



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0521001+ | +015115+ Λ +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 061/20

LE PROTOCOLE DE PRESERVATION LARYNGEE DANS LA PEC DES CANCERS LARYNGES LOCALEMENT AVANCES (A propos de 57 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/07/2020

PAR

Mme. AFKAR Yousra
Née le 01 Janvier 1994 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du larynx avancé - Préservation laryngée - Traitement

JURY

M. EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE PRESIDENT
Professeur d' Oto-Rhino-Laryngologie

M. BEN MANSOUR NAJIB RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. EL FAKIR SAMIRA
Professeur d'épidémiologie clinique

Mme. ARIFI SAMIA
Professeur agrégée d'oncologie médicale

Mme. HAMMAS NAWAL
Professeur agrégée d'anatomie pathologique

JUGES

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS :	5
INTRODUCTION :	6
RAPPELS :	8
I.L'ANATOMIE DU LARYNX :	9
<i>A.Topographie :</i>	<i>9</i>
<i>B.Configuration Externe :</i>	<i>11</i>
<i>C.Configuration interne :</i>	<i>16</i>
<i>D.Vascularisation et innervation :</i>	<i>18</i>
II.PHYSIOLOGIE DU LARYNX :	22
<i>A.Respiration :</i>	<i>22</i>
<i>B.Phonation :</i>	<i>25</i>
<i>C.Déglutition :</i>	<i>27</i>
<i>D.Les efforts musculaires à glotte fermée :</i>	<i>28</i>
III.HISTOIRE DE LA PRESERVATION LARYNGEE :	30
MATERIELS ET METHODES :	35
RESULTATS ET ANALYSES :	38
I.EPIDEMIOLOGIE :	39
<i>A.Sexe :</i>	<i>39</i>
<i>B.Age :</i>	<i>39</i>
<i>C.Le statut marital :</i>	<i>39</i>
II.ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE :	40
<i>A.Habitudes Toxiques :</i>	<i>40</i>
<i>B.L'hygiène bucco-dentaire :</i>	<i>41</i>
<i>C.Niveau socio-économique :</i>	<i>41</i>
<i>D.L'exposition chimique :</i>	<i>41</i>
<i>E.Laryngites chroniques et lésions dysplasiques</i>	<i>41</i>
<i>F.Irradiation cervicale :</i>	<i>41</i>

<i>G.ATCD familiaux de cancer</i> :	41
III.DONNEES CLINIQUES :	42
<i>A.Délai de consultation</i> :	42
<i>B.Signes fonctionnels</i> :	43
<i>C.Comorbidités</i> :	44
<i>D.Examen clinique</i> :	45
<i>E.Bilan d'extension</i> :	49
IV.L'HISTOLOGIE ET CLASSIFICATION :	58
<i>A.Anatomopathologie</i> :	58
<i>B.Classification</i> :	59
V.TRAITEMENT :	61
<i>A.Chimiothérapie d'iinduction</i> :	61
<i>B.Chimiothérapie concomitante</i> :	67
<i>C.La chimiothérapie d'induction suivie de RCC</i>	73
<i>D.La radiothérapie exclusive</i> :	81
<i>E.La chirurgie</i> :	81
VI.TAUX DE SURVIE :	83
<i>A.Survie globale</i> :	83
<i>B.Survie sans récurrence loco-régionale</i> :	84
<i>C.Survie sans métastases</i> :	85
<i>D.Survie sans dysfonctionnement laryngo-oesophagien</i> :	86
<i>E.Critères d'échec et de réussite du traitement</i> :	86
DISCUSSION :	88
I.EPIDEMIOLOGIE :	89
<i>A.La fréquence</i> :	89
<i>B.Le sexe</i> :	90
<i>C.L'âge</i> :	91

<i>D.Facteurs de risque</i> :	92
II.ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE :	99
<i>A.Etude clinique</i> :	99
<i>B.Etude paraclinique</i> :	103
<i>C.Etude histologique</i> :	108
III.TRAITEMENT :	116
<i>A.La chimiothérapie</i> :	116
<i>B.La radiothérapie</i> :	124
<i>C.La préservation laryngée</i> :	128
CONCLUSION :	143
RESUMES :	146
ANNEXES :	152
FICHE D'EXPLOITATION :	153
BIBLIOGRAPHIE :	159

LISTE DES ABREVIATIONS

AAM :	Autorisation de mise sur le marché
ADP :	Adénopathie
ATCD :	Antécédents
CAL :	Crico-aryténoïdien latéral
CAP :	Crico-aryténoïdien postérieur
CCF :	Chirurgie cervico-faciale
CE :	Carcinome épidermoïde
CHU :	Centre hospitalier universitaire
CI :	Chimiothérapie d'induction
CT :	Chimiothérapie
CV :	Corde vocale
GMHN :	Goitre multi- hétéronodulaire
Gy :	Gray
HPV :	Human papillomavirus
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LD :	Laryngoscopie directe
LI :	Laryngoscopie indirecte
LT :	Laryngectomie totale
PF :	Cisplatine - Fluorouracile
RCC :	Radio-chimiothérapie concomitante
RT :	Radiothérapie
TAP :	Thoraco-abdomino-pelvien
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie par émission de positrons
TPF :	Docetaxel - Cisplatine - Fluorouracile
VADS :	Voies aéro-digestives supérieures
VRI :	Volume de réserve inspiratoire
5FU :	5-fluorouracile

INTRODUCTION

Le pharyngo-larynx est une zone de carrefour entre les voies respiratoires et les voies digestives. Cette région anatomique participe à la fois aux fonctions de respiration, de phonation, et de déglutition. Ainsi toute atteinte à son intégrité, tant anatomique que fonctionnelle, entrave fortement la qualité de vie des patients.

Le cancer du larynx et de plus en plus fréquent dans notre contexte marocain et pose un véritable problème socio-économique, il est directement lié au tabagisme chronique et à l'alcool, ils touchent l'homme dans l'immense majorité des cas, la plupart du temps vers le milieu de la vie. La forme histopathologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde et son pronostic d'ensemble est l'un des meilleurs au sein des VADS.

Le traitement dépend du stade évolutif de la tumeur et pose le défi de la conservation du larynx. Ce traitement oscille entre une chirurgie d'amputation très agressive et une chimio-radiothérapie encore prometteuse, sans omettre la place de la prévention comme volet thérapeutique certain.

Jusqu'au début des années 80, la laryngectomie totale ou la pharyngo-laryngectomie totale était le traitement standard pour les patients atteints d'un cancer localement avancé du larynx et de l'hypopharynx. Cette intervention permettait en effet d'obtenir un contrôle loco-régional de la maladie dans la majorité des cas, mais elle entraînait une mutilation importante avec perte de la voix naturelle et une mise en place d'une trachéostomie définitive, avec des conséquences négatives sur la qualité de vie au quotidien. C'est dans cet esprit qu'est né le concept de préservation laryngée, dès le XIXème siècle puis au XXème siècle, avec l'essor des techniques chirurgicales et anesthésiques. Il reposait initialement sur le concept d'une chirurgie conservatrice du larynx puis des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie sont apparus ces 40 dernières années.

RAPPELS

I. L'ANATOMIE DU LARYNX

A. Topographie :

Le larynx est un organe impair, médian qui s'étend entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le bord supérieur du premier anneau trachéal [1].

Le larynx est situé antérieurement au carrefour aéro-digestif que constitue le pharynx, il est ainsi l'intermédiaire entre le pharynx et la trachée, il abrite les cordes vocales et il fait partie des voies aériennes supérieures (Figure 1) [2]. Le larynx a la forme d'une pyramide triangulaire à base postéro-supérieure répondant au pharynx et à l'os hyoïde, et à sommet inférieur répondant à l'orifice supérieur de la trachée. Ses dimensions sont, chez l'homme, de 45 mm de haut et 35 mm de diamètre antéropostérieur à sa partie supérieure. Elles sont plus réduites chez la femme (respectivement 35 mm et 25 mm). Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur de C6 [1].

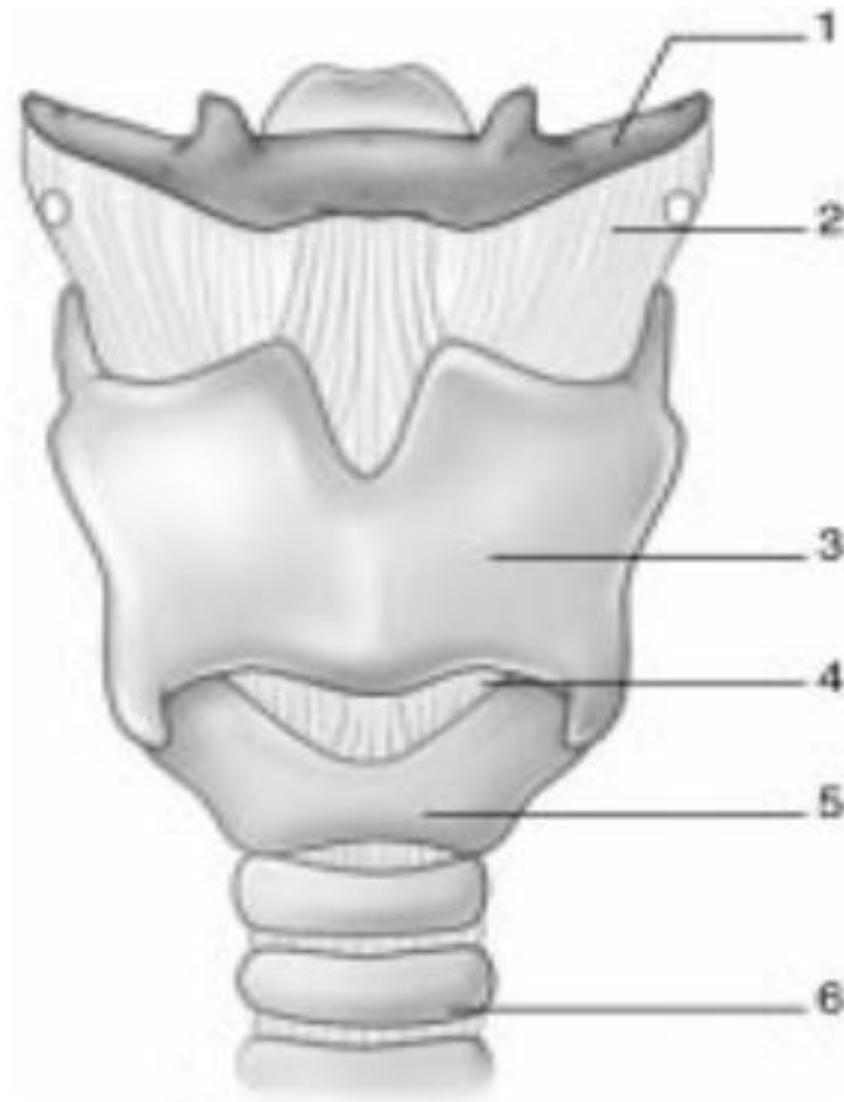


Figure 1 : Vue générale sur le larynx [3]

- 1 : os hyoïde ;
- 2 : membrane thyro-hyoïdienne ;
- 3 : cartilage thyroïde ;
- 4 : membrane crico-thyroïdienne ;
- 5 : cartilage cricoïde ;
- 6 : trachée

B. Configuration externe :

Le larynx est un organe constitué de cartilages, unis entre eux par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Il entretient de nombreux rapports avec des organes situés au niveau de la gaine viscérale du cou [3].

1. Les cartilages :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages [Figure 2 et 3] [1] :

- Trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte [1] ;
- Quatre cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg et les cartilages aryténoïdes [1].

Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibro-élastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire [1].

a. Le cartilage thyroïde :

Le plus volumineux, Il est formé de deux lames latérales verticales, obliques en arrière et en dehors, formant un angle dièdre ouvert en arrière et responsable en avant du relief de la proéminence laryngée ou pomme d'Adam [1].

b. Le cartilage cricoïde :

Il a la forme d'une bague chevalière à chaton postérieur (élargi en arrière) et à anneau antérieur. Il s'articule en avant avec le cartilage thyroïde et en arrière avec les cartilages aryténoïdes. Il supporte l'ensemble de la structure laryngée et lui assure son calibre [4].

c. L'épiglotte :

Elle a la forme d'une raquette dont le pied s'insère dans l'angle rentrant du cartilage thyroïde [5].

Cette charpente est maintenue à l'aide des membranes fibreuses crico-thyroïdienne, thyroïdienne et hyo-épiglottique [5].

Le larynx présente d'autres structures laryngées :

d. Deux cartilages aryténoïdes :

Ils sont situés à la partie postéro-supérieure du cartilage cricoïde. Ils servent de points d'attache postérieurs aux cordes vocales ; Ils présentent un sommet, une base et se prolongent par l'apophyse musculaire et l'apophyse vocale [5].

e. Deux cartilages corniculés de SANTORINI :

Ils surmontent le sommet des aryténoïdes [4].

f. Deux cartilages sésamoïdes antérieurs :

Ils se trouvent dans les ligaments ary-épiglottiques ; Ils sont placés en avant et en dehors des cartilages aryténoïdes et corniculés dans des replis muqueux aryépiglottique [4].

2. Les articulations et les ligaments du larynx :

a. Articulations :

On distingue deux articulations principales :

- **Articulation crico-thyroïdienne** : Moins importante sur le plan fonctionnel que l'articulation crico-aryténoïdienne, les articulations crico-thyroïdiennes jouent néanmoins un rôle non négligeable dans la modulation de la voix en permettant l'élongation des cordes vocales.
- **Articulation crico-aryténoïdienne** : elle unit la base du cartilage aryténoïde au bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle permet des mouvements de translation frontale (rapproche ou écarte les aryténoïdes) et des mouvements de rotation latérale ou médiale (rapproche ou écarte les processus vocaux) [4].

b. Membranes et ligaments :

Les différentes pièces cartilagineuses du larynx sont unies par des membranes renforcées éventuellement par des ligaments : [Figure 2 et 3]

❖ ***Intrinsèques*** : unissent les cartilages du larynx entre eux.

- La membrane crico–thyroïdienne
- Le ligament thyro–épiglottique
- Ligament jugal
- La membrane élastique du larynx : comprenant les ligaments thyro–aryténoïdiens supérieurs et inférieurs, ainsi que les ligaments thyro–épiglottiques [5].

❖ ***Extrinsèques*** : relie les squelettes cartilagineux aux organes voisins :

- La membrane crico–trachéale
- La membrane thyro–hyoïdienne
- La membrane hyo–épiglottique
- Les ligaments pharyngo–épiglottiques [5].

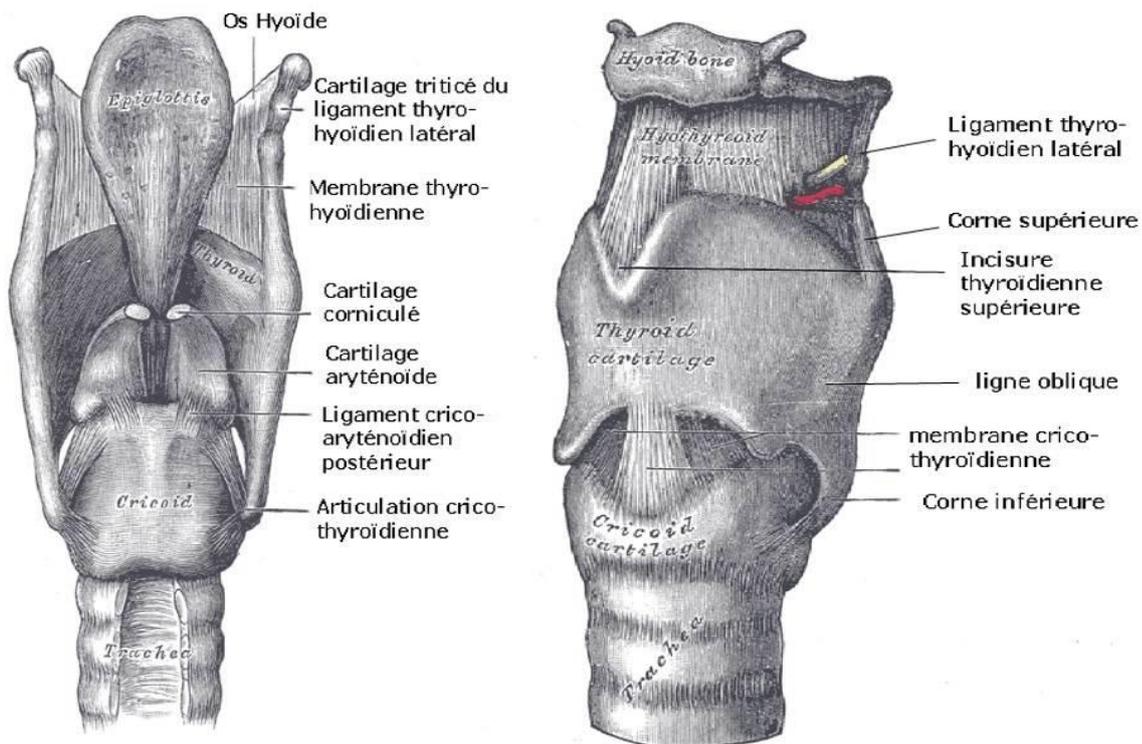


Figure 2 : Les éléments composants du larynx [6]

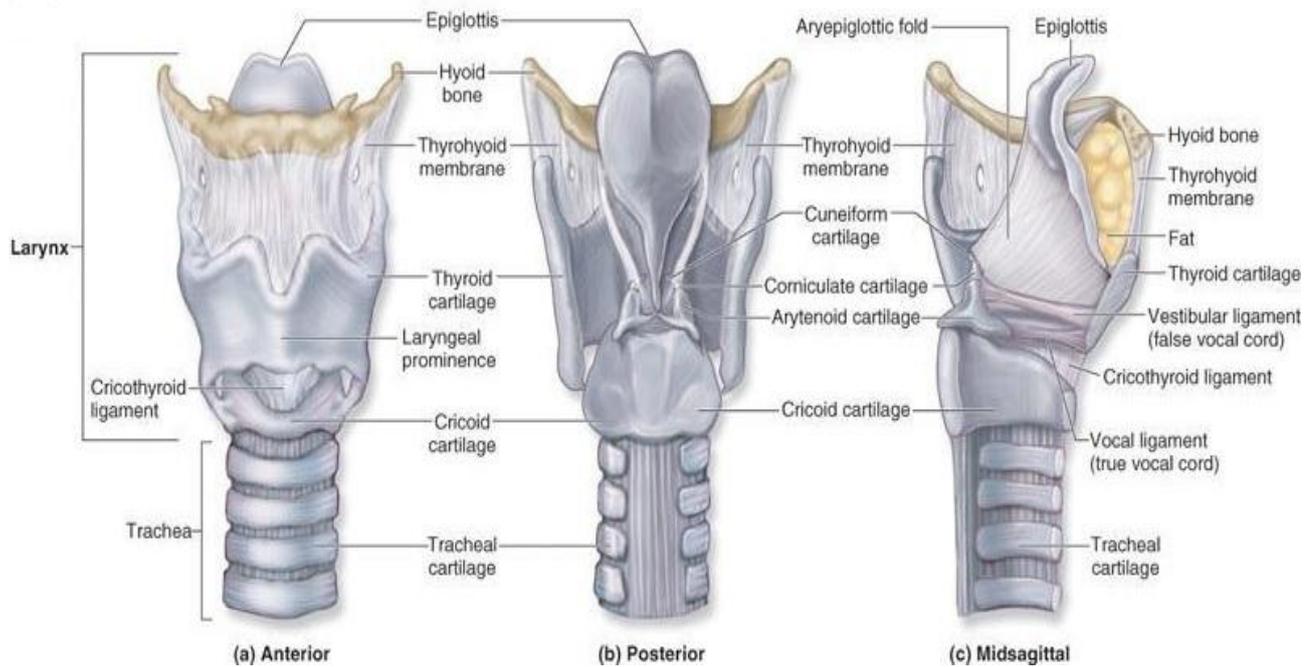


Figure 3 : Les éléments composants du larynx (2) [7]

3. Les muscles du larynx :

Il existe deux sortes de muscles : les muscles extrinsèques, qui vont du larynx aux organes de voisinage, ils sont élévateurs ou abaisseurs du larynx, et les muscles intrinsèques. Seul ce dernier groupe sera décrit ici.

Muscles intrinsèques :

Ils sont subdivisés en 3 groupes selon leur action sur les cordes vocales:

- **Un groupe des muscles tenseurs des cordes vocales :**

Muscle crico–thyroïdien qui est paire et, en se contractant, fait basculer le cartilage thyroïde vers l'avant

- **Un groupe des muscles dilatateurs des cordes vocales (muscles abducteurs) :**

Muscle crico–aryténoïdien postérieur

- **Un groupe des muscles constricteurs des cordes vocales (muscles adducteurs) :**

- Muscles crico–aryténoïdiens latéraux
- Muscle thyro–aryténoïdien supérieur
- Muscle thyro–aryténoïdien inférieur (muscle vocale)
- Muscle inter–aryténoïdien.

Tous ces muscles sont pairs sauf l'inter–aryténoïdien qui est impair et médian [5].

C. Configuration interne :

1. La muqueuse laryngée :

Elle recouvre la surface interne du larynx, elle se continue en haut avec celle du pharynx et en bas avec celle de la trachée [8].

La muqueuse laryngée est bordée d'un épithélium de type respiratoire sauf au niveau du bord libre des cordes vocales qui est bordé d'un épithélium malpighien non kératinisé [8].

2. La structure d'une corde vocale :

Une corde vocale est constituée de :

- **Un ligament** : Le ligament vocal appelé également le ligament inférieur, il s'étend du processus vocal du cartilage aryténoïde en arrière, au tendon de la commissure antérieure antérieurement et double la corde vocale en la divisant en une partie muqueuse (espace de Reinke) et une partie musculuse.
- **Un muscle** : le muscle thyro-aryténoïdien inférieur appelé également le muscle vocal.
- **Une muqueuse** : faite d'un épithélium malpighien stratifié non kératinisé, elle forme un espace potentiel avec le ligament vocal qui est l'espace de Reinke ou le lamina propria superficielle, celui-ci a un rôle clé dans la vibration des cordes vocales [9].

3. La cavité laryngée :

L'intérieur du larynx est subdivisé en 3 étages [Figure 4] :

- **L'étage sus-glottique** : séparée du plan glottique par la cavité du ventricule. Elle comprend l'épiglotte avec sa portion sus-hyoïdienne et sa portion sous-hyoïdienne, les deux aryténoïdes reliés à l'épiglotte par les replis ary-épiglottiques avec les bandes ventriculaires constituant le vestibule laryngé

- **L'étage glottique** : Il comprend la corde vocale : bord libre, face inférieure et commissure antérieure
- **L'étage sous-glottique** : en dessous du plan glottique, on trouve la sous-glotte jusqu'au bord inférieur du cartilage thyroïde [10].

