothérapie : le volume cible recommandé devrait être basé sur l'IRM pré thérapeutique, pour les patients stades II, III et IV, la dose totale de la radiothérapie est de 45 Gy avec une augmentation des rayonnements de 14.4 Gy sur la tumeur primaire et les ganglions lymphatiques, cette dose peut être réduite à 9.4 Gy chez les patients ayant une rémission complète (sur IRM et PET scann) après la chimiothérapie néoadjuvante.

Ø Chimiothérapie concomitante : par la cisplatine 20mg/m2/jour pendant 3 jours consécutifs au cours de la première et dernière semaine d'irradiation.

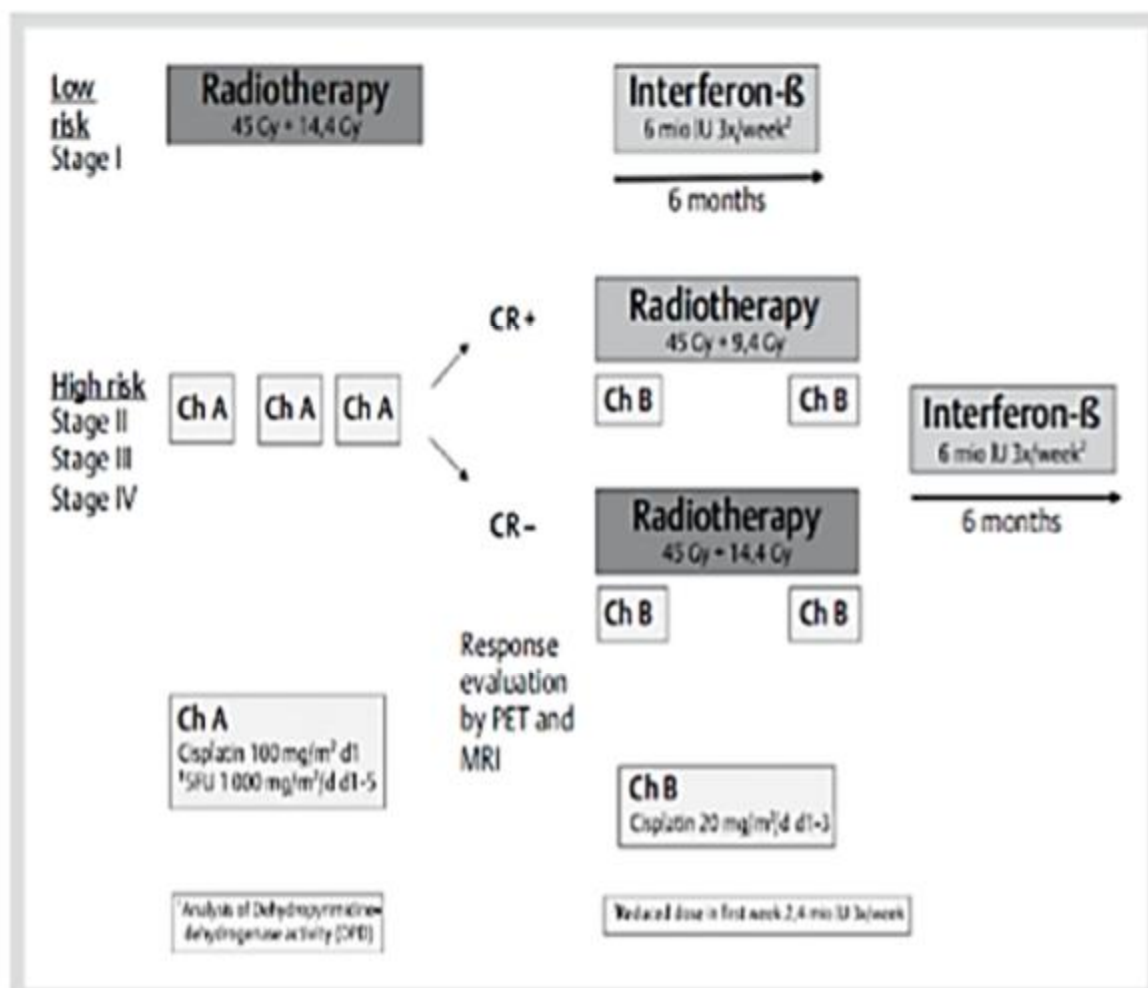


Image 40 : Treatment overview for patients with localized disease.