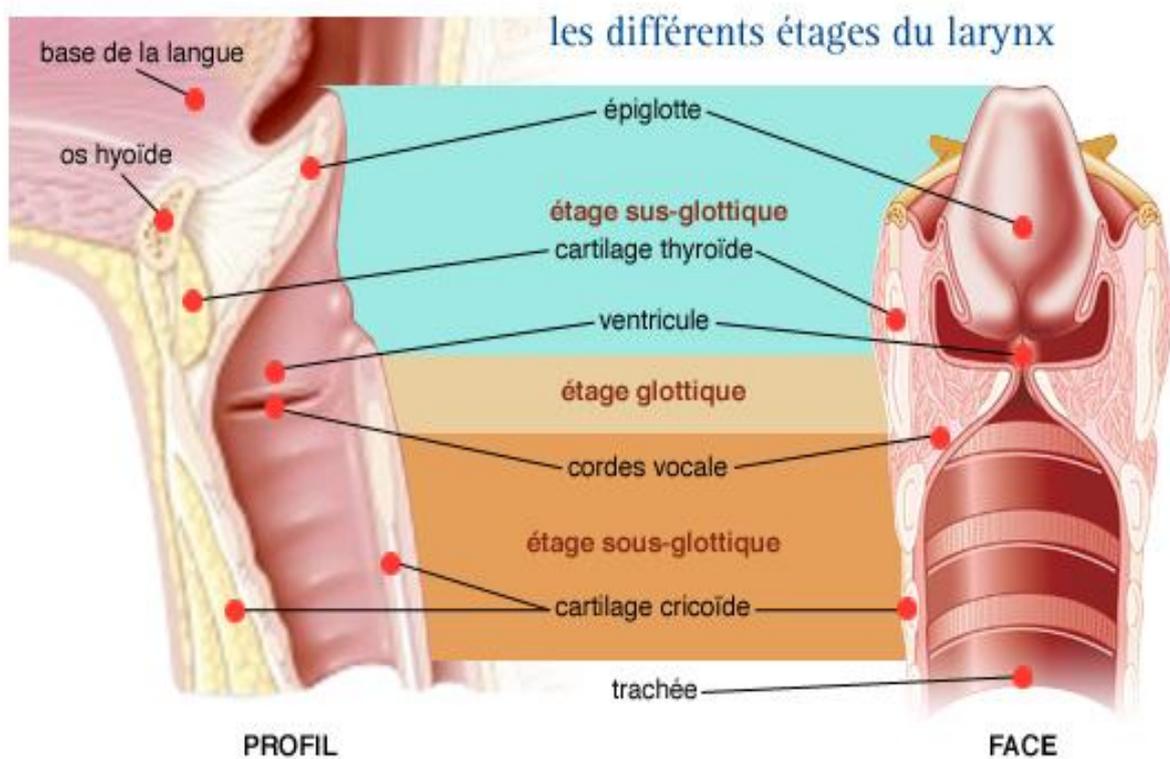


Figure 4 : Les étages du larynx [8]

D. Vascularisation et innervation :

1. Vascularisation artérielle :

Elle est représentée par :

- **L'artère laryngée supérieure** : une branche de l'artère thyroïdienne supérieure, elle-même branche de la carotide externe. Elle vascularise l'étage supra-glottique (figure 5).
- **L'artère laryngée moyenne ou crico-thyroïdienne** : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane crico-thyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- **Artère laryngée postérieure** : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx [3].

2. Vascularisation veineuse :

Les veines suivent le même trajet que les artères, on distingue donc :

- **La veine laryngée supérieure** qui va se drainer dans la veine thyroïdienne supérieure ;
- **La veine laryngée inférieure** qui va se drainer dans la veine thyroïdienne inférieure. Les vaisseaux ont de nombreuses anastomoses entre eux [5].

3. Vascularisation lymphatique :

En dehors du plan glottique dont le réseau de drainage lymphatique est pauvre, les autres étages laryngés sont richement vascularisés :

- **Etage sus-glottique** : Le drainage lymphatique s'effectue par des capillaires volumineux et serrés, siégeant essentiellement sur le ventricule, la bande ventriculaire et le bord libre de l'épiglotte. Ils franchissent la membrane thyroïdienne en suivant le trajet du nerf laryngé supérieur. Les capillaires se

drainent dans les ganglions de la chaîne jugulo-carotidienne, du site ganglionnaire sous-digastrique jusqu'au site sus-omohyoïdien. Ce réseau lymphatique est entrecroisé.

- **Etage glottique** : le réseau lymphatique est quasi inexistant.
- **Etage sous-glottique** : le drainage de la région sous-glottique s'effectue par trois pédicules : un pédicule antérieur drainant la moitié antérieure de la sous-glotte (traversant la membrane crico-thyroïdienne et rejoignant la chaîne jugulaire interne) et deux pédicules postérolatéraux (traversant la membrane crico-trachéale et se jetant dans les chaînes récurrentielles) [11].

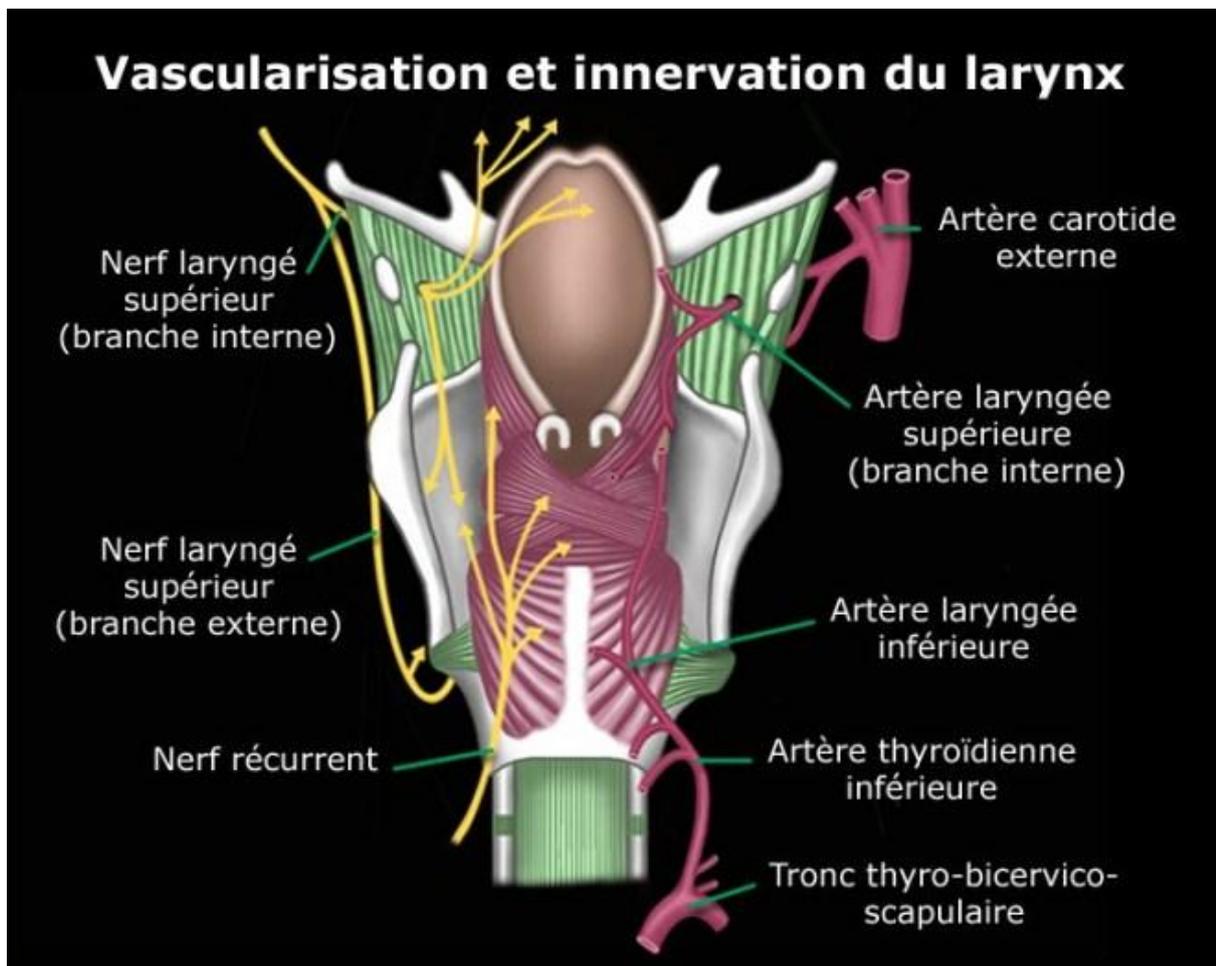


Figure 5 : La vascularisation artérielle du larynx [12]

4. Innervation :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur (figure 6), branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens.

- **Le nerf laryngé supérieur** est un nerf mixte, essentiellement sensitif, il provient du nerf vague au-dessous du ganglion plexiforme, il donne deux branches :
 - ✓ Nerf laryngé interne : perfore la membrane thyro-hyoïdienne et donne l'innervation sensitive de la muqueuse supérieure du larynx, de la partie adjacente du pharynx et de la base de la langue.
 - ✓ Nerf laryngé externe : innerve le muscle crico-thyroïdien, puis perfore la membrane crico-thyroïdienne et donne l'innervation sensitive des étages moyen et inférieur du larynx et assure le tonus des muscles du larynx.
- **Le nerf laryngé inférieur** ou le nerf laryngé récurrent ou le nerf récurrent est un nerf mixte, son origine est différente à droite et à gauche : le nerf récurrent naît à gauche sous la crosse de l'aorte, et à droite sous l'artère sub-clavière droite. Il s'engage dans le larynx et donne plusieurs branches : des branches motrices pour tous les muscles du larynx sauf le crico-thyroïdien ; une branche ascendante sensitive, s'anastomosant avec la branche du laryngé supérieur pour former l'anse de Galie [5].

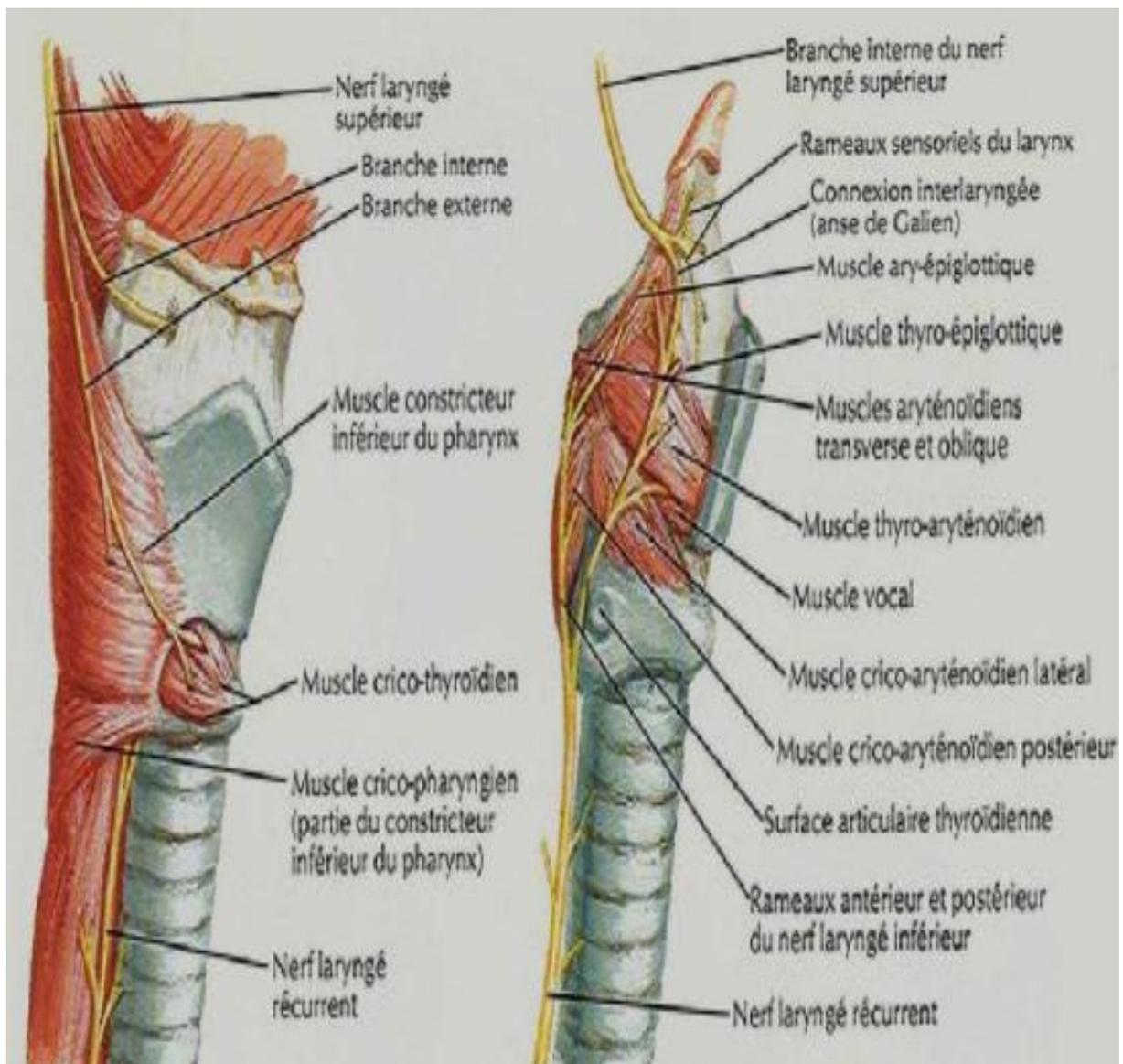


Figure 6 : L'innervation du larynx [12]

II. LA PHYSIOLOGIE DU LARYNX

Le larynx assume 4 fonctions principales :

- Une fonction respiratoire, puisqu'il fait partie intégrante des voies respiratoires.
- Le larynx joue un rôle dans la déglutition matérialisé par une fonction sphinctérienne, en fermant l'accès aux voies respiratoires subglottiques.
- Le larynx est l'organe de la production de son : Les muscles du larynx se divisent en tenseurs, dilatateurs et constricteurs. Ce sont ces muscles qui rendent le larynx capable d'émettre des sons de hauteur d'intensité et de timbre variables.
- Les efforts musculaires à glotte fermée à l'exemple de toux, de défécation et de soulèvement des objets lourds sont produits en apnée inspiratoire où le larynx joue le rôle d'un sphincter à forte pression [13].

A. La respiration :

Tout comme pour le système thoraco-pulmonaire, on décrit une position de repos ou d'équilibre pour le larynx au cours de la ventilation [13].

A la fin d'une expiration ventilatoire, le larynx se trouve dans une position d'équilibre : les cordes vocales sont écartées l'une de l'autre, en position intermédiaire entre l'accolement et l'ouverture maximale, de sorte que vue de dessus, la glotte a une forme triangulaire (triangle isocèle : base représentée par la commissure postérieure, sommet par la commissure antérieure, 2 côtés par le bord libre de chaque corde) [13].

Dans cette position, les forces élastiques se compensent parfaitement, la position des aryténoïdes est maintenue par une contraction équilibrée des muscles CAP et CAL [13].

A chaque fois que le larynx et les cordes vocales en particulier, pendant la phase respiratoire, s'éloignent de cette position d'équilibre, de nouvelles forces élastiques naissent et tendent à repositionner l'ensemble du vibrateur dans sa position de repos [13].

1. Pendant l'inspiration :

Pendant l'inspiration, le diaphragme s'aplatit et s'abaisse dans la cavité abdominale. Comme ce muscle est solidaire du tissu pulmonaire grâce à la plèvre, son abaissement tire les poumons vers le bas. A l'intérieur du système respiratoire, l'arbre bronchique descend lui aussi, entraînant par là-même la trachée. Or la trachée est solidaire du larynx : quand le diaphragme s'abaisse, le larynx est tiré vers le bas à la manière d'un ressort [13].

Mais le larynx est solidaire de la tête (et en particulier de la mandibule et de la mastoïde), par le biais des muscles du cou qui constituent son système d'arrimage. Le larynx s'agrandit donc vers le bas comme un ressort qu'on étire. Plus on l'étire, moins les plicatures laryngées sont marquées, plus la lumière endo-laryngée est importante [13].

a. Inspiration normale :

La descente laryngée entraîne un glissement latéral des aryténoïdes sur la facette articulaire cricoïdienne, à l'origine d'une ouverture passive de la glotte [13].

Les muscles CAL et CAP stabilisent par leur contraction, la position de l'aryténoïde dans un plan horizontal. L'ouverture glottique reste triangulaire (figure 7) [13].

b. Inspiration forcée :

Quand les aryténoïdes ont glissé au maximum sur la surface articulaire, ils pivotent en arrière autour d'un axe vertical passant par le sommet de la pyramide aryténoïdienne, sous l'action de la contraction plus importante du CAP. L'apophyse

vocale s'écarte de la ligne médiane, l'ouverture glottique est pentagonale, ce mouvement entraîne un déplissement des cordes vocales, d'autant plus grand que l'inspiration est profonde [13].

Sur le plan pratique, la respiration basse abdomino-thoracique favorise la position basse du larynx et la détente des cordes vocales [13].

L'inspiration pré-phonatoire, en fonction de son importance, modifie la position des aryténoïdes et l'action de leurs muscles moteurs (CAL et CAP). Ainsi, la mise en position phonatoire des cordes vocales survenant après une inspiration non forcée est facile, par simple contraction du muscle AA qui rapproche les aryténoïdes l'un contre l'autre. Si l'inspiration est forcée (maximum du VRI), la glotte est pentagonale par action majorée du CAP. L'accolement des aryténoïdes nécessitera l'action du AA mais également du CAL pour repositionner correctement l'aryténoïde qui avait pivoté vers le dehors au cours de l'inspiration pré-phonatoire, un équilibre doit donc être trouvé, entre l'importance du volume inspiré et le travail de mise en position phonatoire qui en découle [13].

2. Pendant l'expiration :

Le diaphragme se relâche, ce qui entraîne sa remontée passive, ainsi que celle de l'ensemble de l'appareil broncho-pulmonaire. Le larynx remonte, les aryténoïdes reprennent passivement leur place en position de repos respiratoire sur le chaton cricoïdien. La plicature se réaccentue, la glotte se rétrécit [13].

Comme pendant la respiration ventilatoire, la phase de retour à la position de repos du larynx se fait de manière passive, par relâchement des muscles et action des forces élastiques [13].

B. La phonation :

1. Mise en position phonatoire des cordes vocales :

Pour que les cordes vocales puissent vibrer, il faut d'abord qu'elles viennent au contact l'une de l'autre, c'est-à-dire qu'elles se ferment pour bloquer l'écoulement de l'air expiré (figure 7). Cette mise en position phonatoire, ou adduction est produite par rapprochement des aryténoïdes sous l'action du muscle inter-aryténoïdien. Lorsque ce mouvement s'est effectué, les cordes vocales sont en contact et leur point d'insertion postérieur aryténoïdien est solidement fixé [13].

Pendant toute la durée de la phonation, le muscle AA reste contracté, assurant par le verrouillage postérieur, l'accolement des cordes au niveau de leur bord libre, de la commissure antérieure à la commissure postérieure. Les cordes sont dans leur position d'équilibre. Si les bords libres s'éloignent de cette position de repos, des forces élastiques de rappel vont naître, tendant à les ramener dans leur position de repos [13].

2. Description de la vibration laryngée :

Quand les cordes vocales sont en position d'adduction, la colonne d'air mise en mouvement par les forces expiratoires, rencontre la barrière des cordes vocales. La pression sous-glottique naît puis augmente et tend à pousser puis écarter les bords libres des cordes vocales, jusqu'au moment où une petite quantité d'air va s'échapper. Dès que cette petite quantité d'air s'est échappée, les bords libres se rapprochent à nouveau, les forces expiratoires étant toujours en action, le même phénomène d'écartement se reproduit périodiquement, entretenant de nouveaux cycles vibratoires. La fréquence de leur reproduction représente la fréquence de la voix ou hauteur tonale [13].

Ces petites quantités d'air échappées représentent l'énergie aérienne : ils sortent de la glotte de manière rythmique et peuvent être assimilées à des impulsions acoustiques. C'est la démonstration de la structure discontinue du son : il y a transformation de l'énergie aérienne (continue) en énergie acoustique (discontinue) [13].

3. Pour les sons graves :

Lors de la mise en position phonatoire pour la production de sons graves, les cordes vocales semblent courtes et boudinées. Il existe une tension faible, à la fois dans le muscle vocal et dans les muscles qui fixent les aryténoïdes [13].

Les cordes vocales sont accolées sur toute la hauteur de leur bord libre, à chaque vibration, les cordes vocales présentent un mouvement d'ouverture et de fermeture de forme complexe : l'ouverture débute par la partie inférieure du bord libre de la corde vocale, puis se poursuit par un mouvement vers le haut et le dehors. La fermeture débute également par la partie inférieure du bord libre et intéresse secondairement toute la hauteur du bord libre de la corde vocale [13].

Il y a donc une différence de phase dans un plan vertical [13].

Par ailleurs, l'ondulation muqueuse est ample et se propage jusqu'à l'entrée du ventricule de Morgani [13].

L'amplitude vibratoire est importante, de l'ordre de 3 à 5 mm [13].

4. Pour les sons aigus :

Les cordes vocales apparaissent minces et tendues et s'allongent de plusieurs mm. Elles ne s'accrochent qu'à la partie haute de leur bord libre [13].

Les mouvements vibratoires sont plus simples. Les phases d'ouverture et de fermeture se font d'un seul tenant, sans différence verticale de phase au cours des mouvements vibratoires [13].

L'amplitude vibratoire est plus faible (1/2 à 1 mm). Les ondulations muqueuses sont présentes mais nettement moins amples que dans le mécanisme lourd et n'intéressant que le bord libre et la partie juxtante de la face supérieure de la corde [13].

C. La déglutition :

L'humain adulte, contrairement à son cousin primate et au jeune enfant, ne peut pas déglutir et respirer au même temps. La position haute du larynx chez le bébé (comme chez les primates), permet au voile du palais de s'accoler à la face postérieure de l'épiglotte et de déterminer ainsi un canal respiratoire isolé de la voie alimentaire, permettant à la respiration et à la déglutition de se réaliser au même temps. Chez l'humain adulte, la position basse du larynx oblige les 2 voies, digestive et respiratoire, à se croiser en empruntant toutes les deux le pharynx. Le larynx devient un sphincter qui ferme la voie aérienne pendant la déglutition [13].

Le larynx adulte, au cours de la déglutition, doit empêcher le passage du bol alimentaire vers les voies respiratoires et aiguiller ce bol vers la bouche de l'œsophage par l'intermédiaire des sinus piriformes. Il s'agit d'une fonction vitale : on peut mourir suite à une fausse route alimentaire [13] !

Un triple verrouillage se met en place pour assurer une fermeture parfaitement étanche des voies aériennes :

- Fermeture des cordes vocales
- Fermeture des bandes ventriculaires
- Bascule de l'épiglotte sur les aryténoïdes [13].

Cette triple fermeture est de plus complétée par l'ascension du larynx dans son ensemble qui vient se loger sous la base de la langue. Il s'agit d'un sphincter à très forte pression [13].

D. Les efforts musculaires à glotte fermée :

Au cours des efforts à glotte fermée (toux, accouchement, défécation, soulèvements d'objets lourds, soulèvement du corps à partir des bras...) le larynx se ferme automatiquement au niveau des cordes vocales et des bandes ventriculaires. Il s'agit d'un sphincter à forte pression. L'air pulmonaire ne pouvant être expiré, le thorax devient un point d'appui fixe pour la musculature. L'effort développé au niveau des bras, des épaules, de la ceinture abdominale ou des membres inférieurs, prend alors appui sur la cage thoracique bloquée en apnée inspiratoire [13].

Les efforts musculaires réalisés en apnée inspiratoire sont très puissants. L'accolement des bandes ventriculaires et des cordes vocales se fait avec des pressions très importantes. L'air accumulé sous la glotte fermée est soumis lui aussi à une très forte pression (pression sous-glottique) : si cette pression est relâchée brutalement, d'autant plus si ce relâchement est accompagné d'une production vocale, le traumatisme de la muqueuse des cordes vocales, par « cisaillement » au contact du passage de l'air libéré à grande vitesse, est possiblement responsable de lésion (polypes) [13].

Enfin, lorsque l'on s'intéresse à un trouble de la phonation, de la voix, il est indispensable de s'assurer d'abord de la normalité des autres fonctions laryngées, et en particulier, la déglutition et la respiration. En effet, une atteinte d'une de ces fonctions représente potentiellement un risque vital qu'on se doit de régler avant d'entreprendre un bilan vocal fonctionnel [13].