Les formes Métastatiques :

La forme métastatique du NPC reste rare, entre 2003 et 2010 seulement 3 patients atteints de NPC métastatique ont été inscrits au centre d'études GPOH-NPC [45].

En général le pronostique chez ses patients reste mauvais avec un taux de survie globale <20% sur 5 ans.

Les formes métastatiques sont habituellement sensibles à la chimiothérapie, le traitement consiste donc en une chimiothérapie à base de cisplatine suivie d'une radiothérapie. Les cellules T cytotoxiques spécifiques d'EBV (CTLs) ont été montrées comme ayant une activité anti tumorale [87]. Récemment l'utilisation de CTLs chez les patients atteints de NPC métastatique a entraîné une augmentation de survie par rapport aux patients ne recevant pas ces cellules [88].

Les patients devraient alors recevoir 3 cycles de la chimiothérapie néoadjuvante comme décrit pour les formes non métastatiques, après le troisième cycle l'isolement de lymphocyte T spécifiques de l'EBV par lymphaphérese est suggéré. Chez les patients qui répondent bien à la chimiothérapie le 4^{ème} cycle est commandé suivie d'une radio chimiothérapie, les lymphocytes T spécifiques de l'EBV devraient être réinjectés au cours de la radiothérapie. La thérapie d'entretien par interféron est recommandée comme pour les formes non métastatiques.

Traitement des rechutes :

Dans les études NPC-91 et 2003 la plupart des patients qui ont récidivé ont répondu à la chimiothérapie renouvelée, mais la survie globale était médiocre. Par conséquent, la stratégie de traitement des rechutes devrait englober l'application de nouvelles méthodes de radiothérapie pour les rechutes locales et les cellules T spécifiques d'EBV pour les récurrences systémiques ou transplantation de cellules souches allogéniques.

D. Evolution post thérapeutique

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

1. Les rechutes locales et locorégionales :

Malgré la radiosensibilité et la chimiosensibilité des carcinomes du nasopharynx, il existe un nombre non négligeable de récives locales et locorégionales (2.1% à 11.5%) [58, 59,81]. En effet, la survenue des rechutes dans les 24 mois suivant le traitement est particularité des carcinomes du nasopharynx juvéniles [103]. Leur détection constitue un élément primordial dans la prise en charge du NPC.

Dans notre série, le taux de récives locorégionales est de14%.(tableau 19).

La biopsie sous endoscopie si possible contribue au mieux au diagnostic de la rechute locale et doit impliquer un bilan complet à la recherche de métastase. La suspicion des RLR peut être également révélé sur le scanner devant une reprise de contraste dans une région présentant auparavant une diminution de prise de contraste, surtout s'il ya un effet de masse associé [128]. L'IRM quant à elle seule peut trouver son intérêt pour différencier mieux une fibrose d'une rechute locale [97] ; Un bilan pré thérapeutique précis est indispensable et la TEP est certainement à discuter dans cette indication. Il permet d'apprécier l'extension de la rechute et d'évaluer secondairement la réponse et d'adapter la stratégiethérapeutique.

2. Les métastases :

Plusieurs facteurs favoriseraient une dissémination métastatique à distance notamment le stade tumoral et ganglionnaire. La plupart des rechutes métastatiques sont dans les trois ans suivant le traitement [56]. Le taux de rechute métastatique varie entre 12.5% et 27.4% selon les séries [58, 59, 81] (tableau 20). Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, les poumons et plus rarement le foie. Dans notre série, nous avons évalué 21% de métastases (3 patients) .

Tableau 20 : comparaison des taux des récidives et des métastases entre séries

Séries	Récidive locorégionale (n/%)	Métastase à distance
Wen-Ze-Qiu[81] Chine 2017	9 (11.5%)	23 (27.4%)
Yan Zheng [59] Sud de chine 2013	4 (2.1%)	44 (23.7%)
W.S.Zrafi [58] Tunisie 2017	1 (2.5%)	5 (12.5%)
Notre série Maroc	2 (14%)	3 (21%)

Dans notre étude la survie globale était de 79% avec 21% des décès (3patients), les causes du décès différent entre un choc hémorragique secondaire à une pancytopenie, embolie pulmonaire et l'arrêt cardiorespiratoire non expliqué. La survie sans rechute était de 50 %.

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUE

1. Les facteurs liés au malade :

a. 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 [39].

b. Le sexe

Les femmes ont tendance à présenter un pronostic plus favorable dans la majorité des séries où cela a été évalué.

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 :

Ø la taille initiale de la tumeur (T) et notamment le volume tumoral.