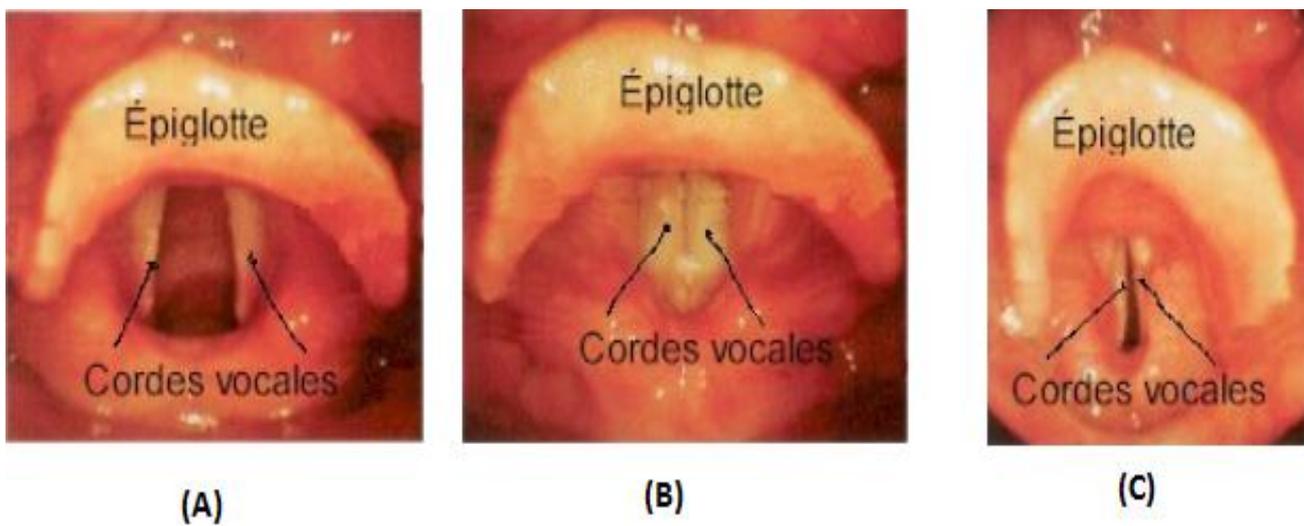


Figure 7 : Vue endoscopique du larynx en mouvement : (A) lors de l'inspiration, (B) en absence de vocalisation, (C) lors de murmure [14].

III. HISTOIRE DE LA PRESERVATION LARYNGEE :

Jusqu'au début des années 90, la laryngectomie totale était le traitement standard pour les patients atteints d'un cancer localement avancé du larynx [5]. Cette intervention chirurgicale permettait d'obtenir un bon taux de contrôle local de la maladie. Ce contrôle tumoral se faisait au prix d'une mutilation importante, avec la perte de la phonation et la réalisation d'une trachéotomie définitive [15]. Des stratégies alternatives se sont alors développées, telles que la laryngectomie partielle, l'adjonction de chimiothérapie, des modifications dans la délivrance de la radiothérapie (modification du fractionnement et de l'étalement) sans qu'aucun schéma optimal ne soit retenu. Ces travaux de recherche pour un traitement conservateur ont été menés pour essayer d'obtenir une efficacité thérapeutique identique à la chirurgie tout en évitant la laryngectomie totale [15].

C'est dans cet esprit qu'est né le concept de préservation laryngée, dès le XIXème siècle puis au XXème siècle, avec l'essor des nouvelles techniques chirurgicales et anesthésiques. Il reposait initialement sur le concept d'une chirurgie conservatrice du larynx. C'est Solis-Cohen qui semble être le premier à avoir réussi et publié la réalisation d'une laryngectomie partielle par voie cervicale pour une tumeur des cordes vocales en 1867 [16]. Plus récemment, on peut citer les chirurgiens les plus célèbres à l'origine du développement de la chirurgie partielle comme : Huet [17] pour la hyo-thyro-épiglottectomie en 1938 ; Alonso [18] pour la laryngectomie horizontale en 1947 ; Leroux-Robert [19] pour la laryngectomie fronto-latérale en 1948 et la laryngectomie supra-glottique en 1955 ; André et Laccourreye [20] pour l'hémi-pharyngolaryngectomie en 1965 ; et Piquet [21], en 1986 pour la laryngectomie subtotale reconstructive avec cricopexie. Elles ont été introduites plus tardivement aux Etats-Unis, Ceci explique en partie la différence de prise en charge de ces tumeurs entre les équipes européennes qui privilégient la chirurgie partielle lorsqu'elle est

possible et les équipes américaines qui ont moins cette tendance à proposer une chirurgie partielle privilégiant ainsi la radiothérapie [22].

Une autre modalité de traitement s'est développée dans les années 80 qui est la microchirurgie transorale au laser (TLM) grâce à l'amélioration des techniques d'endoscopie et également du fait de la précision apportée par l'imagerie pour évaluer l'extension en profondeur, celle-ci est réalisée à l'aide d'un microscope couplé au laser CO2 [23]. Elle a été développée par Steiner et son collègue et elle a été appliquée tout d'abord aux tumeurs aéro-digestives [23]. De nombreux auteurs ont publié leurs résultats et ont permis le développement de cette chirurgie [24–28]. Le TLM est de plus en plus accepté pour les tumeurs T1 – T2a, mais des études récentes ont confirmé son rôle dans le cancer du larynx glottique T2a / T2b et T3 en association avec une dissection du cou sélective, avec ou sans radio-chimiothérapie adjuvante ; Canis et al a rapporté son expérience sur 391 patients avec un cancer glottique pT2–3 traité par TLM, les résultats obtenus étaient comparables à ceux d'une laryngectomie ouverte partielle ou totale et supérieurs à ceux d'une radio-chimiothérapie [29]. Le développement de TLM a été une étape importante dans la progression de la chirurgie transorale, cependant, la vue à travers le microscope n'est pas assez large pour observation de l'ensemble du larynx et du pharynx. Un nouveau système de chirurgie transorale endoscopique est développé, appelé chirurgie vidéo-laryngoscopique transorale (TOVS). Le premier rapport de TOVS a été publié en 2010 ; l'utilisation du système de laparoscopie chirurgicale, laryngoscopie à distension et endoscopie rigide a été décrite et de bons résultats oncologiques et de préservation laryngée ont été rapportés par résection en bloc [23].

Dans les années 2000 et depuis la commercialisation du robot Da Vinci, les indications à la chirurgie robotique ne font que s'accroître. En ORL, elle est même devenue la chirurgie de choix pour certaines régions anatomiques comme l'oropharynx et la région sus-glottique. En effet, des publications ont montré sa supériorité par

rapport à la chirurgie ouverte du point de vue des résultats fonctionnels, tout en conservant une sécurité oncologique au moins comparable. En 2005, McLeod et Melder publient le premier cas sur l'homme (la résection d'un kyste valléculaire) [30] mais, c'est surtout à l'université de Pennsylvanie que l'on doit la validation de la faisabilité et de la sécurité de l'emploi chez l'homme de la chirurgie robotique transorale (CRTO) [31–33]. La plupart des interventions se font au niveau de la région sus-glottique et consistent en une laryngectomie partielle sus-glottique, principalement pour des tumeurs précoces (T1–2), mais elle convient également à des tumeurs plus avancées. Là aussi, l'évidement ganglionnaire peut être réalisé dans le même temps opératoire. La technique chirurgicale a été décrite par Weinstein et coll. en 2007 puis [34] Park et coll. [35] ont comparé en 2013 la laryngectomie sus-glottique à l'aide du robot à la microchirurgie transorale au laser selon Alonso ; La faisabilité et les résultats obtenus sont excellents [36].

Dans les 40 dernières années, des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie sont apparus dans le but d'une préservation laryngée. Le principe initial développé avec l'utilisation des sels de platine dans la cancérologie ORL [37,38] consistait à proposer au patient bon répondeur (réduction d'au moins 50 % de la tumeur initiale) une radiothérapie afin d'éviter une amputation laryngée [39] ; La chimiothérapie néoadjuvante , surtout après les travaux de Al Sarraf [40] à la fin des années 1970, a donné beaucoup d'espoir et s'est progressivement généralisée dans le traitement des cancers de la tête et du cou, les résultats ont été spectaculaires avec l'association cisplatine–5FU qui amenait plus de 80% de réponses cliniques objectives dont plus de la moitié de réponses complètes et 20% de réponses histologiques complètes ; le protocole introduit par Al Sarraf consiste à délivrer le cisplatine en perfusion unique à J1 à la dose de 100 mg/m², suivi d'une perfusion continue de 5FU de J1 à J4 à la dose de 1000 mg/m² [41].

La place de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers des voies aéro-digestives supérieures a connu une croissance ces dernières années, ce développement est lié aux progrès thérapeutiques amorcés avec l'introduction des taxanes et des thérapies innovantes, même si la chirurgie et la radiothérapie restent les traitements de référence. Des travaux de recherche dans ce domaine ont cherché à obtenir le taux de réponses majeures de chimiothérapie d'induction le plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés, notamment par adjonction de taxanes. Deux essais randomisés de phase III utilisant le TPF en induction suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association au carboplatine (TAX 324) ont confirmé la supériorité du TPF [42,43] comparé au schéma PF en termes de réponse, de survie globale et d'intervalle sans progression. Ces essais rapportaient également une meilleure observance et une meilleure qualité de vie chez les patients du groupe TPF ; cependant, ces deux derniers essais n'étaient pas conçus pour évaluer spécifiquement les taux de préservation laryngée [44].

Les premiers protocoles de préservation laryngée par chimio-radiothérapie concomitante pour les cancers localement avancés [45] apparaissent par la suite, et montrent leur efficacité qui est équivalente en termes de survie à la laryngectomie totale [22].

De nouvelles cibles thérapeutiques et notamment la voie de l'EGF (epidermal growth factor) ont été mis en évidence par la connaissance des mécanismes cellulaires impliqués dans la genèse et le développement des tumeurs malignes. En ORL, cette stratégie contre le récepteur de l'EGF a été validée en association avec la radiothérapie (pour les tumeurs localement avancées inopérables) et la chimiothérapie (par platine et 5FU en cas de maladie récidivante inopérable et/ou métastatique). La molécule ayant eu l'AMM par la FDA (Food and Drug Administration) en 2006 est le cétuximab : c'est un anticorps monoclonal bloquant la partie extracellulaire du récepteur à l'EGF ; À ce jour, il existe peu d'études portant sur l'effet combiné du cétuximab et du TPF alors

que plusieurs études ont rapporté que le cétuximab combiné avec le schéma cisplatine–5FU améliore le taux de réponse tumorale des cancers des VADS par rapport au schéma cisplatine–5FU seul [46–48]. Néanmoins, les résultats préliminaires d'un essai clinique de phase I mené par Haddad et al ont montré que 3 cycles de cétuximab associé à TPF ont contribué à un taux de rémission de 100% chez les patients atteints de cancer des VADS localement avancé, sans récurrence ni métastase au recul de 8 mois [49] ; pourtant, cette étude n'a inclus qu'un cas de larynx et trois cas de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx, et a été limitée par une courte période de suivi [50].

MATERIELS

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude rétrospective d'une série de 57 patients, traités par l'équipe multidisciplinaire des services ORL–Oncologie médicale–Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès selon une stratégie de préservation laryngée sur une période de 9 ans (de Janvier 2009 à Décembre 2017).

2. Objectifs de l'étude :

- Comparer les différents types de traitements administrés dans le cadre de protocole de préservation d'organe pour traiter des tumeurs laryngées localement évolutives classées T3 et T4a selon la classification TNM.
- Evaluer les résultats thérapeutiques de ces traitements.
- Déterminer les facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la stratégie de préservation laryngée

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude, les patients traités pour un cancer du larynx localement avancé (les stades T3 et T4a selon la classification de UICC 2009) entre janvier 2009 et décembre 2017 répondant aux critères de sélection suivants :

- Les patients traités par l'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale, associant le service d'ORL, les services d'oncologie médicale et de radiothérapie et en collaboration avec le service de radiologie et le laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès.
- Les patients ayant une preuve histologique de leur cancer.
- Les patients traités selon une stratégie de préservation laryngée.
- Les patients dont la décision de préservation laryngée a été confirmée en RCP d'ORL.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude :

- Les patients jeunes de moins de 18 ans
- Les patients porteurs de double localisation ORL et les patients présentant des formes d'emblée métastatiques.
- Les dossiers non exploitables.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe) établie pour chaque patient, une base de données Excel a été constituée.

L'ensemble des dossiers sont recueillis à partir des dossiers médicaux électroniques sur le réseau hospitalier Hosix et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur Excel.

L'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie du CHU Hassan II de Fès.

RESULTATS

ET ANALYSES

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Le sexe :

L'étude a porté sur 57 malades :

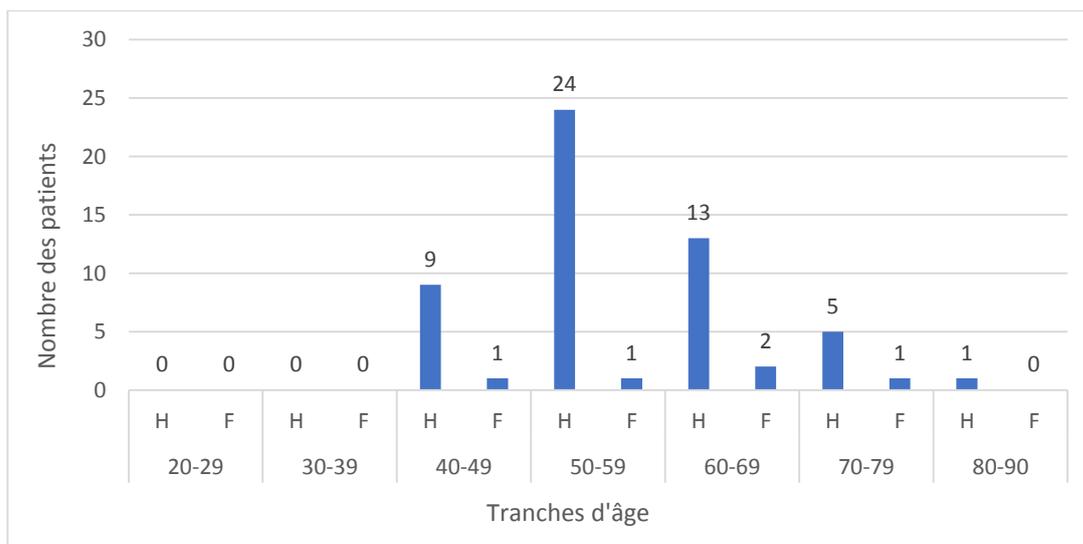
- 52 sont de sexe masculin,
- 5 sont de sexe féminin.

On note une prédominance de sexe masculin avec un sexe ratio de 10.4.

B. L'age :

La moyenne d'âge a été de 59 ans avec des extrêmes de 42 ans et de 82ans.

La tranche d'âge la plus représentative a été celle de 50-59 ans (graphique 1).



Graphique 1 : Le nombre de patients par rapport aux tranches d'âge

C. Statut marital :

Hormis 4 patients célibataires, tous les autres patients sont mariés avec un soutien familial certain.

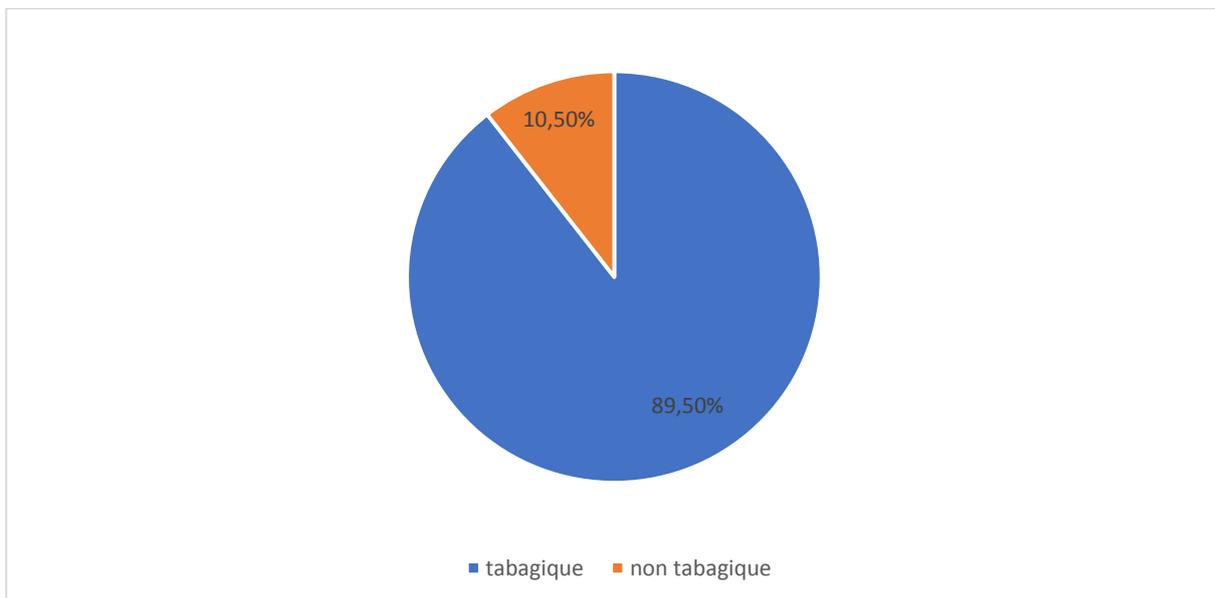
II. ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE :

A. Habitudes toxiques :

1. Tabagisme :

51 cas d'intoxication tabagique ont été retrouvés dans notre série soit 89.5% des patients (graphique 2).

Parmi ces 51 cas : 36 patients se sont sevrés (soit 70.6%) et 15 patients sont toujours tabagiques (soit 29.4% des patients).



Graphique 2 : la prévalence d'intoxication tabagique dans notre série

2. Alcoolisme :

7 patients soit 12.3% ont présenté de façon concomitante une intoxication alcoolo-tabagique.

B. Hygiène bucco-dentaire :

L'hygiène bucco-dentaire était défectueuse chez 13 patients ayant nécessité une consultation dentaire et un traitement avant la radiothérapie pour éviter l'ostéoradionécrose (soit 22.8%).

C. Niveau socio-économique :

75.4% de nos patients sont de bas niveau socio-économique (43 patients), alors que 24.6% des patients (14 patients) sont de moyen ou de bon niveau socio-économique.

D. L'exposition chimique :

La notion d'exposition aux insecticides et aux pesticides a été rapportée par un seul patient qui est agriculteur de profession.

E. Laryngites chroniques et lésions dysplasiques :

Un seul patient a présenté une laryngite chronique et cette dernière a été diagnostiquée au cours d'une laryngoscopie indirecte.

Aucun patient n'a été diagnostiqué ni suivi pour une papillomatose laryngée.

F. Irradiation cervicale :

Aucun patient n'a été exposé à une irradiation cervicale antérieure.

G. ATCD familiaux de cancer :

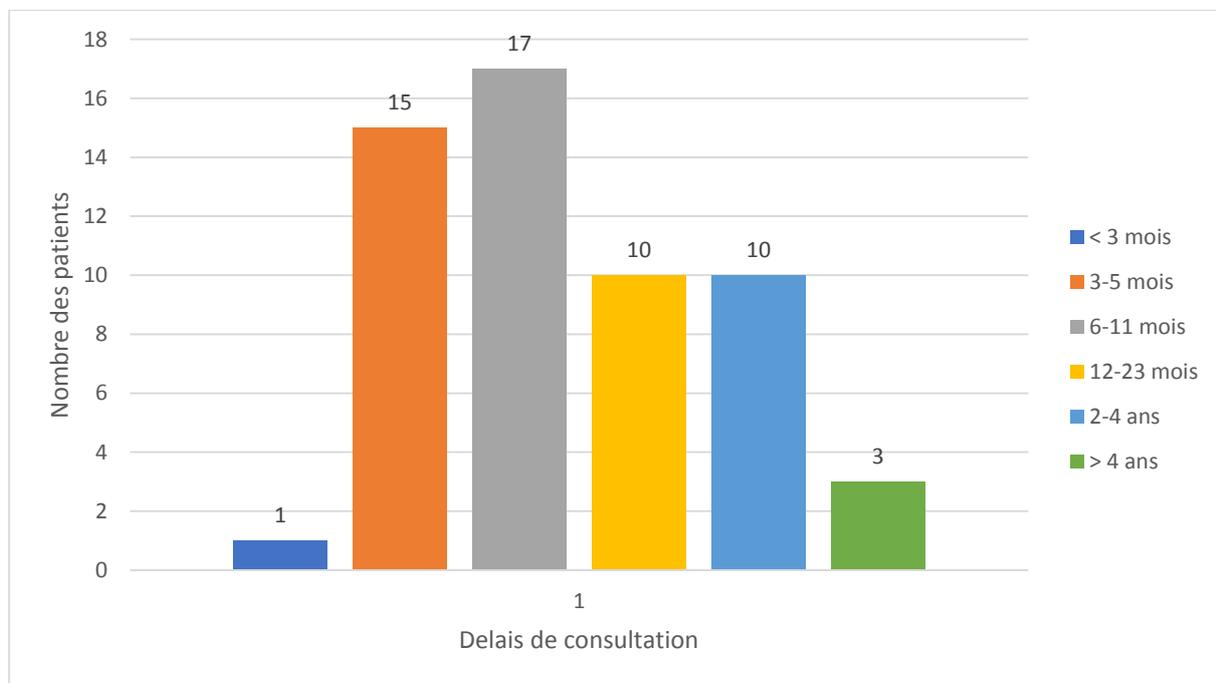
Aucun cas de cancer de larynx n'a été signalé dans les familles de nos patients.

III. DONNEES CLINIQUES

A. Délai de consultation :

C'est le délai entre le début de la symptomatologie et la date de la première Consultation. Ce délai a été évalué chez tous les patients ; Le délai moyen de consultation est de 13.8 mois avec des extrêmes allant d'une semaine à 5 ans (graphique 3).

A noter que 23.8% ont consulté après un délai de 12 mois par rapport au premier symptôme.



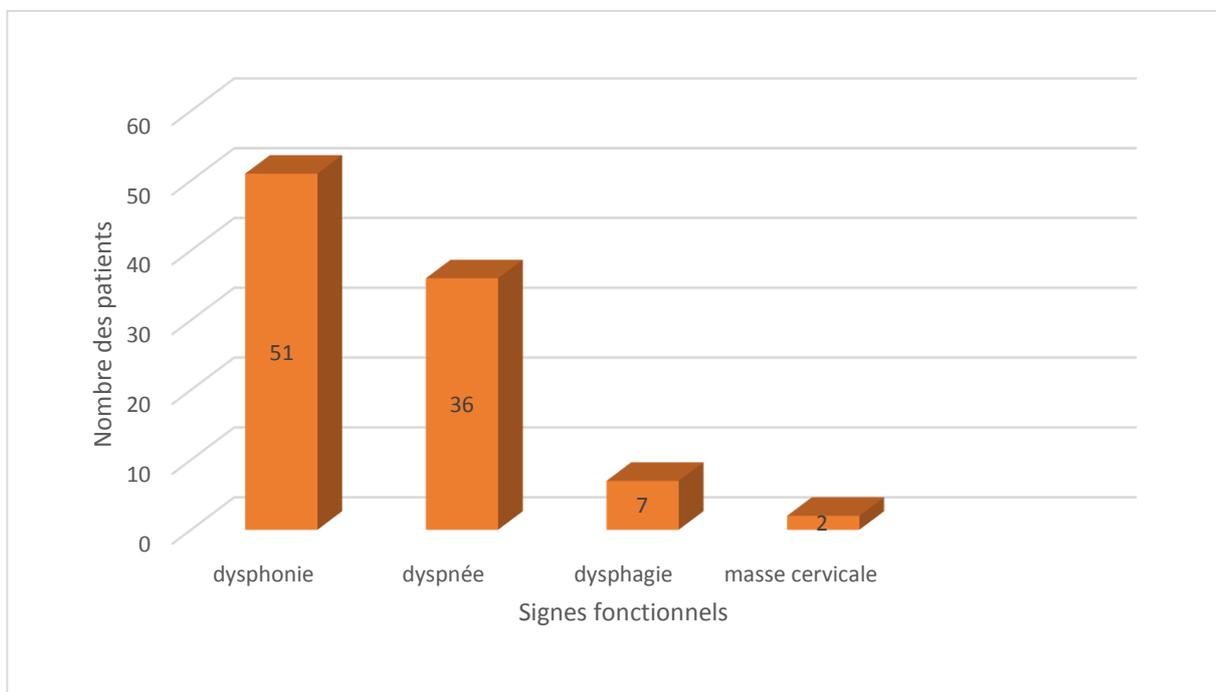
Graphique 3 : Les délais de consultation des différents patients de notre série

B. Signes fonctionnels :

La dysphonie chronique est le maître symptôme présenté par nos patients, elle a été rapportée par 51 patients (89.4%), alors qu'une dyspnée à l'effort, un symptôme assez fréquent, a été retrouvée chez 36 patients (63.1%) (graphique 4).

Autres symptômes peu fréquents ont été également rapportés :

- Une dysphagie chez 7 patients (12.3%).
- L'apparition des ADP cervicales chez 2 patients (3.5%).



Graphique 4 : La fréquence des signes fonctionnels observés chez les patients

C. Comorbidités :

Dix-huit de nos patients avaient des antécédents médicaux soit 31.6% des cas dont :

- Deux patients sont diabétiques de type deux,
- Trois patients sont hypertendus sous traitement médical,
- Quatre patients présentaient une TB pulmonaire dont trois ont été traités et déclarés guéris,
- Deux patients sont connus porteurs de cardiopathie sous traitement (ACFA et cardiopathie dilatée hypertensive),
- Un patient était suivi pour schizophrénie sous neuroleptiques.

Huit de nos patients soit 14% des cas avaient des ATCD chirurgicaux :

- Une hernie inguinale chez un seul patient.
- Un ulcère duodéal sans documents présentés par le patient chez un seul patient.
- Une cervicotomie non documentée il y a 30 ans chez un seul patient âgé de 69 ans.
- Une appendicectomie a été réalisé chez un seul patient.
- Une fracture du radius traitée par ostéosynthèse par plaque chez un seul patient.
- Une thyroïdectomie totale réalisée pour un GMHN chez un patient.
- Un traumatisme crânien opéré sans documents présentés par le patient chez un seul patient.
- Un carcinome spino-cellulaire temporal droit pour lequel le patient a bénéficié d'une exérèse complète sans autre traitement adjuvant chez un seul patient.

D. Examen clinique :

1. Examen cervical :

C'est un temps essentiel dans le diagnostic clinique d'un cancer laryngé, on recherche la présence des ADP par la palpation des aires ganglionnaires cervicales (figure 8) chez tous nos patients, elle doit être méthodique et bilatérale, elle permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous-jacente.

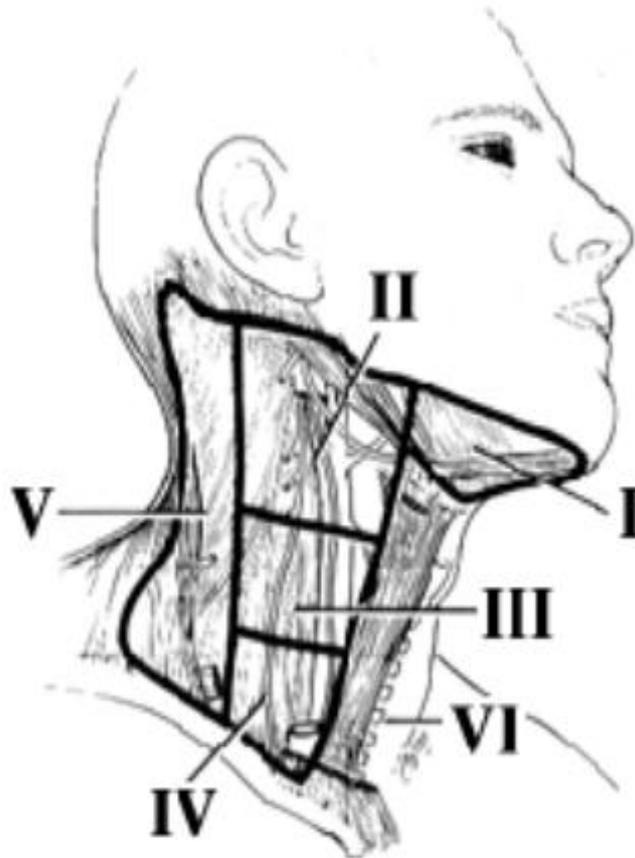


Figure 8 : Une représentation des aires ganglionnaires cervicales [3]

I : groupe sous-mentonnier et sous-mandibulaire ; II : groupe jugulaire supérieur ;
III : groupe jugulaire moyen ; IV : groupe jugulaire inférieur ; V : triangle postérieur ;
VI : compartiment antérieur

On a noté la présence d'ADP cervicales chez huit patients (soit 14%) :

- Trois Patients ont présenté des ADP bilatérales dans les aires ganglionnaires III et IV dont l'axe de la plus grande est de 2 cm (N1).
- Deux patients ont présenté des ADP homolatérales dans les aires III et IV dont l'axe de la plus grande est d'environ 3.5 cm (N2b), Un patient a présenté une ADP palpable dans l'aire ganglionnaire IIB controlatérale à la localisation tumorale d'un axe de 4cm (N2c) et enfin, un autre patient a présenté une ADP dans l'aire ganglionnaire IB controlatérale au siège tumoral dont son grand axe mesure 4cm (N2c).
- Un patient a présenté des ADP dans les aires IIB et III homolatérales au siège de la tumeur dont la plus grande a un axe d'environ 7cm (N3).
- L'examen cervical nous permet également de rechercher une masse cervicale inhabituelle et de caractériser cette masse (taille, siège, fixation par rapport aux plans superficiel et profond, sensibilité, présence des signes inflammatoires en regard).
- Dans notre série, deux patients ont consulté pour l'apparition d'une masse cervicale antérieure dont :
 - 1 patient a présenté une masse fixe aux 2 plans, non douloureuse.
 - 1 seul patient a présenté une masse fixe par rapport au plan profond, douloureuse et fistulisée à la peau avec présence des signes inflammatoires en regard.

2. Le reste de l'examen ORL :

A l'exception d'un seul patient qui a présenté une hypertrophie amygdalienne à l'examen clinique ; l'examen otologique, rhinologique et de la cavité buccale de tous les autres patients ont été normaux.

3. Laryngoscopie indirecte :

Cet examen est systématique, la LI par nasofibroscopie (figure 9) a été réalisée chez tous nos patients et elle a permis de mettre en évidence un processus endolaryngé (figure 10).



Figure 9 : Image d'un nasofibroscope [51]

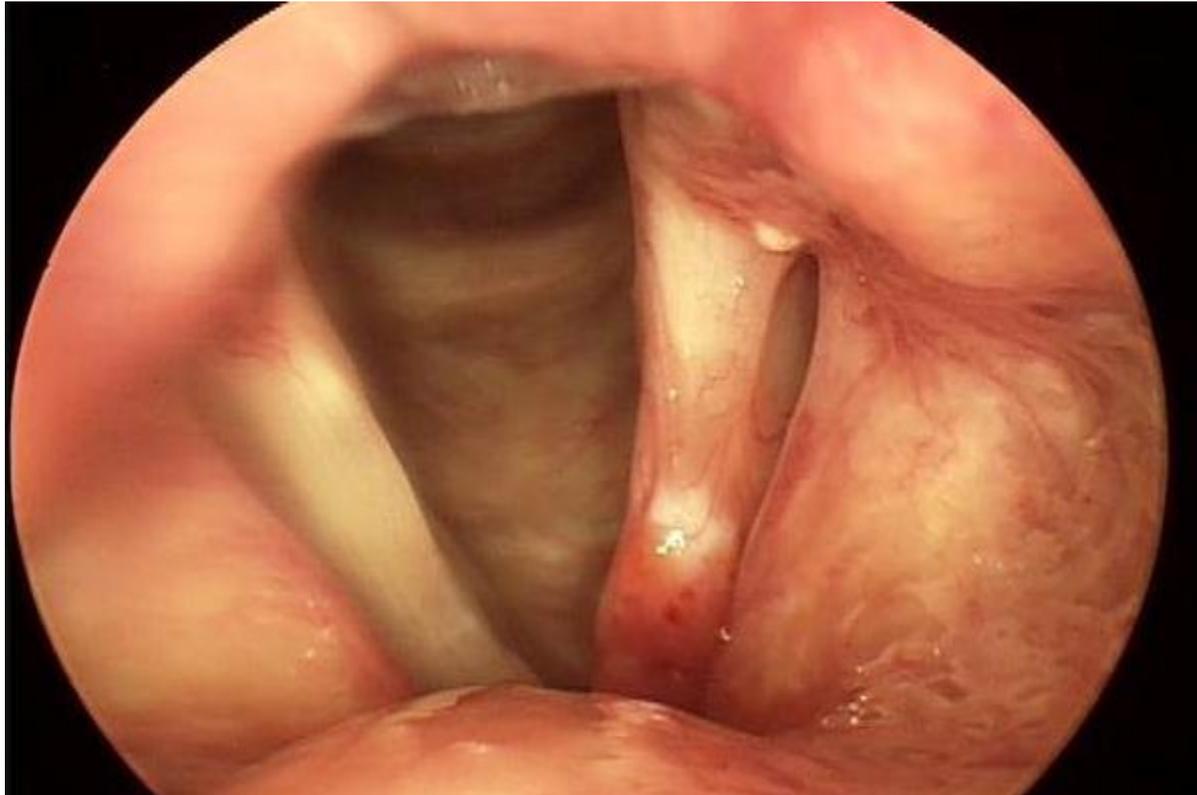


Figure 10 : Processus tumoral limité du tiers antérieur de la corde vocale gauche visualisé à la nasofibroskopie

E. Bilan d'extension :

1. Bilan d'extension loco-régional :

a. La panendoscopie :

La panendoscopie est une exploration endoscopique de la muqueuse de l'ensemble des voies aérienne et digestive supérieures. Elle comprend un examen de la cavité buccale, une pharyngo-laryngoscopie directe, une trachéoscopie, une bronchoscopie, une œsophagoscopie, ainsi qu'une palpation du cou sous anesthésie générale [52]. Ses objectifs sont de préciser l'extension loco-régionale de la tumeur, de faire des biopsies et d'examiner l'ensemble de la muqueuse des VADS à la recherche d'une autre localisation synchrone [3] puisque la muqueuse de la voie aérienne (larynx, trachée, bronches) et de la voie digestive supérieure (bouche, pharynx, œsophage) est exposée de façon unitaire aux carcinogènes extrinsèques (tabac, alcool).[52]

Tous les patients (57 cas) ont bénéficié d'une panendoscopie sous anesthésie générale.

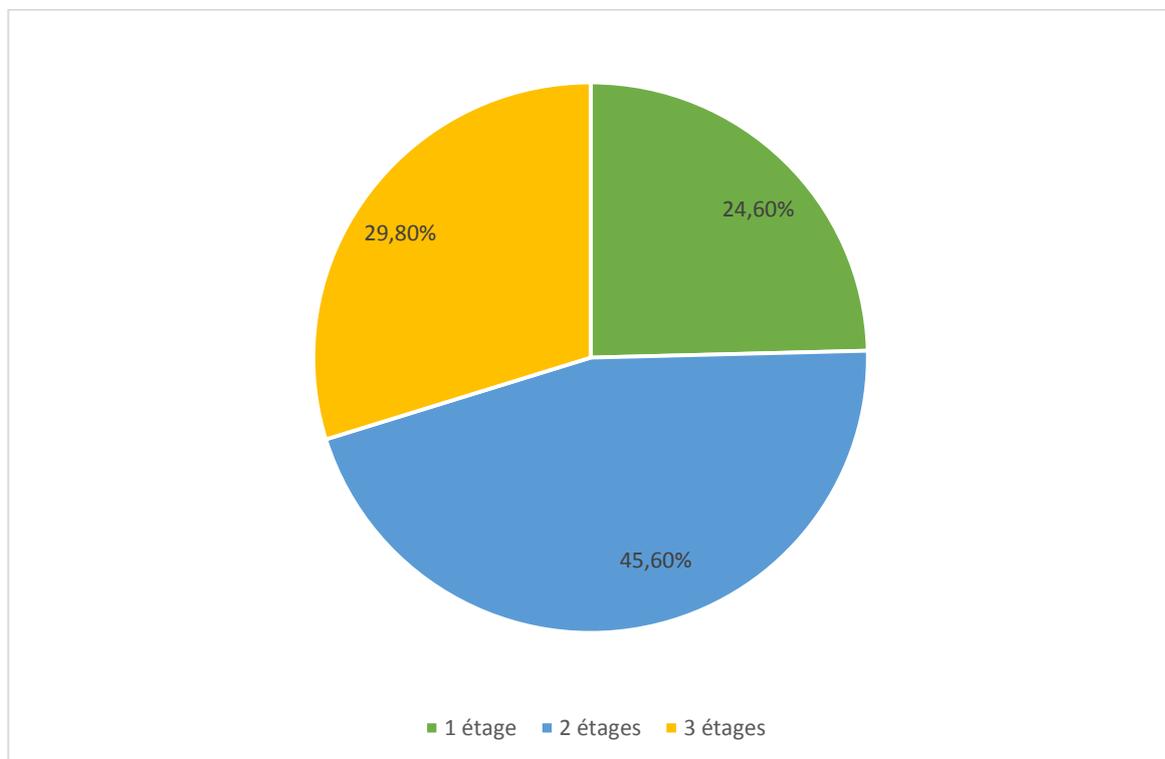
La LD permet d'apprécier l'aspect macroscopique de la tumeur, le siège tumoral, son extension locale, et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

Ainsi :

- La forme bourgeonnante était de loin la plus fréquente (figure 11), rencontrée chez 28 patients.
- La forme ulcéro-bourgeonnante (figure 12) est rencontrée chez 26 patients.
- La forme ulcérée est retrouvée chez 3 patients.

En ce qui concerne le siège de la tumeur laryngée, les résultats sont notés ci-dessous (Graphique 5) :

- 17 patients ont présenté une atteinte des 3 étages (soit 29.8%)
- L'atteinte glotto-susglottique a été observée chez 22 patients (soit 38.6%)
- L'atteinte glotto-sousglottique a été observée chez 4 patients (soit 7%)
- L'atteinte de l'étage sus-glottique seul a été observée chez 8 patients (14%), alors que l'atteinte de l'étage glottique seul a été notée chez 6 patients (10.6%).



Graphique 5 : les étages laryngés atteints chez les patients

La pharyngoscopie, la bronchoscopie et l'oesophagoscopie ne montrent pas de tumeurs synchrones.

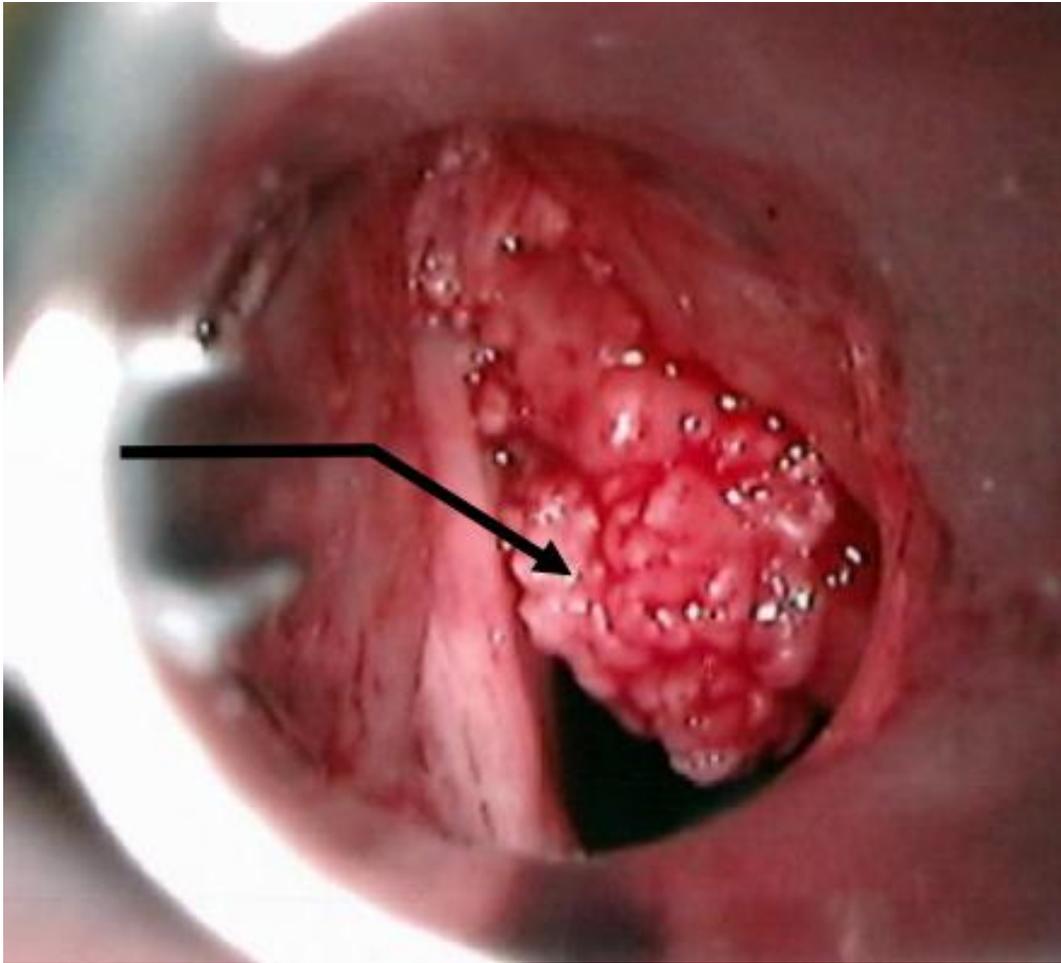


Figure 11 : Vue endoscopique montrant un processus bourgeonnant de l'étage glottique

(Service ORL – CHU Hassan II – Fès)

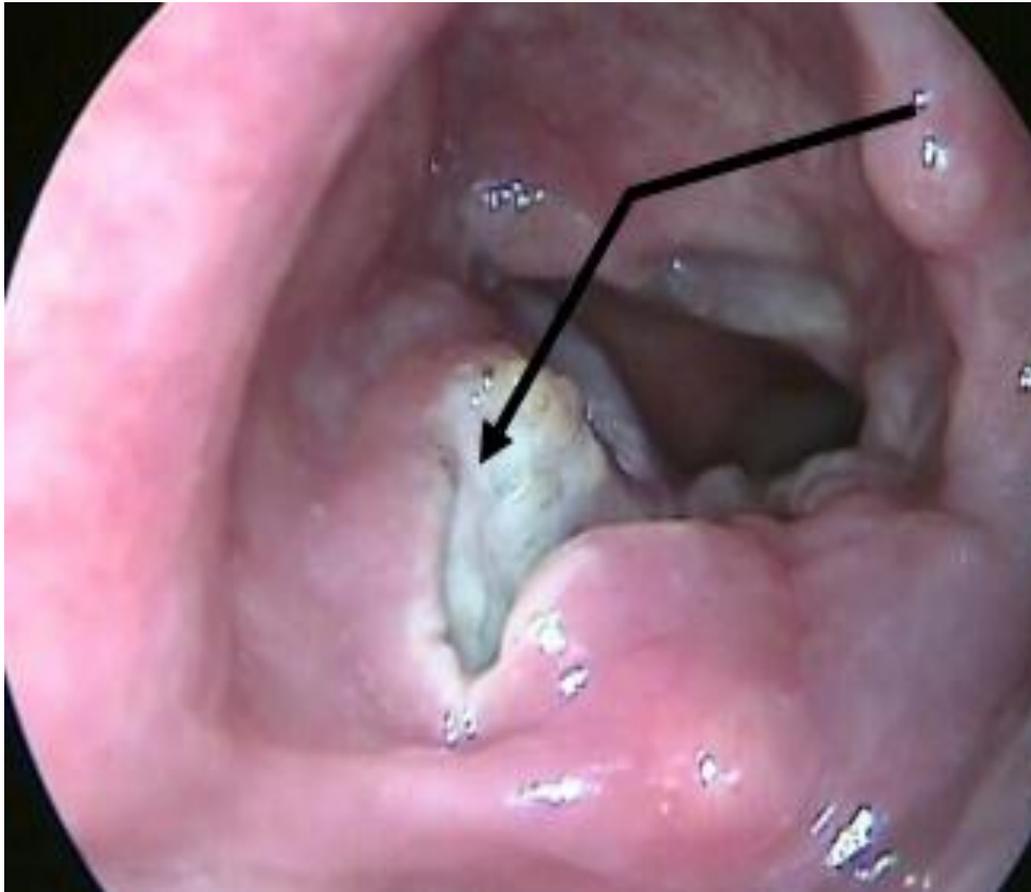


Figure 12 : Vue endoscopique montrant un processus ulcéro-bourgeonnant de l'étage sus-glottique
(Service ORL - CHU Hassan II - Fès)

b. Tomodensitométrie cervico-thoracique :

Sans et avec injection du produit de contraste est l'examen demandé en première intention, elle a été réalisée chez tous nos malades et elle a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur en association avec les données de la laryngoscopie directe, et de rechercher des métastases ganglionnaires cervicales et thoraciques.

Ainsi, tous nos patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie cervico-thoracique :

- Douze malades ont présenté une atteinte d'un seul étage (étage glottique ou susglottique) soit 21%.
- Dix-neuf malades ont présenté une atteinte de l'étage glotto- susglottique (figure 13) soit 33.4%.
- Quatre malades ont présenté une atteinte de l'étage glotto- sousglottique (figure 14) soit 7%
- Vingt-deux malades ont présenté, en plus de l'atteinte glotto-susglottique, un envahissement du larynx sous-glottique soit 38.6%.
- L'atteinte de l'espace para-laryngé (figure 15) a été notée chez vingt-sept patients soit 47.3%.
- Vingt et un patients ont présenté un envahissement du squelette laryngé (cartilage thyroïde ou cricoïde) soit 36.8%.
- L'envahissement de la base de langue a été suspecté chez un seul patient à la TDM chez qui une IRM a été réalisée par la suite pour confirmer ou infirmer ce diagnostic, celle-ci est revenue négative.
- On a noté la présence des métastases ganglionnaires cervicales (jugulo-carotidiennes ou sous-mandibulaires ou les 2 à la fois) chez vingt-huit malades (soit 49.1%).