Ø l'atteinte ganglionnaire (N).

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

3. Facteurs liés au traitement :

Le type 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.[40]

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 . 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. [40] Le taux sérique de l'enzyme lactico-deshydrogénase (LDH) a aussi fait l'objet d'étude comme facteur pronostique par plusieurs auteurs [40].

IX. 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 des parents ainsi que de leur enfant 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 douleur chronique et de fin de vie.

La prise en charge psychologique des parents ainsi que du malade passe par une connaissance du ressenti et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées. La prise en charge médicale et psychologique s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la maladie, qui repose sur une bonne articulation entre soignants psychiatres, somaticiens. Cette articulation a pour objectif d'échanger des informations, de permettre aux soignants d'exprimer et de gérer leurs propres difficultés, de permettre aux parents ainsi qu'au patient de recevoir une information aussi pertinente que possible à propos de la maladie et de son pronostic, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.

X. Perspectives d'avenir :

Les perspectives d'avenir s'agissent 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 chances 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 virales susceptibles de métaboliser des promédicaments. Ces promédicaments administrés par voie générale pourraient alors être convertis en molécules cytotoxiques spécifiquement dans les cellules malignes. La possibilité de transposer cette approche en clinique dépendra de la facilité avec laquelle on pourra obtenir une rupture de la latence dans les tumeurs chez les malades, ce qui reste à explorer [132]. D'autres groupes élaborent des approches de thérapie génique fondée sur l'utilisation d'adénovirus recombinants avec répllication 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 M. L'injection intra tumorale de ces vecteurs dans des carcinomes du nasopharynx énogreffés, associée à l'irradiation externe, permettant d'obtenir une régression macroscopiquement complète mais provisoire de ces tumeurs [133]. 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 [134]. Enfin, il faut mentionner une approche un peu atypique, fondée sur l'utilisation de nucléosides phosphorés, des molécules conçues pour inhiber des ADN polymérases 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 [135]. Dans certains cas, le cidofovir peut exercer un effet synergique de celui de l'irradiation [136].

CONCLUSION

La population de patients avec un cancer du cavum âgés de moins de 20 ans est particulière. En effet, en plus des différentes caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives, la distinguant de la population adulte, le terrain psychologique de cette tranche d'âge est très fragile. D'où le grand intérêt d'une prise en charge psychothérapeutique et psychiatrique tout au long du processus thérapeutique. Chose que nous déplorons d'avoir omis lors du traitement de nos patients.

L'intégration des nouvelles techniques d'irradiation représente une avancée considérable dans le traitement des cancers du cavum, particulièrement chez la population jeune où le risque de complications tardifs peut être plus important par rapport aux adultes.

Enfin, et parallèlement aux développements de la radiothérapie, des avancées majeures dans le traitement médicales sont en cours et qui vont permettre d'accroître d'avantage l'efficacité thérapeutique tout en réduisant les complications aiguës ou tardives.

RESUMES

Résumé

Introduction : Les tumeurs malignes du nasopharynx sont surtout représentées par le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) et représentent une entité distincte des autres tumeurs des voies aérodigestives supérieures. Le but de notre travail est d'analyser l'aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du cavum chez l'enfant et l'adulte jeune de ≤ 20 ans.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 14 patients diagnostiqués porteurs d'un UCNT du cavum entre juin 2012 et octobre 2016 et traités à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Résultats : L'âge de nos patients varie entre 12 ans et 20 ans, avec une moyenne d'âge de 17.5 ans, le sex-ratio était de 3,7. Le diagnostic est souvent tardif avec une symptomatologie révélatrice dominée par les adénopathies cervicales (85%). 71% des patients étaient classés T3-T4 et 78% N2-N3. Le traitement était basé sur la chimiothérapie néoadjuvante (chez tous les patients) ainsi que sur la radiochimiothérapie concomitante. 2 patients étaient perdus de vue. L'évolution a été marquée par un bon control locorégional chez 83%, une récurrence loco régionale chez deux patients (14%), et une rechute métastatique chez un patient (7%). Ainsi La survie globale et la survie sans rechute étaient de 75%.

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

Abstract :

Introduction: Malignant tumors of the nasopharynx are mainly represented by indifferent nasopharyngeal carcinoma (UCNT) and represent an entity distinct from other tumors of the upper aerodigestive tract. The aim of our work is to analyze the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects of cavum cancer in children and young adults aged 20 years.