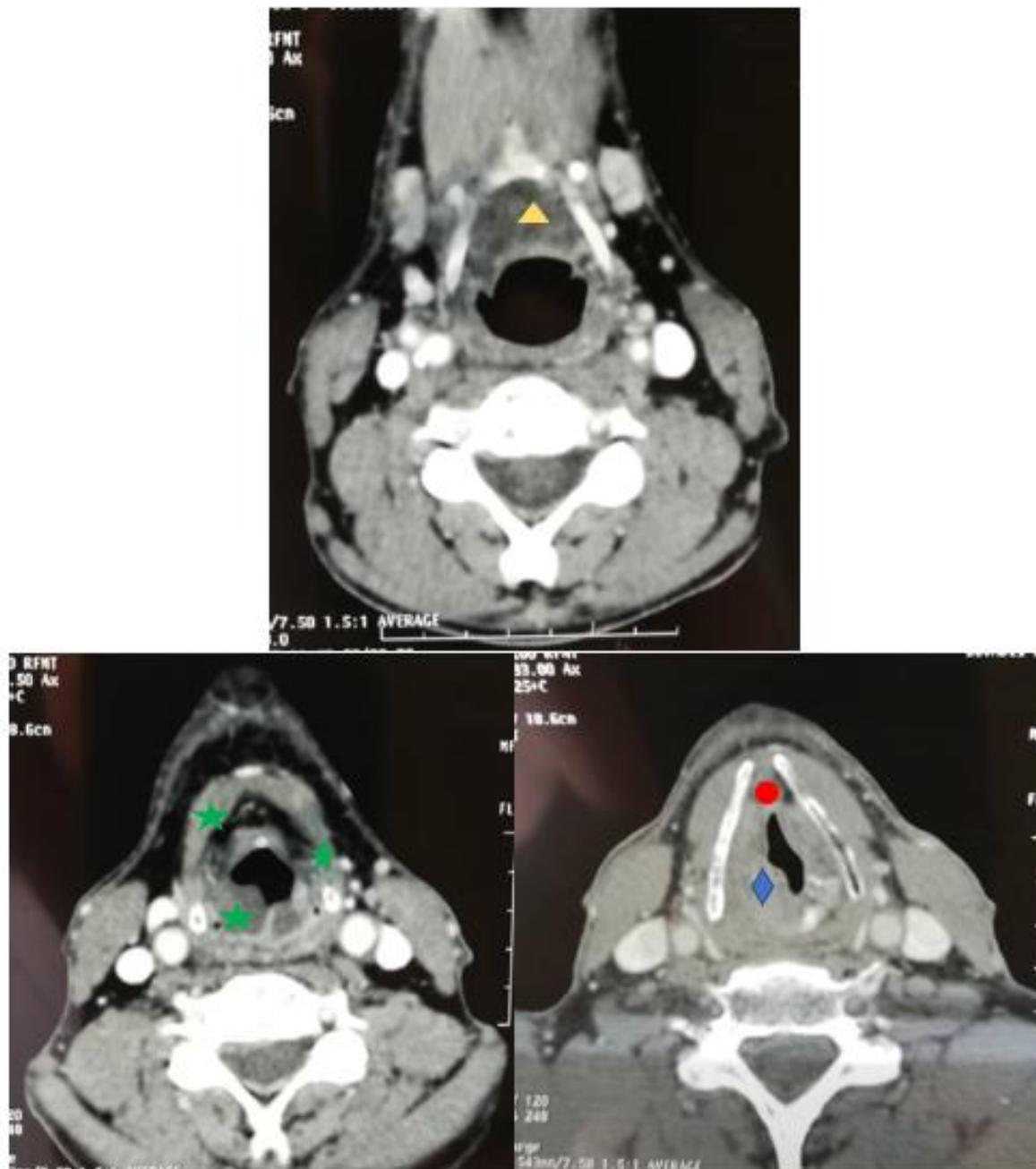


Figure 13 : Une TDM cervicale en coupe axiale avec injection montrant un processus tumoral de :

- ★ : l'étage sus-glottique ;
- ◆ : l'étage glottique ;
- : la commissure antérieure ;
- ▲ : la loge HTE

(Service ORL - CHU Hassan II - Fès)



Figure 14 : Une TDM cervicale en coupe axiale injectée montrant un processus tumoral de :

➡ : l'étage glottique ;

◆ : l'étage sous glottique ;

★ : la loge HTE ;

⇐ : une lyse partielle du cartilage thyroïde

(Service ORL – CHU Hassan II – Fès)

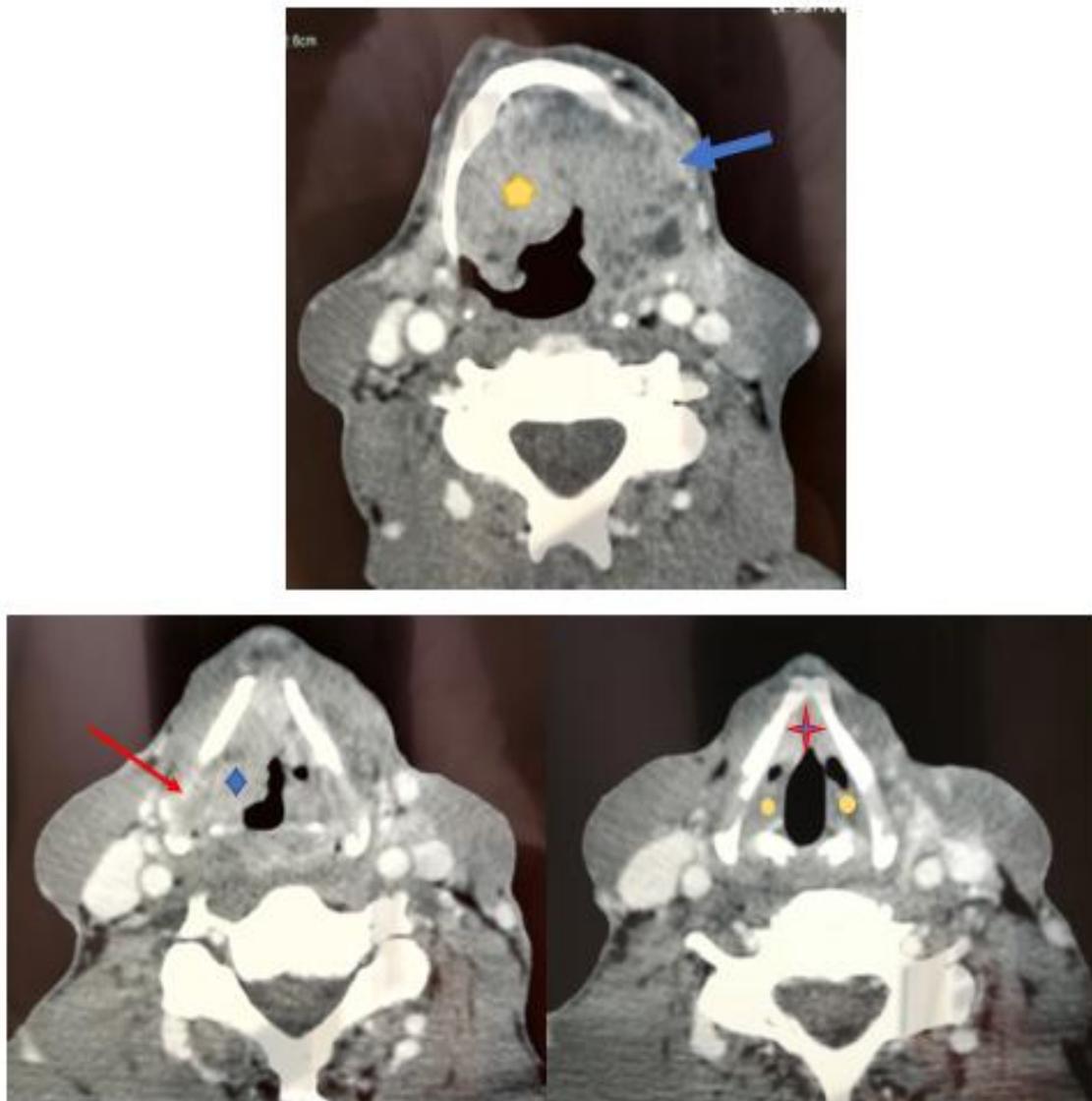


Figure 15 : Une TDM cervicale en coupe axiale avec injection montrant une tumeur envahissante de :

- ◆ : les cordes vocales ;
- ★ : la commissure antérieure ;
- ◇ : la loge HTE ;
- : l'espace para-laryngé gauche et droit ;
- : lyse du cartilage thyroïde ;
- ↘ : lyse de l'os hyoïde

(Service ORL – CHU Hassan II – Fès)

c. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est plus performante que la TDM pour évaluer l'envahissement de la base de langue, et du plancher buccal.

Elle a été demandée pour un seul patient pour une suspicion d'envahissement de la base de la langue, revenant négative.

2. Bilan d'extension générale :

a. Examen clinique général :

Il est systématiquement réalisé à la recherche des métastases à distance.

Aucun des patients n'a présenté des signes de métastases, notamment pas d'hépatomégalie nodulaire ni d'ascite, pas de douleurs osseuses.

Aucun des patients n'a présenté des ADP à distance (ganglion de Troisier, ADP inguinales...).

b. Radiographie du thorax :

Une radiographie thoracique a été demandée chez trente-deux de nos patients.

Aucune lésion pulmonaire suspecte n'a été décelée.

Deux patients ont présenté des images radiologiques évocatrices d'une pneumopathie chronique en rapport avec l'intoxication tabagique, ils ont été traités médicalement.

c. Echographie abdominale :

L'échographie a été pratiquée chez trente-sept patients, et n'a révélé aucune lésion suspecte.

Le reste des patients ont bénéficié d'une TDM TAP d'emblée.

d. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez la quasi-totalité de nos patients.

Aucun des patients n'a présenté des lésions suspectes aux étages thoracique, abdominal et pelvien.

IV. L'HISTOLOGIE ET CLASSIFICATION

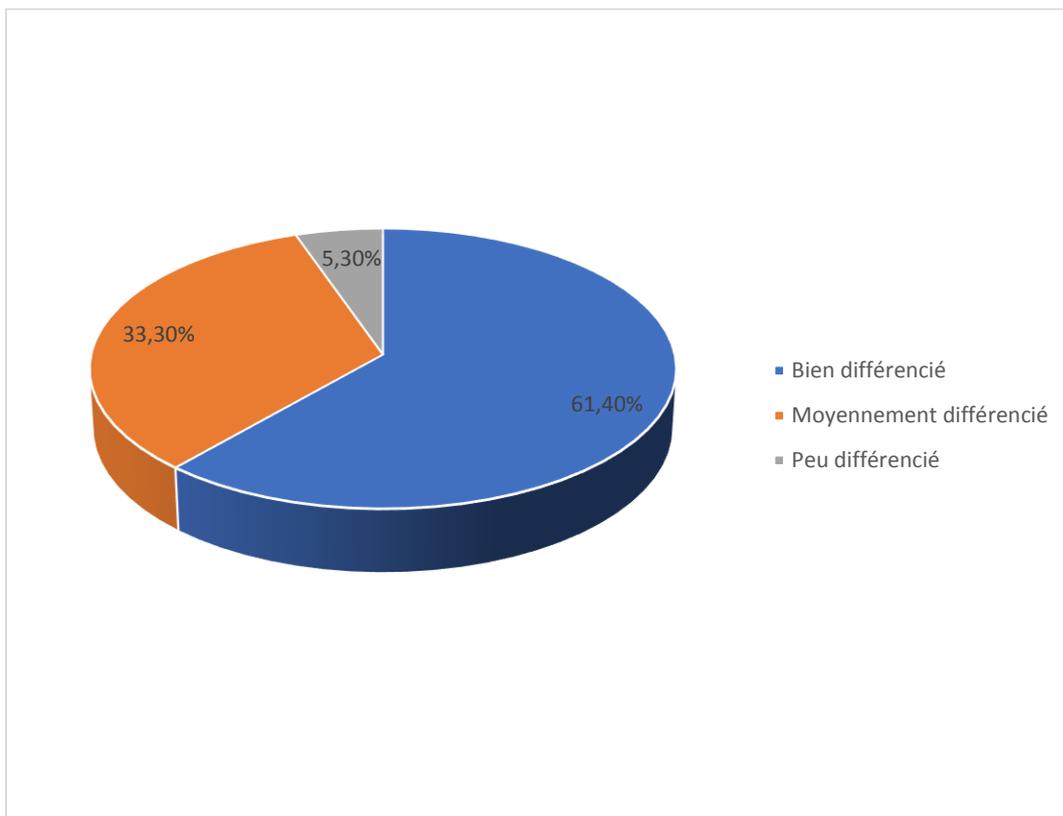
A. Anatomopathologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite chez tous les patients grâce aux biopsies faites au cours de la laryngoscopie directe.

Il s'agit dans tous les cas d'un carcinome épidermoïde (CE).

Le degré de la différenciation a été rapporté chez tous les malades : 61.4% des tumeurs sont bien différenciées, 33.3% sont moyennement différenciées et 5.3% sont peu différenciées (graphique 6).

On a également noté que 94.7% des carcinomes épidermoïdes étaient matures alors que 5.3% étaient peu matures.



Graphique 6 : Le degré de différenciation sur le plan histopathologique des tumeurs laryngées de nos patients

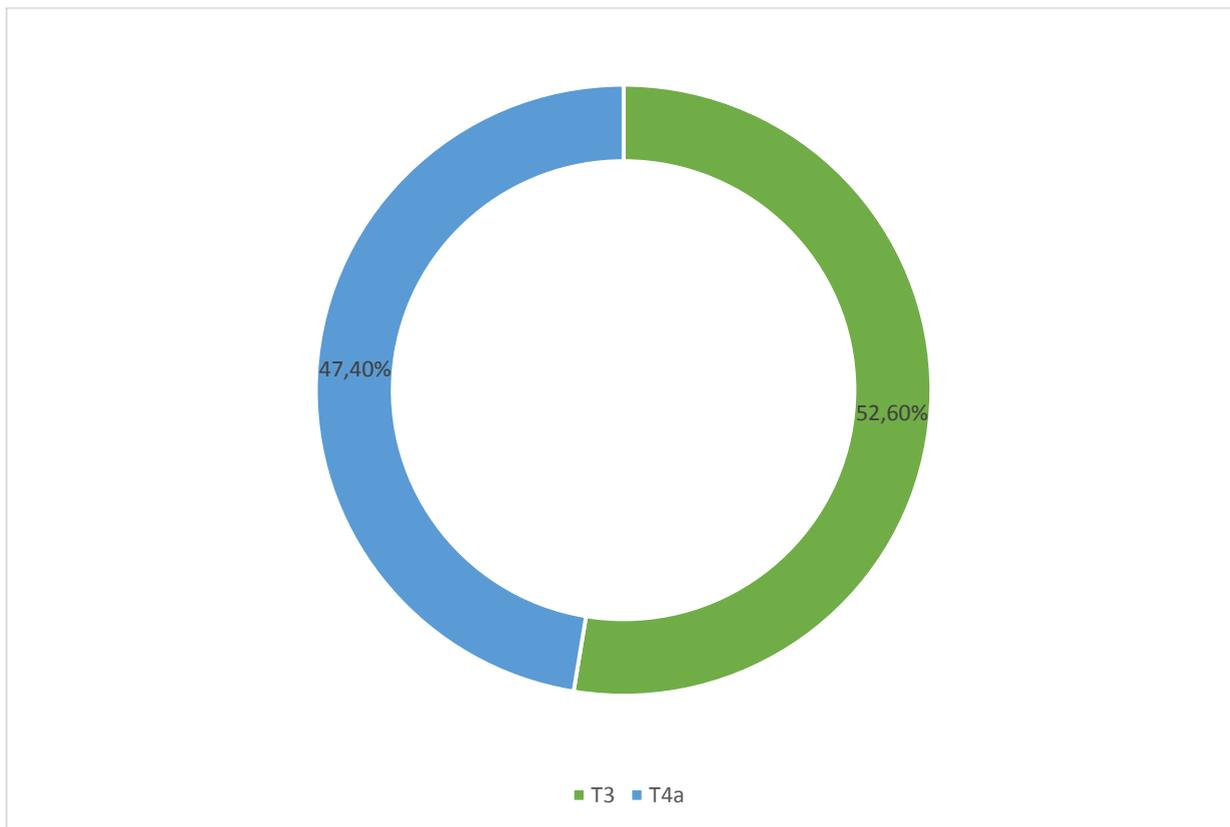
B. Classification :

Grâce à l'exploration endoscopique et à l'imagerie, on a pu classer les tumeurs selon la classification TNM pour le larynx, les résultats sont comme suit :

1. Stade T :

Dans notre série, 52.6% des patients présentaient des tumeurs de stade T3, et 47.4% des malades présentaient des tumeurs de stade T4a (graphique 7).

Une tentative de préservation laryngée a été faite pour les patients de notre série, porteurs des tumeurs laryngées classées T4a à cause de la contre-indication de la chirurgie (laryngectomie totale avec curage ganglionnaire) pour certains d'entre eux et le refus de celle-ci par les autres.

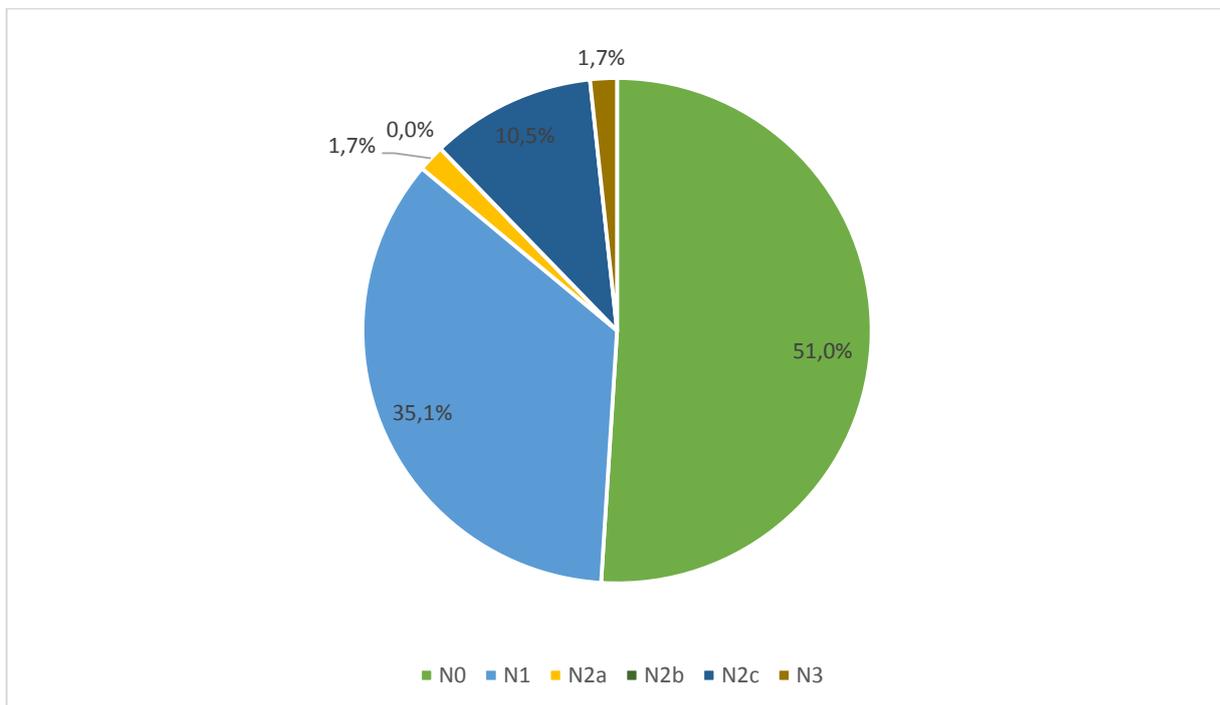


Graphique 7 : La fréquence des stades T3 et T4a

2. Stade N :

Concernant l'extension ganglionnaire, nous avons noté :

- L'absence d'atteinte ganglionnaire (N0) dans 51% des cas (graphique 8), une atteinte ganglionnaire homolatérale unique de diamètre inférieur ou égal à 3cm (N1) dans 35.1%.
- 1.7% des patients ont présenté une atteinte ganglionnaire unique homolatérale de diamètre supérieur à 3cm et inférieur ou égal à 6 cm (N2a)
- Aucun patient n'a présenté une atteinte ganglionnaire homolatérale multiple de diamètre entre 3 et 6 cm (N2b).
- L'atteinte des ganglions controlatéraux ou bilatéraux de diamètre inférieur ou égal à 6 cm était présente chez 10.5% (N2c).
- 1.7% des patients ont présenté une métastase d'un ganglion lymphatique de diamètre supérieur à 6 cm (N3).



Graphique 8 : La fréquence des différents stades N chez les patients

3. Stade M :

Aucun patient n'a présenté une métastase viscérale à distance du larynx (critère d'exclusion).

V. TRAITEMENT

Après avoir confirmé le diagnostic, une réunion pluridisciplinaire se tient entre les chirurgiens ORL, radiothérapeutes, oncologues, radiologues, et anatomo-pathologistes pour prendre une décision sur la prise en charge thérapeutique des patients ; De ce fait, la chimiothérapie a été décidée chez 54 patients :

- En induction dans 8 cas
- En concomitant dans 24 cas
- En induction suivie d'une RCC dans 22 cas

Les trois patients restants ont bénéficié d'une radiothérapie exclusive, à cause de leur âge avancé ou de leur terrain qui ne tolèrera pas les cures de chimiothérapie.

A. La chimiothérapie d'induction :

Elle était faite en induction dans 8 cas (5 patients avec une tumeur T3 et 3 patients porteurs d'une tumeur T4a), il est à noter que les patients porteurs de tumeurs T4a de notre série présentent une érosion de la table interne du cartilage thyroïde sans extension extra-laryngée, ce qui leur permet de bénéficier du protocole de préservation laryngée.

Le protocole de chimiothérapie qui a été le plus utilisé dans 4 cas est le TPF.

Les autres protocoles retrouvés dans notre série étaient :

- Cisplatine-5FU (chez 2 cas)
- Carboplatine-paclitaxel (chez 1 cas)
- Carboplatine -5fluorouracile (chez 1 cas)

Nos patients ont reçu en moyenne 2.3 cures avec des extrêmes de 1 à 3 cures (une seule dose a été administrée en raison du décès d'un des patients au cours de la chimiothérapie d'induction).

Ces drogues sont administrées toutes les 3 semaines (tableau 1).

Tableau 1 : les drogues administrées au cours de la chimiothérapie d'induction aux patients

Drogues administrées	Posologie	Durée de traitement
Cisplatine	75 mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
5 Fluoro-uracile	325 mg/m ² (à cause de la mauvaise tolérance) – 1000mg/m ²	De J1 à J5 toutes les 3 semaines
Docétaxel	75mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
Carboplatine	En fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe (formule de Calvert)	A J1 toutes les 3 semaines
Paclitaxel	45mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines

Il convient de noter que le 5FU a été administré à la dose de 325mg/m² à un seul patient à cause de sa mauvaise tolérance.

Des effets indésirables ont été observés au cours de la chimiothérapie d'induction (tableau 2), ils étaient d'ordre digestif (37.5%), cutanéomuqueux (25%) et hématologique (12.5%) alors que 37.5% des patients n'ont présenté aucun effet secondaire.

Tableau 2 : Les effets secondaires observés au cours de la chimiothérapie d'induction

Effets secondaires	Nombre de patients
Nausées/vomissements	3
Neutropénie fébrile	1
Mucite	2
Dyspnée	1
Surinfection	1

La prise en charge des patients présentant ces effets secondaires a été basée sur :

- Un traitement symptomatique à base de bain de bouche et de corticothérapie pour la mucite, des antiémétiques et conseils d'hydratation pour les vomissements
- Une antibiothérapie curative pour la surinfection
- L'arrêt de docétaxel dans le protocole TPF et se contenter de PF à cause de l'apparition d'une dyspnée secondaire à un épanchement pleural causé par le docétaxel
- L'interruption du traitement et l'hospitalisation en réanimation pour la neutropénie fébrile qui s'est aggravée par un choc septique.
- Une surveillance régulière des patients

Il faut garder à l'esprit que le protocole TPF peut être responsable d'une toxicité hématologique parfois sévère d'où l'intérêt de l'administration des facteurs de croissance.

Au total, 6 patients ont reçu toutes leurs cures de chimiothérapie d'induction et ont donc terminé la phase initiale du traitement de préservation laryngée contrairement à 2 patients dont l'un d'entre eux est décédé après une seule cure et le deuxième a été hospitalisé en service de réanimation après la survenue d'une neutropénie fébrile aggravée par un choc septique puis fut perdu de vue et il n'a reçu en conséquence qu'une seule cure de chimiothérapie à base de TPF.

Afin de décider l'étape suivante du traitement (radiothérapie ou chirurgie de rattrapage) une TDM avec LD de contrôle a été réalisée pour distinguer les patients bons répondeurs (réduction de la taille tumorale de $\geq 50\%$) à la chimiothérapie, les résultats étaient comme ceux-ci (tableau 3) :

**Tableau 3 : Les réponses tumorales observées à la fin de la chimiothérapie
d'induction**

Patients	Stade T	Résultats de contrôle
1	T4a	Réduction de la tumeur de > 50 %
2	T3	Réduction de la tumeur de > 50%
3	T3	Réduction de la tumeur de > 50%
4	T3	Réduction de la tumeur de > 50%
5	T4a	Réduction de < 50% du volume tumoral
6	T4a	Stabilité du volume tumoral

Les patients bons répondeurs à la chimiothérapie ont reçu une radiothérapie exclusive externe en utilisant des photons, une dose de 70Gy a été administrée en 35 fractions avec une fraction de 2 Gy par jour et un rythme de 5 fractions par semaine, alors que les mauvais répondeurs ont été opérés de laryngectomie totale avec un curage ganglionnaire bilatéral suivi d'une radiothérapie.

A la fin de la radiothérapie, une surveillance clinique est établie à 1 mois, 2 mois et le bilan de contrôle (TDM et LD) n'est fait que 3 mois après la fin de la radiothérapie, les résultats sont représentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Les réponses tumorales observées à la fin de la radiothérapie

Patients	Stade T initial	Contrôle après CT	Contrôle après RT	Classification TNM
1	T4a	Réduction de la tumeur de > 50 %	Disparition de la tumeur	-
2	T3	Réduction de la tumeur de > 50 %	Disparition de la tumeur	-
3	T3	Réduction de la tumeur de > 50 %	Disparition de la tumeur	-
4	T3	Réduction de la tumeur de > 50 %	Diminution de la taille tumorale	T2N1M0

Après la réalisation du bilan de contrôle, le patient chez qui on a constaté une diminution du volume tumoral a bénéficié d'une chirurgie de rattrapage (une laryngectomie totale associée à un curage ganglionnaire bilatéral).

La surveillance des patients s'espace après la réalisation du bilan de contrôle tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis de façon annuelle.

Après un suivi moyen de 55 mois (50% des patients ont présenté une réponse complète au traitement), 33.3% des patients n'ont pas présenté de récurrences tumorales, tandis que 16.7% ont présenté des récurrences tumorales locales (tableau 5).

Tableau 5 : Evolution de la maladie laryngée au cours du suivi

Patients	Stade T initial	Résultats du bilan de contrôle	Suivi post-thérapeutique et CAT	Recul
1	T4a	Disparition de la tumeur	Absence de la tumeur	62 mois
2	T3	Disparition de la tumeur	Absence de la tumeur	50 mois
3	T3	Disparition de la tumeur	Récidive tumorale locale → LT + curage ganglionnaire bilatéral	27 mois
4	T3	Diminution de la taille tumorale classée T2N1M0	Laryngectomie totale + curage ganglionnaire bilatéral	-
5	T4a	Réduction tumorale après CT < 50%	LT + curage ganglionnaire bilatéral + radiothérapie post-opératoire	-
6	T4a	Stabilité du volume tumoral après CT	LT + curage ganglionnaire bilatéral + radiothérapie post-opératoire	-

B. La radio-chimiothérapie concomitante :

Elle consiste en l'administration des cures de chimiothérapie au cours d'une radiothérapie classique ou hyperfractionnée.

Le but de la chimiothérapie concomitante est avant tout un but local, il s'agit de potentialiser les effets de la radiothérapie dans le champ d'irradiation.

Plusieurs mécanismes d'interaction entre les produits tels que le cisplatine, le 5FU et la radiothérapie ont été identifiés à condition d'une administration concomitante ou chronologiquement très proche des deux agents.

La chimiothérapie concomitante a été réalisée chez 24 cas (13 patients de stade T3 et 11 patients de stade T4a), à base de cisplatine chez 23 cas et de carboplatine chez un seul cas, ils sont administrés de façon hebdomadaire avec une moyenne de 5.7 cures et des extrêmes allant de 4 à 7 cures (tableau 6).

Tableau 6 : Les drogues administrées au cours de la RCC aux patients

Drogues administrées	Posologie	Durée
Cisplatine	30mg/m ²	A J1 chaque semaine jusqu'à fin de la radiothérapie
Carboplatine	En fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe (formule de Calvert)	A J1 chaque semaine jusqu'à fin de la radiothérapie

Tous les patients ont reçu une radiothérapie de type externe en utilisant des photons, ils ont été irradiés par 70 Gy en 35 fractions avec une fraction de 2 Gy par jour et 5 fractions par semaine.

Des effets indésirables ont été observés au cours du traitement (tableau 5), ils étaient principalement d'ordre cutanéomuqueux (41.6%), ainsi que digestif (33.3%) et hématologique (12.5%), tandis que 23.3% n'ont présenté aucun effet secondaire (tableau 7).

Tableau 7 : Les effets secondaires observés au cours de RCC

Tolérance au traitement et effets indésirables	Nombre de patients
Mucite	7
Radiodermite	3
Dysphagie	3
Vomissements	2
Asthénie	2
Anorexie	1
Neutropénie	1
Thrombopénie	1
Anémie	1
Hyposialie	2
Surinfection	2
Voix rauque	1

La prise en charge des patients présentant ces effets indésirables a compris :

- Un traitement symptomatique pour les vomissements, la mucite, l'anorexie, l'hyposialie (salive artificielle), l'asthénie (repos et fortifiants)
- Des conseils de lavage et une protection solaire pour la radiodermite
- Une transfusion pour l'anémie
- Une surveillance clinique et biologique avec report de cure pour le cas de neutropénie apyrétique de grade 1
- Une surveillance clinique et biologique avec report de cure pour le cas de thrombopénie de grade 2
- Une antibiothérapie curative pour la surinfection
- Une jéjunostomie d'alimentation pour la dysphagie qui était progressive.
- Une surveillance régulière des patients

Parmi ces 24 patients traités par RCC, 21 patients ont fini leur traitement et ils ont été tous contrôlés à l'exception de 3 patients :

- Un seul patient est décédé au cours du traitement et n'a reçu en conséquence que 16 Gy (stade T4a)
- 2 autres ont été perdus de vue avant de terminer leur traitement (stade T3 et T4a).

Après la réalisation d'un bilan de contrôle pour les 21 patients, les résultats étaient comme ceci (tableau 8) :

- Disparition du processus tumoral chez 52.4% des patients (33.3% de stade T3 et 19.1% de stade T4a)
- Une diminution du volume tumoral chez 24% des patients (9.5% de stade T3 et 14.5% de stade T4a)
- Une stabilisation du volume de la tumeur chez 14.2% des patients dont 4.7% avaient un stade T3 et 9.5% avaient un stade T4a.
- Une progression de la tumeur chez 9.4% des patients (stade T3)

Tableau 8 : Les résultats thérapeutiques à la fin de RCC

Résultats au bilan de contrôle	Pourcentage des patients de tous les stades confondus	Pourcentage des patients avec stade T3	Pourcentage des patients avec stade T4a
Disparition de la tumeur	52.4%	33.3%	19.1%
Diminution du volume tumoral	24%	9.5%	14.5%
Stabilité de la taille de la tumeur	14.2%	4.7%	9.5%
Progression de la tumeur	9.4%	9.4%	-

Les patients chez qui on a noté une diminution du volume tumoral ont été opérés de laryngectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral.

Les patients opérables chez qui on a observé une stabilisation ou une progression du volume tumoral mais qui restent des tumeurs résécables ont été opérés de laryngectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral, tandis que les patients inopérables ou porteurs de tumeurs non résécables ont reçu une seconde ligne de chimiothérapie.

Après un suivi moyen de 55 mois pour les patients de stade T3 (53.8% des patients de stade T3 ont présenté une réponse complète au traitement), 30.8% des patients n'ont présenté aucune récurrence tumorale, 15.4% ont présenté une récurrence tumorale locale, 7.6% ont présenté une récurrence locale avec des métastases à distance (tableau 9). Au cours du suivi des patients de stade T4a (36.4% des patients de stade T4a ont présenté une réponse complète à la RCC), aucune récurrence tumorale n'a été observée chez 18.2% des cas, et une récurrence locale avec des métastases à distance ont été notés chez 18.2% des patients (tableau 10).

Tableau 9 : Evolution de la maladie laryngée chez les patients avec stade T3 initial

Nombre de patients de stade T3	Réponse à la fin de RCC	Suivi post-thérapeutique et CAT	Recul en mois
1	Absence de résidu tumoral	Absence tumorale	49 mois
2	Absence de résidu tumoral	Absence tumorale	44 mois
3	Absence de résidu tumoral	Absence tumorale	35 mois
4	Absence de résidu tumoral	Absence tumorale	16 mois
5	Absence de résidu tumoral	Récidive tumorale locale ➡ LT + curage ganglionnaire bilatéral	19 mois
6	Absence de résidu tumoral	Récidive locale ➡ LT + curage ganglionnaire bilatéral	16 mois
7	Absence de résidu tumoral	Récidive locale + métastases pulmonaires ➡ chimiothérapie palliative	22 mois
8	Diminution du volume tumoral classé T2N2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
9	Diminution du volume tumoral classé T3N0M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
10	Stabilité du volume tumoral classé T3N1M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
11	Progression tumorale classée T4aN1M0	Seconde ligne de chimiothérapie	-
12	Progression tumorale classée T3N2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
13	Perdu de vue	-	-

Tableau 10 : Evolution de la maladie laryngée chez les patients avec stade T4a initial

Nombre de patients de stade T4a	Réponse à la fin de RCC	Suivi post-thérapeutique et CAT	Recul en mois
1	Disparition de la tumeur	Absence tumorale	76 mois
2	Disparition de la tumeur	Absence tumorale	71 mois
3	Disparition de la tumeur	Récidive locale + métastases hépatiques → chimiothérapie palliative	8 mois
4	Disparition de la tumeur	Récidive locale + métastases pulmonaires → chimiothérapie palliative	16 mois
5	Diminution du volume tumoral classé T3N2aM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
6	Diminution du volume tumoral classé T4aN0M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
7	Diminution du volume tumoral classé T3N1M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
8	Stabilité du volume tumoral classé T4aN1M0	Seconde ligne de chimiothérapie	-
9	Stabilité du volume tumoral classé T4aN2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
10	Décédé	-	-
11	Perdu de vue	-	-

C.La chimiothérapie d'induction suivie de radio-chimiothérapie concomitante (la radio-chimiothérapie séquentielle) :

La chimiothérapie d'induction suivie d'une RCC a été faite chez 22 patients (13 patients de stade T3 et 9 patients de stade T4a).

Il faut signaler que l'équipe multidisciplinaire des services ORL-Oncologie médicale-Radiothérapie du CHU Hassan II programme la RCC d'emblée pour leurs patients candidats au protocole de préservation laryngée sauf si les rendez-vous de radiothérapie sont éloignés ou si le bilan pré-thérapeutique est incomplet ; à ce moment, la chimiothérapie d'induction est préconisée pour ne pas retarder la prise en charge.

1.Chimiothérapie d'induction :

Le protocole de chimiothérapie qui a été le plus utilisé dans 12 cas est le TPF.

Les autres protocoles utilisés dans notre série étaient :

- Cisplatine-5FU (chez 8 cas)
- Carboplatine -5fluorouracile (chez 2 cas)

Ces drogues sont administrées toutes les 3 semaines.

Nos patients ont reçu en moyenne 3 cures avec des extrêmes de 1 à 6 cures (tableau 11) :

Tableau 11 : Les drogues administrées aux patients au cours de la chimiothérapie d'induction

Drogues administrées	Posologie	Durée
Cisplatine	75 mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
5 Fluoro-uracile	325-750mg/m ²	De J1 à J5 toutes les 3 semaines
Docétaxel	75mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
Carboplatine	En fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe (formule de Calvert)	A J1 toutes les 3 semaines

Il faut mentionner que le 5FU a été administré à la dose de 325mg/m² à 2 patients à cause de leur mauvaise tolérance.

A la fin de la chimiothérapie, un bilan de contrôle a été réalisé objectivant :

- Une disparition complète de la tumeur chez 7 patients soit 31.9% (5 cas de stade T3 et 2 cas de stade T4a).
- Une diminution du volume tumoral >50% chez 12 patients soit 54.5% (7 cas de stade T3 et 5 cas de stade T4a).
- Une stabilité du volume tumoral chez 3 patients soit 13.6% (1 cas de stade T3 et 2 cas de stade T4a).
- Aucune progression tumorale n'a été observée lors du contrôle.

Les 19 patients présentant une réponse à la chimiothérapie d'induction (12 patients de stade T3 et 7 patients de stade T4a) ont tous bénéficié d'une RCC alors que ceux présentant une stabilité du volume tumoral ont été opérés de laryngectomie totale avec curage ganglionnaire suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

2. La radio-chimiothérapie concomitante :

Au cours de la RCC, 2 drogues de chimiothérapie ont été utilisées : la cisplatine (pour 14 patients) et la carboplatine (pour 5 patients), administrées à rythme hebdomadaire, simultanément avec une radiothérapie de type externe utilisant les photons 6MV à rythme d'une fraction de 2 Gy par jour et 5 fractions par semaine.

Une moyenne de 5.2 cures a été reçue par nos patients avec des extrêmes allant de 3 à 7 cures (tableau 12) :

Tableau 12 : Les drogues administrées aux patients au cours de la RCC

Drogues administrées	Posologie	Durée
Cisplatine	30 mg/m ²	A J1 chaque semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie
Carboplatine	En fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe (formule de Calvert)	A J1 chaque semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie

Tous les patients ont été irradiés par 70 Gy excepté un seul patient irradié par 66 Gy.

42% de nos patients n'ont présenté aucun effet secondaire à la radio-chimiothérapie et leur tolérance au traitement était bonne alors que des effets indésirables de type digestif, cutanéomuqueux et hématologiques ont été observés chez le reste des patients (tableau 13) :

Tableau 13 : Les effets indésirables observés au cours du traitement

Tolérance au traitement et effets indésirables observés	Nombre de patients
Mucite	5
Radiodermite	2
Dysphagie	3
Vomissement	3
Anorexie	2
Asthénie	3
Anémie	3
Thrombopénie	1
Neutropénie	3
Hyposialie	2
Dyspnée	1
Surinfection	1

Les patients présentant ces effets indésirables ont été pris en charge et une surveillance clinique et biologique régulière a été imposée.

Trois mois après la fin de la RCC, un bilan de contrôle a été réalisé objectivant les résultats suivants (tableau 14) :

- Une disparition complète de la tumeur chez dix cas soit 52.6% (huit patients de stade T3 et deux patients de stade T4a)
- Une diminution du volume tumoral chez sept cas soit 36.9% (quatre patients de stade T3 et trois patients de stade T4a)
- Une stabilité de taille de la tumeur laryngée chez deux cas soit 10.5% (deux cas de stade T4a initial)
- Aucune progression tumorale n'a été rapportée.

Tableau 14 : Les résultats des bilans de contrôle à la fin de RCC

Résultats au bilan de contrôle	Pourcentage des patients de tous les stades confondus	Pourcentage des patients de stade T3	Pourcentage des patients de stade T4a
Disparition de la tumeur laryngée	52.6%	42.1%	10.5%
Diminution du volume tumoral	36.9%	21%	15.9%
Stabilisation du volume tumoral	10.5%	0%	10.5%
Progression de la tumeur	0%	–	–

Les patients présentant une diminution du volume tumoral à la fin de RCC ont bénéficié d'une chirurgie de rattrapage ou une seconde ligne de chimiothérapie si absence de toute contre-indication à celle-ci.

En ce qui concerne les deux patients présentant une stabilisation de volume tumoral, l'un des deux a bénéficié d'une chirurgie de rattrapage alors que le deuxième a refusé d'être opéré puis fut perdu de vue.

Au cours du suivi des patients de stade T3 (61.5% des patients ont présenté une réponse complète au traitement), 30.8% des patients n'ont présenté aucune récurrence tumorale (figure 16), 23% des cas ont présenté une récurrence tumorale locale (figure 17) et 7.7% des cas ont présenté une récurrence tumorale locale associée à des métastases à distance (tableau 15). Lors du suivi des patients de stade T4a (seulement 22.2% des cas ont présenté une réponse complète au traitement), aucune récurrence tumorale n'a été observée chez 11.1% des cas, alors qu'une récurrence tumorale locale a été notée chez 11.1% (tableau 16).

**Tableau 15 : Evolution de la maladie laryngée au cours du suivi chez les patients de
stade T3 initial**

Nombre des patients de stade T3	Réponse à la fin de RCC	Suivi post-thérapeutique et CAT	Recul en mois
1	Disparition de la tumeur	Absence de résidu tumoral	71 mois
2	Disparition de la tumeur	Absence de résidu tumoral	68 mois
3	Disparition de la tumeur	Absence de résidu tumoral	43 mois
4	Disparition de la tumeur	Absence de résidu tumoral	7 mois
5	Disparition de la tumeur	Récidive locale ➡ LT + curage ganglionnaire bilatéral	38 mois
6	Disparition de la tumeur	Récidive locale ➡ LT + curage ganglionnaire bilatéral	26 mois
7	Disparition de la tumeur	Récidive locale ➡ LT + curage ganglionnaire bilatéral	23 mois
8	Disparition de la tumeur	Récidive locorégionale + métastases hépatiques ➡ chimiothérapie palliative	22 mois
9	Diminution du volume tumoral classé T2N1M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
10	Diminution du volume tumoral classé T2N2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
11	Diminution du volume tumoral classé T1N0M0	Laryngectomie frontale antérieure	-
12	Diminution du volume tumoral classé T2N0M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-

Tableau 16 : Evolution de la maladie laryngée au cours du suivi chez les patients de stade T4a initial

Nombre des patients de stade T4a	Réponse à la fin de RCC	Suivi post-thérapeutique et CAT	Recul en mois
1	Disparition de la tumeur	Absence de résidu tumoral	49 mois
2	Disparition de la tumeur	Récidive locale → LT + curage ganglionnaire bilatéral	35 mois
3	Diminution du volume tumoral classé T2N1M0	Seconde ligne de chimiothérapie	-
4	Diminution du volume tumoral classé T3N2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
5	Diminution du volume tumoral classé T2N0M0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
6	Stabilité du volume tumoral classé T4aN2bM0	LT + curage ganglionnaire bilatéral	-
7	Stabilité du volume tumoral classé T4aN2aM0	Refus de chirurgie puis perdu de vue	-

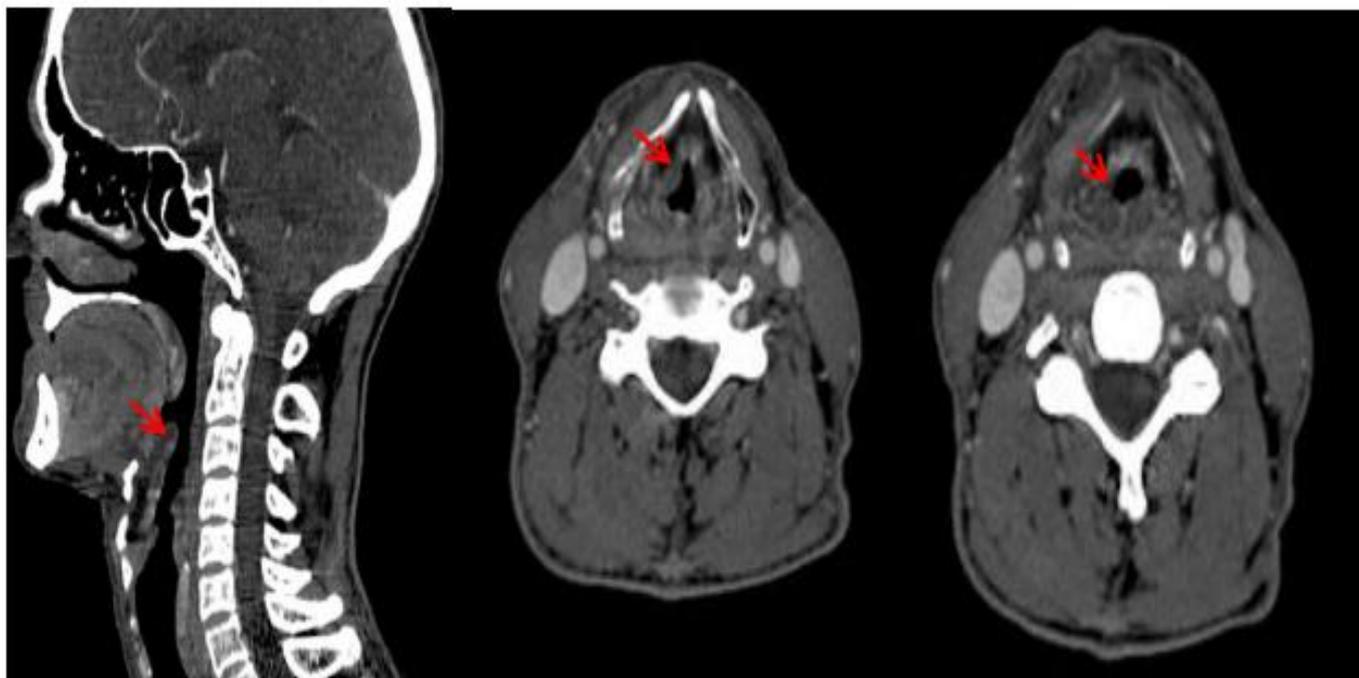


Figure 16 : Une TDM cervicale en coupe axiale et sagittale injectée montrant un épaissement glotto-susglottique laryngé sans prise de contraste pathologique d'allure post-radique

(Service ORL - CHU Hassan II - Fès)

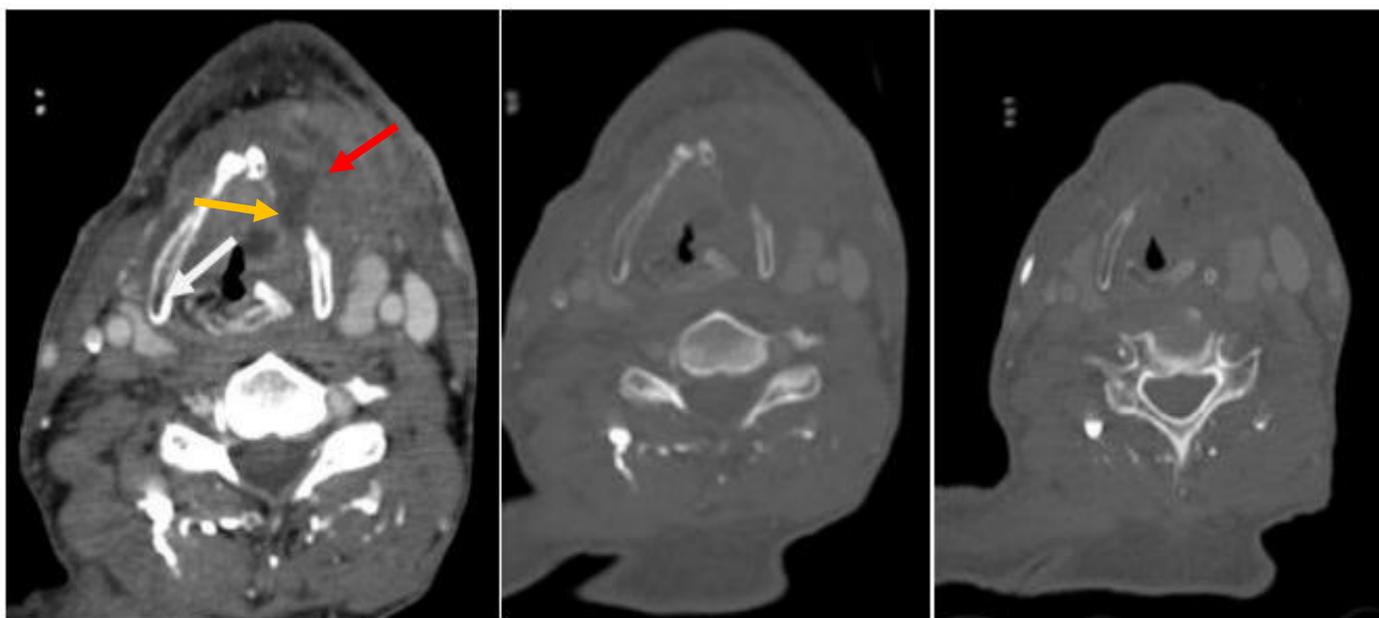


Figure 17 : Une TDM cervicale en coupe axiale injectée montrant une lyse du cartilage thyroïde et une condensation du cartilage aryénoïde gauche au contact d'une volumineuse masse endolaryngée avec extension pré-laryngée : récurrence locale d'un CE laryngé

D. La radiothérapie exclusive :

3 patients de stade T4a ont bénéficié de cette modalité de traitement, et n'ont pas reçu de chimiothérapie en raison d'un âge > 70 ans (n = 3), de comorbidités sévères (n = 1), ou refus du patient (n = 1)

L'irradiation faite est de type externe par des photons 6MV à dose de 70Gy en 35 fractions de 2 Gy.