Patients and Methods: 14 patients diagnosed with UCNT of the cavum between June 2012 and October 2016 and treated at Moulay Ismail military hospital in Meknes.

Results: The age of our patients varied between 12 years and 20 years, with an average age of 17.5 years, the sex ratio was 3.7. The diagnosis is often late with a revealing symptomatology dominated by cervical lymphadenopathy (85%). 71% of patients were classified T3-T4 and 78% N2-N3. Treatment is based on neoadjuvant chemotherapy (in all patients) as well as concomitant chemoradiotherapy. 2 patients were lost to follow-up in regional clinical trials in 83%, regional recurrence in two patients (14%), and metastatic healing in one patient (7%). The global survival and survival without reimbursement was 75%.

Conclusion: the improvement of the prognosis of this cancer must go through an early diagnosis. Recent advances in conformal radiotherapy by intensity modulation, Have to make the reference technique for the care of all our patients.

مطى

مقدمة:

يتميز ثيل لأور المخيبيثة بالعلمية بشكل رئيسي عن طريق سرطان البلعوم لأنفي غير المخقل.
(UCNT)

و التيتم تلياً نتميزاً عن لأور ام لأخرى بـ ازال التنسي الهمي العلوي
ال هف معملنا هو تحليلي انطوبانوية السريرة العلاجية التطورية لاصا بـ سرطان البلعوم
عند لأطفال والشباب البالغين من العمر ≥ 20 سنة.

المواد والطق:

در استذول استعدا ديلاً ربعة عدر مريضاً تم شخيطي ابتهبهم ذ المرض

بين يونيو 2012 وأكتوبر 2016

وتملاج هم في المستشفى العسكري مولاي سماعيل مكنس

النتائج:

يتر لوح عمورضانا بين 12 سنة و 20 سنة ، بمتوسط عمر 17.5 سنة وكان تلك نسبة بين الجنسين
3.7.

غالباً ما يكون الشخيص متأخر أ معر طر كنفية بمقايه الاعتلال عقلمفوية في عنق

تم تصيف 71% من المرضى T3-T4 و 78% N3.N2

كان العلاج بنياً على العلاج الكيمائي المسبق (في جميع المرضى) إضافة إلى العلاج الكيمائي
الإشعاعي المصلح.

فقد نما بعة مريضين

وقد تميزوذ التطور من خلال التدخل مركزي السليم في 83% وتكرار الإقليمي المحلي لذتين من
المرضى (14%) ، لا نتكلس النقلي ند مريض لحد (7%) ، كذا كالبقاء على قيد الحياة والعيش مع حياة
خالية من نتكلس في 75%.

الخلاصة:

يجب تحسين شخيوذ السرطان من خلال الشخيل المبكر.

يجب أن تكون التطور لتلديثة في العلاج الإشعاعي مطا بـ بتر ددي المكفت لأسلوب المرلجي ارة
جميع مرضانا

BIBLIOGRAPHIE

1. Ellouz R, Cammoun M, Zaouche A, Ben Attia R. Cancers of the rhinopharynx in Tunisia. Epidemiological and anatomoclinical aspects. Bull Cancer 1975 ; 62 : 295-306.
2. Sahraoui S, Acharki A, Benider N, Bouras N, Kahlain A. Nasopharyngeal carcinoma in children under 15-years of age: a retrospective review of 65 patients. Ann Oncol 1999 ; 10 : 1499-502.
3. Polychronopoulou S, Kostarudou S, Panagiotou JP, Stefanaki K, Papadakis V, Florentin L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution's experience with treatment modalities during the last 15-years. Pediatr Hematol Oncol 2004 ; 21 : 393-402.
4. Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, Ghosh S, Bhalla V, Banavali S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years experience at the TATA Memorial Hospital, Mumbai. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 58 : 189-95.
5. Richey LM, Olshan AF, George J, Shores CG, Zanatian AM, Cannon T, et al. Incidence and survival rates for young blacks with nasopharyngeal carcinoma in the United States. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006 ; 132 : 1035-40
6. Fandi A, Altun M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994 ;81 :571-586.
7. Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussen H, Ghannem H, Harrabi I. Le cancer du cavum de l'enfant Cancer radiother 2000;54:162s
8. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin. Oncol 1994;21:382-397.

9. Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, Ghorbel A, Jlidi R, Drira MM, et al.
Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. Eur J Cancer 2003 ; 39 : 2349-54
10. Dehesdin D, et Choussy O .Anatomie du pharynx.EMC.Traité d'Oto-rhino laryngologie : 20-491-A-10
11. Jean Marc Chevalier, Pierre Boufils. Le rhinopharynx et la trompe auditive.
Anatomie ORL3,8 11/226-285,1998,10
12. Lahlaoui A. Anatomie topographique: tête ,cou ,organes de sens. Editions: livres Ibn Sina 1986:231-245 /409- 410
13. Rouvière H, Delmas A . Anatomie :descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 1:Tête et cou .Edition Masson,1997:536-551
14. 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.
15. Casalonga F, Monnet O, Vidal V, Jacquier A, Le Coroller T, Varoquaux A, Champsaur P, Bartoli J-M,
Moulin G.IRM de la filière naso-oro-pharyngée, de l'hypopharynx et des espaces profonds de la face :
technique, résultats normaux et indications.EMC 32-619-A-10
16. Plantet MM, Piekarski JD, HAGAY C, Mahé E et Le Doussal V. Imagerie du pharynx. EMC,
Radiodiagnostic IV - Appareil digestif : 33-040-A-10 ,1997, p 40
17. hartnick cj, zeitels sm. Pediatric video laryngo-stroboscopy. Int J Pediatr Otorhinolayngol 2005;69:215-9.

18. botma m, kishore a, kubba h, geddes n. The role of fiberoptic laryngoscopy in infants and children. *Int J Pediatr Otorhinolayngol* 2000;55:17-20.
19. Stewart et Kleihues, 2003 ,Yu, 1990, Muir et al 1987, WHO 1979
20. Huang TB. Cancer of nasopharynx in childhood. *Cancer* 1990 ; 66 : 968-71
21. Cannon T, Zanation AM, Lai V, Weissler MC. Nasopharyngeal carcinoma in young patients: a systematic review of racial demographics. *Laryngoscope* 2006 ; 116 : 1021-6.
22. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 : 485-92.
23. Berry MP, Smith CR, Browen TC. Nasopharyngeal carcinoma in the young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 415-21.
24. Cammoun M, Houissa T, Ellouz R, Ben Jilani S, Ben Attia R, Tabbene F, et al.
Le cancer de l'enfant en Tunisie ; fréquence relative des différents types histologiques. À propos de 582 observations. *Tunis Med* 1976 ; 5 : 765-71.
25. Glastonbury CM. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:225-35.
26. King AD, Vlantis AC, Tsang RK et al. Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma. *AJNR* 2006; 27:1288-91.
27. Boussen H, Bouaouina N, Daldoul O, Benna F, Gritli S, Ladgham A. Update on medical therapies of nasopharyngeal carcinomas. *Bull Cancer* 2010 ; 97 : 417-26
28. Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol* 2003 ; 4 : 13-21
29. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In : Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Head and neck tumours*. Lyon IARC press. 2005 : 81-106.

30. Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W et al. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma and Nasopharyngeal-Type Undifferentiated Carcinoma : Two Clinically, Biologically, and Histopathologically Distinct Entities. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26(3):371-376
31. Chou J, Lin YC, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma: review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. *Head Neck* 2008 ; 30 : 946-63
32. 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.
33. Hasbini A, Raymond E, Cvitkovic E, Eschwege F, Armand JP. Les carcinomes du nasopharynx. *Bull Cancer* 2000 ; 5(Suppl FMC): 21-5.
34. H.Boussen,N.Bouaouina ,A.Gamoudi ,N.Mokni ,F.Benna ,I.Boussen ,A.Ladgham .Cancers du nasopharynx
35. Boussen H. Bouaouina N. Mokni-Baizig N. Gamoudi A. Chouchane L. Les carcinome du nasopharynx/ données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004;11 : 15-22
36. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma : CT evaluation of patterns of tumor spread. *AJNR* 1991;12:265-70.
37. American joint committee on cancer(AJCC) TNM Staging system for the pharynx (7th ed, 2010)
38. Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology* 2nd Edition 2004. Pp 579-600.
39. Dean Martin WM, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:991-999
40. Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie /2013. pp: 250-253

41. McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006 ; 22 : 163–73
42. Meirovitz A, Murdoch-Kinch CA, Schipper M, Pan C, Eisbruch A. Grading xerostomia by physicians or by patients after intensity-modulated radiotherapy of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 445–53
43. Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005 ; 77 : 157–63.
44. Yamashita H, Nakagawa K, Hosoi Y, Kurokawa A, Fukuda Y, Matsumoto I, et al. Umami taste dysfunction in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2009 ; 45 : e19–23.
45. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. *Oral Oncol* 2004 ; 40(9) : 879–89
46. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003 ; 29 : 417–30
47. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome : neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R* 2011 ; 3(11) : 1041–54.
48. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process : therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004 ; 73(2) : 119–31.
49. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NC, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 747–55.
50. Feehs RS, McQuirt WT, Bond MG. Irradiation : a significant factor for carotid

- atherosclerosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991 ; 117 : 1135–7
51. Hancock SL, Mc Dougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 ; 31 : 1165–70.
52. Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients : experimental and clinical observations. Laryngoscope 1994 ; 104 : 1–21.
53. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy : who, how and when to test. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009 ; 5 : 88–99.
54. Lam KS, Tse VK, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function—a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. Q J Med 1991 ; 78 : 165–76.
55. C h a n g E T , A d a m i H O . The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1765–1777
56. Kaatsch P , Spix C . German Childhood Cancer Registry – Report 2013/14 (1980–2013). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University
57. Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz 2014
58. N a t i o n a l C a n c e r I n t e l l i g e n c e N e t w o r k . Rare and less common cancers: incidence and mortality in England 2010–2013 (June 2015). Available from <http://www.ncin.org.uk/publications/reports>
59. Zrafi WS, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.anorl.2017.03.002>
60. Z. Yan et al. / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 77

(2013) 1454-1460

61. Michela Casanova, MD1; Gianni Bisogno, MD A Prospective Protocol for Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents The Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) Project (2011)
62. Rodriguez S, Khabir A, Keryer C, Perrot C, Drira M, Ghorbel A, et al. Conventional and array-based comparative genomic hybridization analysis of nasopharyngeal carcinomas from Mediterranean area. *Cancer Genet Cytogenet* 2005 ; 157 : 140-7.
63. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancer du nasopharynx. *EMC Otorhinolaryngol* 2007 ; 20-590-A-10.
64. Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Rosé M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein I abundance correlates with patient age but not with metastatic behaviour in North African nasopharyngeal carcinomas. *Virology* 2005 ; 2 : 39.
65. Charfi S, Khabir A, Ayadi L, Mseddi M, Makni H, Ghorbel A, et al. Expression de c-kit dans les carcinomes nasopharyngés nordafricains, corrélation avec l'âge et LMP1. *Cancer Radiother* 2007 ; 11 : 247-51.
66. Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Drira MM, Laplanche A, et al. Similar Bcl-X but différent Bcl-2 levels in the two groups of north african nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Detec Prev* 2003 ; 27 : 250-5
67. Fendri A, Khabir A, Hadhri-guiga B, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, et al. Overexpression of COX-2 and LMP1 are correlated with lymph node in Tunisian NPC patients. *Oral Oncol* 2008 : 710- 5 Epub 2007 Dec 3.

68. Khabir A, Sellami A, Sakka M, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, et al.
Contrasted frequencies of p53 accumulation in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6 : 3932-6.
69. Hadhri-Guiga B, Toumi N, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, et al.
Proline homozygosity in codon 72 of TP53 is a factor of susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007 ; 178 : 89-93.
70. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 : 1765-77.
71. Feng BJ, Jalbout M, Ben Ayoub W, Khyatti M, Dahmoul S, Ayad M, et al.
Dietary risk for nasopharyngeal carcinoma in Maghrebian countries. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 1550-5
72. Xie S-H, Yu IT-S, Tse LA, et al. Tobacco smoking, family history, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-referent study in Hong Kong Chinese. *Cancer Causes Control* 2015;26(6):913-21
73. Busson P, Ooka T, Corbex M. Carcinomes nasopharyngés associés au virus EB: de l'épidémiologie à la thérapeutique. *Médecine sciences* 2004;20(4):11-7.
74. Alj S, Ouazzani H, Tahiri M, Nejmi S, Noir le, Desgrange. Les cancers du cavum au Maroc. *Rev laryngol* 1980 ;101 :487-90.
75. Raab-Traub N. Epstein-barr virus in the pathogenesis of NP. *Semin.Cancer Biol* 2002;12:431-441
76. Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gamoudi A, Chouchane L. Les carcinomes du nasopharynx: données actuelles. *Pathologie Biologie* 2004;11:15-22.

77. 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.
78. Tsao SW , Tsang CM , To KF et al. The role of Epstein-Barr virus in epithelial malignancies. *J Pathol* 2015; 235: 323-333
79. Lo AK , Dawson CW , Jin DY et al. The pathological roles of BART miRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2012; 227: 392-403
80. T s a i M H , R a y k o v a A ,
K l i n k e O e t a l. Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein-Barr virus strain found in carcinomas. *Cell Reports* 2013; 5: 458-470
81. Orbach D, Brisse H, Helfre S, et al . Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects . *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 849-53.
82. Wen-Ze Qiu^{1,2} · Xing-Si Peng^{1,2} · Hai-Qun Xia^{1,2} · Pei-Yu Huang^{1,2} · Xiang Guo^{1,2} · Ka-Jia Cao^{1,2} A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma March 2017
83. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103:22-31.
84. 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.

85. Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli JM, et al. Cancer du nasopharynx. *J Radiol* 2008 ;89 : 956-67.
86. Liao XB, Mao YP, Liu LZ et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1368-1377
87. 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
88. Buehrlen M, Zwaan C, Granzen B et al. Multimodal Treatment, Including Interferon Beta, of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Young Adults. *Cancer* 2012; 118: 4892-4900
89. Ayadi W, Karray-Hakim H, Feki L, et al. IgA antibodies against the Epstein Barr nuclear antigen1 as a valuable biomarker for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Tunisian patients. *J Med Virol* 2009,81 : 1412-21.
90. Saleh - Ebrahimi L, Zwickler F, Muentert MW et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer – a retrospective single center analysis. *Radiat Oncol* 2013; 8: 20
91. Guo Q, Cui X, Lin S et al. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Analysis of 95 patients treated with combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2015 Apr 13. Epub ahead of print

92. Ozyar E, Selek U, Laskar S et al. Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol* 2006; 81: 39-46
93. T a o C J , L i u X , T a n g L L e t a l. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer* 2013; 32: 525-532
94. Z u b a r r e t a P , D ` A n t o n i o G , G a l l o G e t a l. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: A single-institution experience with combined therapy. *Cancer* 2000; 89: 690-695
95. Serin M , Erkal HS , Elhan AH et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 498-505
96. M e r t e n s R , G r a n z e n B , L a s s a y L e t a l. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005; 104: 1083-1089
97. Lee AW, Sze WM, Au JS, e t a l . Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 : 1107-16.
98. Chong VF, Fan YF. Detection of recurrent nasopharyngeal carcinoma: MR imaging versus CTP. *Radiology* 1997;202:463-470.
99. Devita VT. Principles and practice of oncology. 5 th edition 1997;29:765771.
100. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 859-864

101. HO JH. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978 ;4 :183-188.
102. Zubizarita P.A, D'antonio G, Rsalowski et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution experience with combined therapy. *Cancer* 2000;89(3):690-695.
103. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer : update of the Memorial Sloan Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 64 : 57-62.
104. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma : initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 66 : 981-91.
105. Fogliata A, Bolsi A, Cozzi L, Bernier J. Comparative dosimetric evaluation of the simultaneous integrated boost with photon intensity modulation in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2003 ; 69 : 267-75.
106. Lee SW, Back GM, Yi BY, Choi EK, Ahn SD, Shin SS, et al. Preliminary results of a Phase I/II study of simultaneous modulated accelerated radiotherapy for nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 152-60
107. Butler EB, Teh BS, Grant 3rd WH, Uhl BM, Kuppersmith RB, Chiu JK, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost : a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 : 21-32

108. Wang J, Bai S, Chen N, et al . The clinical feasibility and effect of online cone beam computer tomography-guided intensitymodulated radiotherapy for nasopharyngeal cancer . *Radiother Oncol* 2009 ; 90 : 221-7.
109. Leseur J, Carrie C, Le Prise E, et al . Intensity-modulated radiotherapy for cancers in childhood . *Cancer Radiother* 2009 ; 13 : 536-42.
110. Nakamura RA, Novaes PE, Antoneli CB, Fogaroli RC, Pellizzon AC, Ferrigno R, et al. High dose-rate brachytherapy as part of a multidisciplinary treatment of nasopharyngeal lymphoepithelioma in childhood. *Cancer* 2005;104:525-31
111. Mackie TR. History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 2006 ; 51 : 427-53
112. Clemente S, Wu B, Sanguineti G, Fusco V, Ricchetti F, Wong J, et al. SmartArc-based volumetric modulated arc therapy for oropharyngeal cancer : a dosimetric comparison with both intensity-modulated radiation therapy and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 : 1248-55.
113. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT : plan quality, delivery efficiency and accuracy. *Med Phys* 2010 ; 37 : 1350-9.
114. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, e t a l . Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy . *I n t J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 : 1323-30.
115. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, e t a l . Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099 . *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1310-7.
116. Kim EE, Valenzuela RF, Kumar AJ, Raney RB, Eftekari F. Imaging and clinical spectrum of rhabdomyosarcoma in children . *Clin Imaging* 2000 ; 24 : 257-62.

117. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/ International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 6730-8.
118. Treuner J, Niethammer D, Dannecker G, Hagmann R, Neef V, Hofschneider PH. Successful treatment of nasopharyngeal carcinoma with interferon. *Lancet* 1980 ; 1 : 817-8.
119. Desandes E, Lacour B, Sommelet D, et al. Cancer incidence among adolescents in France. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 43 : 742-8.
120. Al Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
121. Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, Gasmi J, Cortes-Funes H, Boussen H. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin and cisplatin before radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:616-620.
122. Mertens R, Karstens JH, Ammon J, Classen HW, Mittermayer C. Current experiences with interferon therapy in 7 patients with nasopharyngeal cancer. *Strahlentherapie Sonderb* 1984 ; 78 : 188-93.
123. Wolff HA , Rödel RM , Gunawan B et al. Nasopharyngeal carcinoma in adults: treatment results after long-term follow-up with special reference to adjuvant interferon-beta in undifferentiated carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 89-97

124. Fee W, Robertson J.B, Goffinet D.R. Long-terme survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal failure. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1233-1236.
125. Shu CH, Tu G, Hu Y, Ye N. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma in anterior marginal miss after radiotherapy. Otolaryngol Head Neck Surg 1999;121(5):622-6.
126. Chua DT , Sham JS , Kwong DL et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2003; 98: 74-80
127. Louis CU , Straathof K , Bollard CM et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. J Immunother 2010; 33: 983-990
128. Smith C , Tsang J , Beagley L et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein-Barr virus associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus-based adoptive immunotherapy. Cancer Res 2012; 72: 1116-1125
129. Bouhris J, Schwaab G. Cancer du nasopharynx (cavum). Encycl Méd Chir(Elsevier, Paris), Oto-rhino-laryngologie 1999 ;20-590-A-10,14p
130. Thariat J, Guevara N, Marcy PY, Bensadoun RJ, Bardet E, Giraud P. Conservation of salivary function and new external head and neck radiation techniques. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2010 ; 127 : 197-203.
131. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT) : a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011 ; 12 : 127-36

132. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebueno NC, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 747–55.
133. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1110–20.
134. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 ; 100 : 2026–46.
135. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 2191–200.
136. Meyer F, Fortin A, Wang CS, Liu G, Bairati I. Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 1454–62.
137. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun RJ, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer : results of the prospective study GORTEC 2004-03. *Radiother Oncol* 2012 ; 103 : 57–62.
138. Bardet E, Martin L, Calais G, Alfonsi M, Feham NE, Tuchsais C, et al. Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy : final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 127–33.

139. Thariat J, De Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Dassonville O, Savoldelli C, et al. Teeth and irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 128–36.
140. Thariat J, de Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Marcy PY, Guevara N, et al. Teeth and irradiation : dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 137–44.
141. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility : a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 ; 88(3) : 365–73.
142. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer : relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008 ; 30(5) : 622–30.
143. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy : from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012 ; 62(6) : 400–22.
144. Bhrany AD, Izzard M, Wood AJ, Futran ND. Coronoidectomy for the treatment of trismus in head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007 ; 117(11) : 1952–6.
145. Hartl DM, Cohen M, Julieron M, Marandas P, Janot F, Bourhis J. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 138(4) : 459–63.
146. Hancock SL, Mc Dougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1165–70.

147. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy : who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009 ; 5 : 88-99
148. 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.
149. Hendaoui L , Askri A ,Charada L,Saadi AA et al. Imagerie des Cancers du Nasopharynx. *EMC Radiologie et imagerie medicale* 2010; 650:1-16.
150. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Cancers du nasopharynx. *EMC, Oto-Rhino-laryngologie* 2007; 10:20-590.
151. Jiad J, Lu, Jay S, Cooper, Anne WM, Lee. Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management. *Medical Radiology. Diagnostic Imaging and Radiation Oncology.* 2010;pp331
152. GrégoireV, AngK, BudachW, Grau C,HamoirM, Langendijk JA et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. *DAHANCA,EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol* 2014; 110:172-81.