La survenue de quelques effets secondaires à type de radiodermite, de dysphagie et d'une sècheresse buccale a été notée et ont été pris en charge.

A la fin de la radiothérapie, on a noté :

- Une diminution de la taille tumorale avec une tumeur classée T3N0M0 chez un seul patient qui, par la suite, fut perdu de vue.
- Une stabilité du volume tumoral chez 2 patients avec des tumeurs classées T4aN0M0 et T4aN1M0, ces 2 patients ont bénéficié par la suite d'une chirurgie de rattrapage de type laryngectomie totale avec un curage ganglionnaire bilatéral.

E. La chirurgie :

1. Laryngectomie totale :

C'est une chirurgie de rattrapage pratiquée en cas d'échec des traitements de préservation laryngée. Elle est également le traitement de choix des récives locales après radiothérapie [53]. Elle est basée sur l'exérèse complète du larynx et sa réalisation impose une trachéostomie définitive.

Elle a été réalisée chez 16 patients.

2.Trachéotomie et jéjunostomie :

La trachéotomie a été pratiquée chez 32 des patients soit 56.1% :

- Chez 20 patients, la trachéotomie était faite d'emblée dès l'arrivée du patient à l'hôpital dans une tableau de détresse respiratoire.
- Pour les 12 patients restants, une trachéotomie tardive a été effectuée secondairement à une dyspnée laryngée avec des signes de lutte apparus des jours après la confirmation du diagnostic.

La jéjunostomie a été réalisée chez 6 de nos patients soit 10.5%, présentant une dysphagie d'aggravation progressive aux solides, une aphagie ou une cachexie.

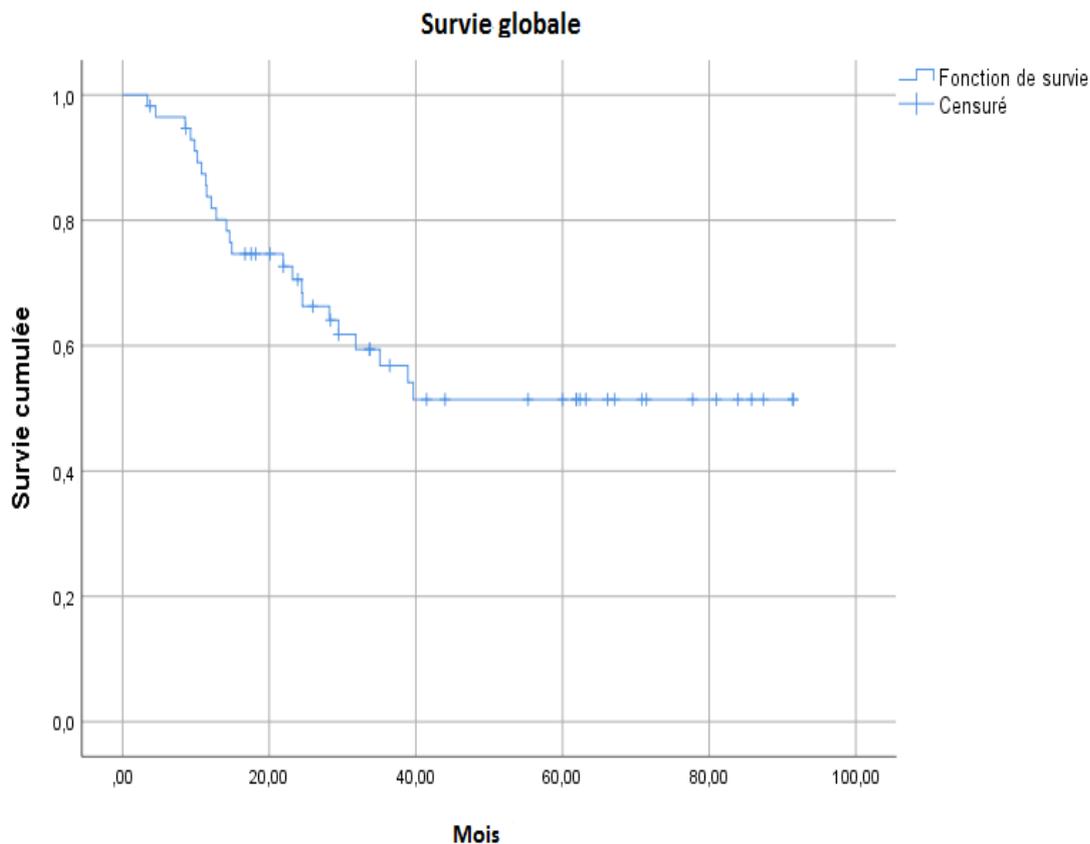
VI. LES TAUX DE SURVIE

Les courbes de survie de Kaplan – Meier ont été tracées pour la survie globale, survie sans récurrence loco-régionale et survie sans métastases.

A. Survie globale :

La survie globale a été calculée comme la période allant de la date de diagnostic jusqu'à la mort.

Sur les 57 patients évaluable dans cette partie de notre l'étude (5 patients sont exclus puisqu'ils étaient perdus de vue) 22 sont **décédés**. Nous rappelons que 2 patients sont décédés au cours du traitement à cause des complications liées à des toxicités chimio-induites.

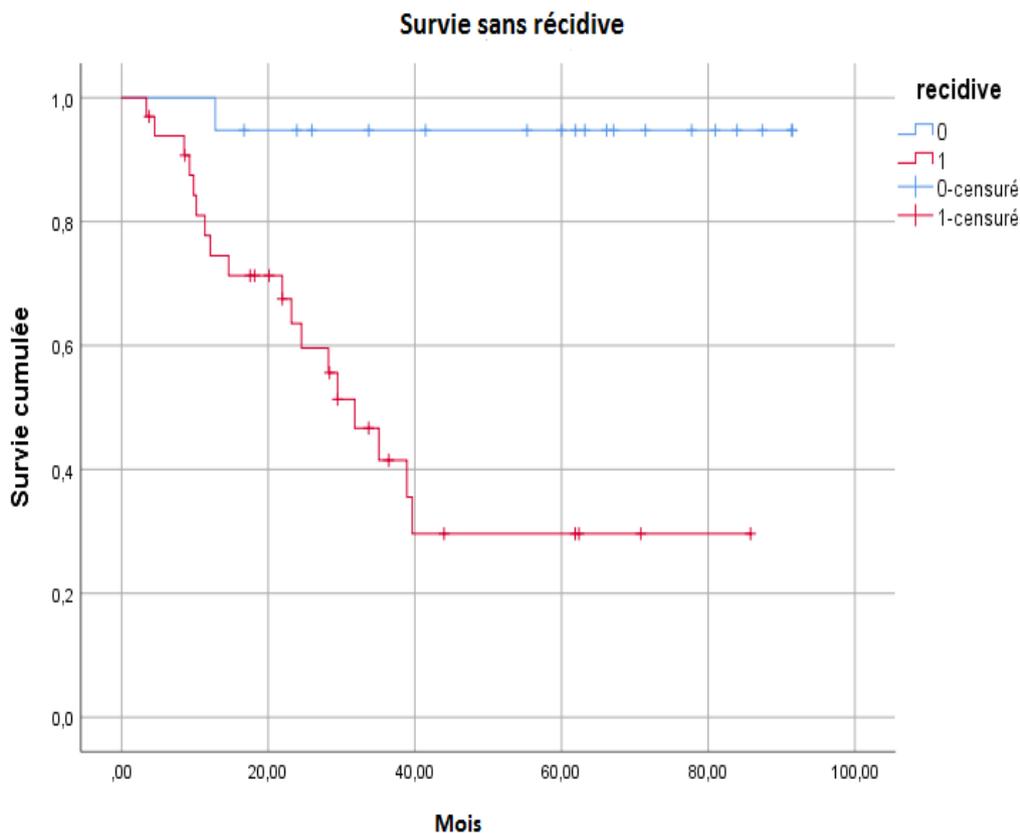


La survie moyenne est de 56.7 mois avec un taux de survie globale estimé à 2 ans de 66% et à 3 ans de 58% (IC 95% = 46.5 – 67.1).

B. Survie sans récurrence loco-régionale :

Elle a été calculée depuis la fin du traitement jusqu'à la date de la première progression locale ou régionale ou la dernière date de suivi ou de décès.

Parmi les 24 patients en rémission complète à la fin du protocole de préservation Laryngée, 11 (45.8%) ont présenté une récurrence de leurs cancers laryngés : pour 7 patients (29.2%) au niveau strictement locorégional et pour 4 patients (16.6%) à la fois au niveau locorégional mais aussi à distance sous la forme métastases.

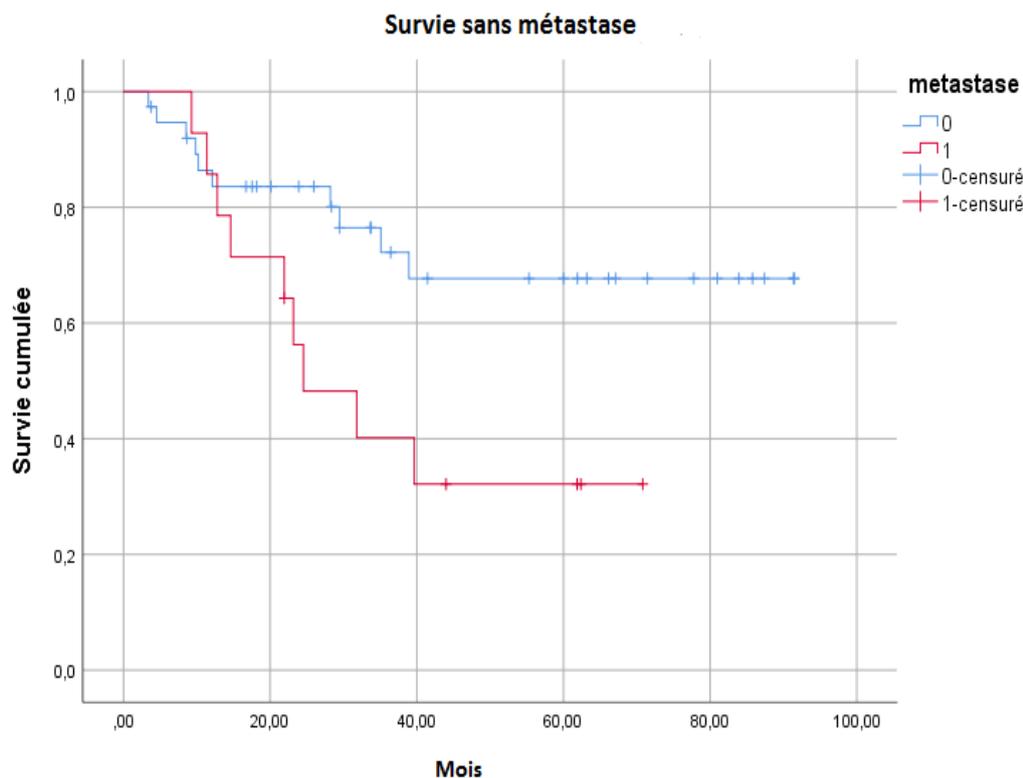


La survie moyenne chez les patients qui n'ont pas présenté de récurrence est de 87.3 mois (IC 95% = 79.5–95.2) alors que la moyenne de survie est de 41.2 mois chez ceux qui ont présenté une récurrence (IC 95% = 29–53.4) avec une survie médiane chez ces mêmes patients de 31.8 mois (IC 95% = 22.5–41.1).

C. Survie sans métastases :

Elle a été calculée depuis la fin du traitement jusqu'à la date de la première progression à distance ou la dernière date de suivi ou de décès.

Parmi les **24 patients évaluable**s pour cette étape dans notre population d'étude, 4 patients (16.6%) ont présenté une évolution métastatique de leur cancers laryngés (une récurrence loco-régionale associée à des métastases).



A noter que dans la première partie du graphique (avant 12 mois d'évolution), la catégorie des patients ne présentant pas de métastases a connu plus de décès que celle des patients présentant des métastases, ceci est dû à l'âge avancé de certains de ces patients : 36% de ces patients ont un âge compris entre 65 ans et 75 ans.

La survie moyenne chez **les patients qui n'ont pas eu de métastase** est de 68.8 mois (IC 95% = 56.6–80.5) alors que la moyenne de survie est de 37.3 mois chez **ceux qui ont présenté une métastase** (IC 95% = 10–39) avec une survie médiane pour ces mêmes patients de 24.5 mois (IC 95% = 10.1–39).

D. Survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien :

La survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien est défini comme le temps écoulé depuis la fin du traitement à des événements liés à la maladie comme la mort, la rechute locale, la laryngectomie partielle ou totale, la trachéotomie pendant 2 ans ou plus, ou une sonde d'alimentation pendant 2 ans ou plus.

La moyenne et la médiane de survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien ne peuvent pas être calculées dans notre étude, car toutes les observations sont censurées (aucun patient n'est décédé), ainsi qu'aucun tracé de survie ne peut être dessiné.

E. Critères d'échec et de réussite de traitement par préservation laryngée :

Dans notre étude, nous avons cherché à identifier des facteurs prédictifs de réussite du traitement administré dans le cadre du protocole de préservation laryngée ; à noter que les valeurs de « p » inférieures ou égales à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives, ainsi, les facteurs qui ont influencé significativement les résultats de ce traitement ont été :

- L'atteinte initiale de l'étage sous glottique à la TDM : elle a significativement un impact négatif sur la préservation laryngée (**p= 0.041**).
- La mobilité initiale du larynx homolatéral influence de façon très significative les résultats du traitement : une mobilité conservée ou diminuée du larynx homolatéral favorise la réussite du protocole de préservation laryngée et la conservation anatomique et fonctionnelle du larynx (**p= 0.017**).

- L'aspect macroscopique de la tumeur laryngée est peu significatif pour les résultats du traitement ($p=0.056$).

En revanche, les facteurs cités ci-dessous n'ont aucune influence sur la réussite ou l'échec du traitement de préservation laryngée :

- L'âge, le sexe, le grade OMS, l'intoxication tabagique et alcoolique, les comorbidités du patient et le délai entre l'apparition des signes cliniques et la date de la première consultation
- L'atteinte de l'étage sus-glottique, glottique et sous-glottique à la laryngoscopie directe.
- L'atteinte de l'étage sus glottique, glottique, du cartilage laryngé, de la graisse para-glottique, des parties molles, des adénopathies cervicales à la TDM.
- L'extension locale initiale, le statut N, le type histologique, le degré de différenciation et de maturation du cancer laryngé.
- La réalisation d'une trachéotomie initiale, d'une jéjunostomie.

Enfin, les résultats de cette étude ne peuvent être que considérés comme exploratoires plutôt que concluants et devrait être confirmés dans une plus grande série de patients.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

A. La fréquence :

C'est le cancer le plus fréquent de la sphère ORL. Il représente environ 4% de la totalité des cancers, environ 8 % des cancers de l'homme et moins de 1% des cancers féminins [54],

Les plus fortes incidences des cancers laryngés sont retrouvées en Europe où ils sont plus fréquents en Europe latine que dans les pays nordiques et anglo-saxons. En France en 1995, l'incidence était estimée à un peu moins de 4500 nouveaux cas, soit 3% des cancers masculins et 0,2% des cancers féminins, et près de 2500 décès par an étaient dus aux cancers du larynx, soit 2,6% des décès par cancer chez l'homme et 0,3% chez la femme [12,55-57].

Aux Etats-Unis en 2007, l'incidence de ce cancer a atteint les 11300 nouveaux cas et 3600 décès par an [58].

D'un côté, L'incidence de la pathologie tumorale maligne du larynx est remarquablement élevée dans les régions suivantes : l'Europe méditerranéenne et centrale, le sud du Brésil et les pays voisins (Uruguay et Argentine) ainsi que les Etats-Unis (particulièrement chez les afro-américains). De l'autre côté, elle est nettement basse avec des taux d'incidence $< 1/100000$ habitants enregistrés surtout dans l'Asie du sud-est et l'Afrique centrale. Chez les femmes, cette incidence estimée était très faible dans la plupart des pays [3].

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, L'incidence standardisée du cancer du larynx était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (5,6 pour 100 000 hommes/an versus 0,43 nouveaux cas pour 100 000 femmes/an), en 2004. Le cancer du larynx représentait donc 5,59 % par rapport au total des cancers, chez les hommes, alors que chez les femmes, il était beaucoup moins important (0,44 %) [59].

Selon le registre du CHU Hassan II de Fès : avec une proportion de 44,4 %, le cancer du larynx était classé au premier rang de l'ensemble des cancers ORL enregistrés entre 2004 et 2007 [60]. Quant au registre du centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, les proportions du cancer du larynx étaient de 3,85 % chez les hommes et de 0,55% chez les femmes pour 1700 cas enregistrés pendant l'année 2007 [61].

Dans notre étude, Le nombre de cas retrouvés étant faible et les stades de diagnostic souvent avancés, on a noté également une prédominance de sexe masculin avec un sexe ratio de 10.4.

B. Le sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature internationale que marocaine :

Une étude menée par Alessandra Tavani [62] au nord de l'Italie, a retrouvé que parmi les 367 cas de cancer du larynx diagnostiqués entre 1986 et 1992, 17 étaient des femmes soit 4,6%.

Lam [63] a conclu dans son étude, que parmi les 451 cancers du larynx diagnostiqués à l'hôpital Queen Mary à Hong-Kong de 1973 à 1992, 43 sont des femmes soit 8,4%.

Fassi Fihri [64] a trouvé dans sa série que les femmes atteintes du cancer du larynx représentent 3,22% du nombre total des néoplasies laryngées traitées au service d'ORL de l'hôpital 20 aout de Casablanca entre les années 1990 et 1999.

Sur une étude faite à l'institut national d'oncologie de Rabat, MOUDNI [65] a noté que la femme était atteinte dans 9,3% et l'homme dans 90,7%.

Dans notre série, on a retrouvé une prédominance du sexe masculin dans la pathologie tumorale laryngée estimée à 91.2% chez l'homme versus 8.8% chez la femme.

C.L'âge :

L'incidence du cancer du larynx augmente régulièrement avec l'âge.

Ces cancers laryngés s'observent essentiellement chez l'homme (95 % des cas) entre 45 et 70 ans. Ils sont rares avant 40 ans (5 %) et exceptionnels chez l'enfant (il s'agit alors surtout de tumeurs embryonnaires). Leur incidence augmente toutefois progressivement chez l'adulte jeune et chez la femme, surtout en milieu urbain à cause de l'intoxication alcoolo-tabagique [66].

Pour Bouallali [67], la moyenne d'âge était de 54 ans avec une majorité entre 50 et 70 ans.

Dans la série de Fassi Fihri [64], l'âge moyen était de 54 ans avec une prédominance de patientes âgées de 51 et 70 ans.

En Tunisie dans la série de Touati [68], l'âge moyen était de 63,5 ans avec des extrêmes allant de 45 ans à 87 ans, sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006.

Au Sénégal dans la série de Barakate [69], la moyenne d'âge est de 53ans avec des extrêmes de 33ans et 74ans.

Une étude rétrospective réalisée au CHU ibn Rochd de Casablanca concernant 70 malades traités pour cancer du larynx et étalée sur 4 ans a trouvé une moyenne d'âge de 58 ans [70].

Dans une étude menée au service d'ORL de CHU de Fès [71] incluant 115 patients, L'âge moyen des patients était de 52 ans avec des extrêmes allant de 38 ans à 71 ans entre 2003 et 2008.

Dans notre série, l'âge moyen est de 59 ans avec des extrêmes allant de 42 ans à 82 ans avec une tranche d'âge prédominante de 50-59 ans ce qui est concordant avec les données de la littérature (tableau 17).

Tableau 17 : La moyenne d'âge par étude

Séries	Age moyen
Bouallali [67]	54 ans
Fassi Fihri [64]	54 ans
Touati [68]	63.5 ans
Barakate [69]	53 ans
CHU de Casablanca [70]	58 ans
Service ORL de CHU de Fès [71]	52 ans
Notre série	59 ans

D. Facteurs de risque :

1. Tabac :

Le tabac est l'agent cancérigène essentiel. Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs :

- Une brûlure chronique, même si cet effet est moindre pour les cancers laryngés que pour les cancers buccopharyngés, la température de la fumée inhalée décroissant rapidement ;
- Un effet irritatif local, lié à certains composants de la fumée (phénols, aldéhydes, etc.) entraînant une diminution du mouvement ciliaire et une inflammation chronique ;
- Des effets sur le réseau vasculaire et sur la dépendance des sujets (nicotine) ;
- Des agents incontestablement cancérigènes : les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines [11].

Franceschi [72] a retrouvé dans une série de 162 patients avec cancers laryngés que 95% des patients atteints du cancer du larynx étaient des fumeurs.

El Achkar [73] a retrouvé 95,3% de fumeurs dans une série de 85 cas de cancers laryngés.

Dans sa série, Bouallali [67] a trouvé que 3/14 patientes seulement étaient tabagiques et une seule y associe l'alcool.

Medrare [74] a trouvé dans une série de 35 patients que 85.3% des patients étaient des fumeurs.

Dans notre série, 89.5% des patients étaient fumeurs ce qui incrimine le tabac comme facteur de risque principal.

L'intoxication tabagique influence même le stade de diagnostic du cancer laryngé. TRIGG [75] a montré que l'intoxication tabagique est corrélée de manière significative au stade tumorale lors de la découverte du cancer, ainsi, plus la consommation du tabac est importante plus le stade du cancer est avancé lors du diagnostic.

2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser. Le principal composé, l'éthanol, n'est pas cancérigène en lui-même. Il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents authentiquement cancérigènes comme ceux du tabac. Seules certaines substances a priori cancérigènes ont pu être identifiées dans des boissons alcoolisées comme les esters de phorbol dans les alcools anisés, des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans certains whiskys et des nitrosamines dans certaines bières. L'alcool a d'autres effets délétères comme une irritation locale chronique, un effet solvant des agents cancérigènes du tabac et une dégradation des moyens de défense de l'organisme [11].

Les effets synergiques tabac-alcool sont bien connus. Au niveau du larynx, ils varient en fonction des sous-localisations. Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret, si la consommation de tabac était sensiblement identique entre les

différentes sous-localisations (margelle, sus-glote et glotte) et entre le larynx globalement et le pharynx, en revanche, la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte, la sus-glote se situant entre les deux [11].

Les études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool est un facteur causal de cancer du larynx [76] ; tous les types d'alcool (vins, bière, spiritueux...) entraînent une augmentation du risque qui augmente avec la dose d'alcool pur contenu dans les boissons alcoolisées sans effet de seuil.

Dans notre série, 12.3% des patients étaient consommateurs d'alcool en association avec le tabac.

Actuellement, on assiste de plus en plus à une augmentation de la précocité de la consommation alcoolo-tabagique et du nombre des femmes fumeuses et consommatrices d'alcool entraînant ainsi une augmentation de l'incidence des cancers laryngés.

3. Profession :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique [11]. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations : l'acide sulfurique [77], l'amiante [78] (le cancer du larynx par exposition à l'amiante est reconnu comme maladie professionnelle en Allemagne), les fluides de coupe utilisés dans la fabrication d'ouvrages en métal, la manipulation de machines-outils,[79] le formaldéhyde,[80] les poussières textiles [81] et les poussières de charbon [82].

Dans notre série, seul un patient était agriculteur et donc exposé aux insecticides, aux pesticides et au formaldéhyde.

4. Habitudes alimentaires :

Silvano Gallus [83] a comparé la consommation de certains types d'aliments chez 68 femmes atteintes de cancers du larynx en particulier l'huile d'olive, les fruits et les légumes verts. Il a trouvé que la consommation élevée de ces différents nutriments a un rôle protecteur contre le cancer du larynx. Pelucchi [84] a conclu que les aliments riches en fibres ont le même rôle protecteur.

Par ailleurs, les produits conservés dans le sel semblent augmenter le risque de carcinome laryngé, d'après une étude sur la population de Shanghai [85], grande consommatrice de ce type de viande et de poisson.

5. Le niveau socio-économique :

Dans plusieurs études, un bas niveau socio-économique est associé à différents types de cancers notamment celui du larynx [86,87]. Ceci s'explique pour certains auteurs par l'hypothèse selon laquelle les couches sociales défavorisées auraient une consommation de tabac et d'alcool plus élevée que les autres.

Ces données concordent avec notre série où 75.4% des patients sont de bas niveau socio-économique et que 89.5% des patients sont tabagiques.

6. Les radiations ionisantes :

Une irradiation cervicale antérieure est responsable des cancers dits radio-induits, ce type de cancers touche les deux sexes de la même façon [11].

Dans notre série, aucun patient n'a été exposé à une irradiation cervicale antérieure.

7. Les états pré-cancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue les laryngites catarrhales, les laryngites pseudo-myxomateuses et les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés). Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale [11].

On distingue classiquement trois grades :

- Le grade I correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère,
- Le grade II correspond aux dysplasies modérées
- Le grade III aux dysplasies sévères et au carcinome in situ [11].

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse). Il est logique de penser que plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. Il a été avancé que le risque passait progressivement de 2 à 25 % selon les grades, le carcinome in situ étant supposé évoluer, en l'absence de traitement, vers un carcinome invasif dans plus des deux tiers des cas, mais d'une part, il n'y a pas de large série supportant ces hypothèses et, d'autre part, les cancers invasifs ne sont pas tous précédés d'une lésion précancéreuse, et en cas de lésion précancéreuse, l'invasion peut apparaître à n'importe quel stade [11].

Dans notre série, un seul patient a rapporté l'ATCD d'une laryngite chronique.

8. Le reflux gastro-œsophagien :

Un reflux gastro-œsophagien se produit quand les sécrétions acides contenues dans l'estomac remontent dans l'œsophage et parfois jusqu'à la gorge. Ce liquide, très acide, provoque des brûlures des muqueuses. L'acide peut endommager la paroi interne de l'œsophage, du pharynx et du larynx aboutissant à une laryngite chronique.

En 1995, Koufman et Cummins [88], dans leur étude prospective de 50 patients porteurs d'un carcinome laryngé et ayant bénéficié d'une pH-métrie des 24 heures et d'un transit gastro-œsophagien, exposent les résultats suivants : 33 patients (66% des cas) ont des pH-métries anormales. Et après addition des critères radiologiques, 72% des patients avaient un reflux documenté. Les auteurs font par ailleurs remarquer que 86% de leurs patients étaient ou avaient été fumeurs. Le rôle carcinogène de cette acidité pourrait s'additionner à celui du tabac et de l'alcool en cas d'association. De plus, le reflux gastro-œsophagien est aussi fortement incriminé dans la carcinogenèse laryngée chez les non-fumeurs.

9. Facteurs viraux :

La possible intervention dans la cancérogenèse laryngée de virus (virus herpès simplex ou papillomavirus humain) est assez souvent rapportée sans que l'on puisse déterminer de façon précise s'ils agissent par eux-mêmes ou simplement comme cofacteurs [89].

L'HPV a été retrouvé quatre fois plus souvent dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures que chez les sujets normaux. Ce virus s'emblerait inhiber le gène P53 qui a une action suppressive sur les tumeurs notamment des VADS [90].

Dans notre série, aucun patient n'a présenté une papillomatose laryngée et aucun n'a bénéficié d'une sérologie de HPV.

10. Facteurs génétiques :

Plusieurs études laissent entendre que les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer, en particulier de cancers de la tête et du cou, risquent davantage d'être atteintes d'un cancer du larynx.

En outre, certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni. Des tests de sensibilité mutagène ont été évalués sur des cultures de lymphocytes en milieu chargé de bléomycine et ont mis en évidence une prédisposition aux cancers des VADS et en particulier au risque de cancers multiples [91,92].

De la même manière, certaines enzymes comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ces enzymes sont génétiquement contrôlées, ce qui explique pour partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac [11].

Enfin, certains génotypes de glutathione-S-transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [93,94] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol [95,96].

II. ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

A. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Dans la série de Bouallali [67], le délai moyen était de 7,5 mois avant la consultation.

Barakate dans sa série [69] a relevé une moyenne de 14.4 mois avec des extrêmes de 12 et 48 mois.

El Achkar [73] rapporte un délai moyen de 53 jours avec des extrêmes de 1 à 1000 jours.

Dans notre série, le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la consultation est en moyen de 13.8 mois avec des extrêmes allant d'une semaine à 60 mois.

Ce délai long est dû à plusieurs raisons : La banalisation de certains symptômes (la dysphonie, la dysphagie) malgré leur persistance, l'absence de douleur initiale, parfois le recours d'abord à la médecine traditionnelle, l'automédication et l'éloignement des services spécialisés.

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation peut être à type de :

- Une dysphonie : La dysphonie est permanente, progressivement croissante, devenant de plus en plus dure (voix de bois). Il convient d'être très vigilant en cas de laryngite chronique du fumeur.
- Une dysphagie : La dysphagie haute est d'abord une simple gêne pharyngée mécanique, elle retentit ensuite sur les capacités de déglutition, entraînant un amaigrissement, elle ne devient douloureuse que tardivement (odynophagie).

- Parfois, tout se résume à une otalgie réflexe déclenchée ou aggravée par la déglutition. Elle est liée aux connexions existantes entre le plexus pharyngien et le nerf glosso-pharyngien dont le territoire sensitif comprend aussi l'oreille (nerf de Jacobson). Toute otalgie avec otoscopie normale est suspecte sur un tel terrain [10].

La dysphonie est le maître symptôme dans notre étude, elle a été rapportée par 51 patients.

L'association de trois ordres d'arguments doit imposer la pratique d'une consultation ORL avec laryngoscopie indirecte :

- Le terrain alcoolo-tabagique ;
- Une dysphonie ou une dysphagie persistante ;
- La présence d'une adénopathie caractéristique [10].

3. Clinique :

a. Symptomatologie fonctionnelle :

L'examen clinique doit être précédé d'un interrogatoire sérieux. Il doit être minutieux pour chercher une notion d'intoxication alcoolo-tabagique, des facteurs favorisants et pour préciser les caractéristiques du motif de consultation, les circonstances de survenue, la périodicité, le mode évolutif, le terrain, l'effet des éventuels traitements déjà prescrits [74].

Les signes cliniques évoquant un cancer du larynx sont classiquement la dysphonie, la dysphagie, la dyspnée. Ils sont plus ou moins présents selon le point de départ et l'évolution de la tumeur [11].

Le cancer dont le diagnostic est le plus précoce est celui de la corde vocale où la dysphonie, lorsqu'elle persiste, amène le patient à consulter plus tôt et le volume tumoral est souvent moindre. Si l'évolution se poursuit, les autres signes apparaîtront progressivement. Les cancers sus-glottiques et plus particulièrement de la margelle laryngée sont de diagnostic plus tardif. C'est souvent la gêne

pharyngée plus que la dysphagie vraie qui est le motif de consultation initial. Lorsque l'évolution se poursuit, les signes en rapport avec l'obstruction mécanique vont apparaître sous forme d'une dysphagie vraie et d'une dyspnée [11].

Ces signes peuvent être complétés par une toux sèche, irritative mais persistante, une otalgie réflexe ; plus rarement, des crachats hémoptoïques [11].

b. Examen clinique :

i. La laryngoscopie indirecte :

Le larynx est un organe interne, il est inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration [3].

La laryngoscopie indirecte au nasofibroscope est le temps principal de l'examen clinique ; cet examen permet de mettre en évidence un processus tumoral occupant le larynx, de préciser son siège, ses limites, ses extensions, sa forme macroscopique et il évalue ainsi la mobilité des cordes vocales et des aryténoïdes [74]. La laryngoscopie indirecte peut être réalisée au miroir, permettant avec un minimum de matériel de visualiser le carrefour des VADS [11].

Quelle que soit la méthode utilisée, l'examen clinique doit toujours comprendre celui de la cavité buccale, de l'oropharynx et du cou à la recherche d'autres lésions suspectes au niveau des VADS et enfin comprend toujours la palpation des aires ganglionnaires [11].

ii. Examen clinique :

La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers, elle doit être méthodique et bilatérale [74]. Une adénopathie cervicale suspecte est une ADP dure, indolore, ronde et de taille progressivement croissante. L'avoir palpée une seule fois permet ensuite de la reconnaître en toutes circonstances, son siège est le plus souvent sous-digastrique (ganglion de Küttner), soulevant le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien dans son tiers supérieur [10].

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous-jacente [74].

Lam [63] et Brenner [93] ont retrouvé respectivement dans 30% et 14% des cas des adénopathies cervicales palpables.

Dans la série de Fassi Fihri [64], 18 patientes soit 35,5% avaient des adénopathies palpables.

Dans notre série, 14% des patients ont présenté des adénopathies cervicales à l'examen clinique.

iii. Examen oro-pharyngé :

Il apprécie l'état bucco-dentaire et recherche une éventuelle extension tumorale de la base de la langue [74].

Dans notre étude, 13 patients avaient un état bucco-dentaire défectueux sans extension tumorale à la base de la langue.

iv. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche des localisations secondaires ou concomitantes [74].

v. Examen général :

Un examen général doit être effectué à la recherche d'une localisation secondaire à distance [74].

La conclusion de l'examen clinique est mentionnée sur le dossier du malade par un schéma daté rapportant le siège de la lésion, la mobilité laryngée ainsi que la présence ou non d'adénopathies [74].

B. Etude paraclinique :

1. Bilan d'extension loco-régional :

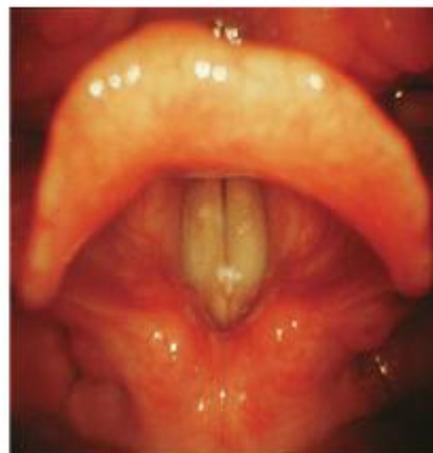
a. Panendoscopie des VADS :

L'endoscopie sous anesthésie générale est indispensable au bilan des cancers du larynx comme toute autre localisation des VADS. Ses objectifs sont de préciser l'extension locale de la tumeur, de faire des biopsies et d'examiner l'ensemble de la muqueuse des VADS à la recherche d'une autre localisation synchrone [11].

L'examen est réalisé avec des endoscopes rigides permettant la mise en place d'une suspension et l'usage du microscope est particulièrement utile pour examiner les tumeurs glottiques de petite taille. Une autre méthode complémentaire ou alternative de la précédente est de réaliser l'endoscopie à l'aide d'optiques à 30 et à 70°.[55] Cette méthode assure un examen particulièrement soigneux de la muqueuse du larynx, des cordes vocales, des ventricules et de la région sous-glottique (figure 18) [11].



A



B

Figure 18 : Vue endoscopique du larynx en phase respiratoire (A) et phonatoire (B)

[97]

Idéalement et dans de bonnes conditions de sécurité, il est possible d'éviter l'intubation du patient pour libérer totalement l'endolarynx de toute entrave à l'examen [11].

En complément de cette endoscopie des VADS, une exploration des bronches et de l'œsophage par des fibroscopies permet le dépistage de lésion tumorale dont les facteurs de risque sont souvent ceux du cancer laryngé [11].

Dans notre série, l'extension à 2 et 3 étages était de 75.4 % ce qui concorde avec les autres études des pays en voie de développement où la fréquence d'atteinte multi-étagée était souvent signalée et peut être expliquée par le long délai entre le début des symptômes et le diagnostic (tableau 18).

Tableau 18 : Pourcentage d'atteinte multi-étagée du larynx en fonction des séries

Série	Pourcentage d'atteinte multi-étagée
El Achkar [73]	61.3%
Lam [63]	71.4%
Fassi Fihri [64]	87.5%
Bouallali [67]	85.7%
Notre série	76.5%

b. Imagerie :

Les examens clinique et endoscopique sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur [11].

i. TDM cervico-faciale :

Le scanner est de loin le plus utile pour compléter le bilan d'extension. Il est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx. Elle permet avec la LD de classer la tumeur laryngée et joue un rôle crucial dans la décision thérapeutique et la surveillance des patients traités [98].

Le scanner spiralé et la technique des multi barrettes permettent d'effectuer des coupes fines et des reconstructions dans différents plans de l'espace [99]. Les clichés sont pris, soit en respiration indifférente, soit au cours de manœuvres dynamiques comme la phonation ou le Valsalva qui permettent une meilleure analyse des ventricules, et d'une éventuelle extension pharyngée. L'examen en phonation permet également d'obtenir des renseignements sur la mobilité laryngée, en complément de l'examen clinique. Le scanner doit être effectué entre le nasopharynx et le médiastin supérieur sans, puis avec injection de produit de contraste. L'injection intraveineuse de produit de contraste permet d'obtenir une prise de contraste de la tumeur et de préciser son volume et son extension locale en profondeur, il étudie également l'extension ganglionnaire dans tous les territoires dont certains sont cliniquement moins accessibles à la palpation (ganglions rétropharyngés, sous la base du crâne ou dans le médiastin) [11].

Dans notre série, le scanner cervical a été réalisé chez tous nos patients, il a objectivé :

- Atteinte d'un seul étage chez 21% des cas
- Atteinte de deux étages chez 40.4% des cas
- Atteinte de trois étages chez 38.6% des patients
- Une extension vers l'espace para-laryngé chez 47.3% des cas.

- Un envahissement ostéo–cartilagineux chez 36.8% des cas, ces patients ont été traités selon le protocole de préservation laryngée à cause d’une contre–indication ou refus de la chirurgie radicale.
- Des adénopathies cervicales chez 49.1% des patients.

ii. IRM :

L’IRM est effectuée avec une antenne cervicale. Le protocole consiste en la réalisation de coupes en T2 et T1 après injection de gadolinium. Cet examen est plus sensible pour détecter les extensions minimales, en particulier vers le cartilage, mais le scanner semble plus spécifique. Le risque principal est la surestimation de l’extension à ce niveau [100]. Il existe une meilleure résolution spatiale de l’IRM pour montrer les détails des tissus mous. Néanmoins, les artefacts liés à la mobilité (déglutition) sont plus fréquents et rendent cet examen plus complexe à pratiquer et donc son utilisation n’est pas systématique [11].

Dans notre étude, l’IRM était réalisée chez un seul patient pour suspicion d’envahissement de la base de la langue par la tumeur, revenant négative.

2. Bilan d’extension générale :

C’est le complément indispensable de l’examen locorégional, il guide les indications thérapeutiques, son intérêt est double :

- Rechercher les localisations secondaires.
- Dans le cadre du bilan pré–thérapeutique, pour évaluer l’état général et rechercher les tares qui contre indiquent certaines méthodes thérapeutiques.

a. Radiographie du thorax :

Dans les cancers liés au tabac et à l’alcool, toute la muqueuse aéro–digestive peut être le siège de transformation maligne ; L’atteinte synchrone ou métachrone des poumons doit être recherchée systématiquement [59].

La radiographie du thorax permet de détecter des métastases pulmonaires ou une autre localisation tumorale, elle garde une place importante dans le suivi des patients atteints de cancer laryngé, et en cas de lésion suspecte, une fibroscopie et un scanner thoracique seront demandés [59].

Dans notre série ; aucune lésion pulmonaire suspecte n'a été relevée.

b. TDM thoracique :

Elle est en pratique réalisée dans le même temps que le scanner cervical pour éliminer une extension métastatique ganglionnaire thoracique ou pulmonaire.

c. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation tumorale à distance [59].

Dans notre série, L'échographie a été pratiquée chez 42 patients, et n'a révélé aucune lésion suspecte. Le reste des patients ont bénéficié d'une TDM TAP d'emblée.

d. Tomographie par émission de positrons (TEP) :

C'est un examen d'imagerie médicale pratiqué par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe ; son développement est encore limité par le nombre réduit d'appareils installés et de ce fait cet examen n'est pas couramment utilisé au cours du bilan diagnostique ou d'extension d'un cancer du larynx.[11]. Plusieurs études ont montré une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection précoce des métastases ganglionnaires [101,102]. Son utilisation est également préconisée pour la détection précoce des récives après traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie, avec une meilleure performance que les examens classiques d'imagerie, ce qui est actuellement une de ses principales indications [11].

C. Etude histologique :

1.Aspect macroscopique :

Le cancer laryngé peut avoir macroscopiquement 3 aspects : un aspect bourgeonnant, ulcéro-bourgeonnant ou infiltrant.

Dans notre étude, L'aspect bourgeonnant était légèrement plus retrouvé que l'aspect ulcéro-bourgeonnant, représentant respectivement 49.1% et 45.6% des cas.

2.Aspect microscopique :

Le type histologique le plus communément retrouvé est le carcinome épidermoïde avec des fréquences comprises entre 95 et 98% des cas [54,103,104]. On distingue 3 degrés de différenciation : bien et moyennement et peu différencié.

La différenciation épidermoïde est caractérisée par la présence de kératine et/ou de grandes cellules en cadre réunies par des ponts d'union. L'infiltration tumorale se fait sous forme de travées épaisses ou grêles, et peut donner lieu à des envahissements vasculaires et péri-nerveux.[59].

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés [105].

Pour notre série, la biopsie a révélé un carcinome épidermoïde dans 100% des cas dont le grade bien différencié est prédominant (61.4%). Ce qui va avec la plupart des résultats rapportés dans la littérature (tableau 19).

Tableau 19 : Pourcentage des carcinomes épidermoïdes retrouvé dans notre série en comparaison avec ceux de la littérature

Séries	Pourcentage du carcinome épidermoïde
Leroux–Robert [106]	99.5%
Desaulty [107]	93%
Fihri [64]	100%
El Achkar [73]	99%
Notre série	100%

Leroux –Robert [106] dans sa série de 620 cancers du larynx retrouvait 619 carcinomes épidermoïdes soit 99.5% et 1 carcinome cylindrique.

Pour Desaulty [107], 93% des patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes.

Pour Fassi Fihri [64], il a retrouvé 100% de carcinome épidermoïde.

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [11].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx, l'adénocarcinome naît à partir des glandes muqueuses du larynx, il peut être pur, fait uniquement d'un contingent glandulaire ou mixte comportant une composante malpighienne, dans ces cas, il sera appelé adénocarcinome muco-épidermoïde [59].

Les carcinomes adénoïdes kystiques sont exceptionnels, le cylindrome, par sa structure microscopique caractéristique, est de diagnostic facile [105].

D'autres types histologiques sont rares tels : Les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc [59].

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitives les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées [11].

3. Classification et stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx est posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer staging and end results reporting) [11,108].

Il est à noter que l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a quelque peu adapté cette classification en individualisant pour les stades IV les formes résécables et les formes non résécables [11].

a. Classification TNM :

La classification TNM a été révisée plusieurs fois, la dernière en 2017 et repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M [59] :

T (Tumor) : représentant l'extension locale de la tumeur primitive, avec des chiffres croissants de 0 à 4;

N (Node) : la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, avec des valeurs de 0 à 3 ;

M (Metastasis) : la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs 0 et 1.

i. **T : tumeur primitive**

3 localisations anatomiques sont distinguées :

- Larynx sus ou supra glottique (épiglotte supra hyoïdienne, replis ary-épiglottiques, aryténoïdes, épiglotte infra-hyoïdienne, bandes ventriculaires, ventricules).
- Glotte (cordes vocales, commissures antérieures et postérieures).
- Larynx sous-glottique (bord inférieur de la corde vocale, premier anneau trachéale).

Pour les 3 localisations :

- Tx : tumeur primitive non évaluable
- T0 : tumeur non détectable
- Tic : carcinome in situ.

Étage sus-glottique :

- T1 : tumeur limitée à une sous localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
- T2 : tumeur envahissant plus d'une sous localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extra-glottique (muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) sans fixité du larynx.
- T3 : tumeur limitée au larynx avec fixité glottique et/ou envahissement de la région rétro-cricoïdienne, de la loge pré-épiglottique, de l'espace para-glottique et/ou érosion minime (périchondre interne) du cartilage thyroïde.

- **T4a** : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde et/ou envahissant des structures extra-laryngées : trachée, tissus mous du cou (incluant la musculature profonde/extrinsèque de la langue, génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, l'œsophage.
- **T4b** : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.

Etage glottique :

- **T1** : tumeur pouvant atteindre la commissure antérieure ou postérieure, avec une mobilité normale.
 - ❖ **T1a** : limitée à une corde vocale.
 - ❖ **T1b** : limitée aux 2 cordes vocales.
- **T2** : tumeur envahissant plus d'une sous localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extra-glottique sans fixité du larynx.
- **T3** : tumeur limitée au larynx avec fixité glottique et/ou envahissement de la région rétro-cricoïdienne, de la loge pré-épiglottique, de l'espace para-glottique et/ou érosion minime (périchondre interne) du cartilage thyroïde.
- **T4a** : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde et/ou envahissant des structures extra-laryngées : trachée, tissus mous du cou (incluant la musculature profonde/extrinsèque de la langue, génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, l'œsophage.
- **T4b** : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.

Etage sous-glottique :

- **T1** : tumeur limitée à la sous-glotte.
- **T2** : tumeur étendue au plan glottique avec mobilité normale ou diminuée.
- **T3** : tumeur limitée au larynx avec fixation glottique.
- **T4a** : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou envahissant des structures extra-laryngées : trachée, tissus mous du cou (incluant la musculature profonde/extrinsèque de la langue, génioglosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse), les muscles sous-hyôidiens, la glande thyroïde, l'œsophage.
- **T4b** : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.

ii. N : Ganglion :

- **N0** : Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- **N1** : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral < 3 cm dans sa plus grande dimension.
- **N2** : Métastase unique dans un seul ganglion lymphatique régional homolatéral > 3 cm et < 6 cm dans sa plus grande dimension, ou métastases ganglionnaires multiples toutes < 6cm.
 - ❖ **N2a** : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais < 6 cm.
 - ❖ **N2b** : Métastases homolatérales multiples toutes < 6 cm.
 - ❖ **N2c** : Métastases bilatérales ou controlatérales < 6 cm.
- **N3** : Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension

iii. **M : Métastases à distance :**

M0 : pas de signe de métastases à distance.

M1 : présence de métastases à distance [74].

Dans son étude, Kokoska [109] retrouve une majorité des patients classés T1T2.

Lam [110] sans distinction du sexe retrouve 87% des patients classés T3T4 .

Dans notre série, les résultats au début de traitement sont comme suit :

Stade T

Tumeur	Pourcentage des patients
T1	0
T2	0
T3	52.6%
T4a	47.4%
T4b	0

Stade N :

<i>Adénopathies</i>	Pourcentage des patients
<i>N0</i>	51%
<i>N1</i>	35.1%
<i>N2</i>	12.2%
<i>N3</i>	1.7%

Stade M :

Métastases	Pourcentage des patients
M0	100%
M1	0

b. Stadification :

La stadification des cancers publiée par l'AJCC (American joint comitte on cancer) est plus pratique pour certains et permet des prises en charges thérapeutiques plus adaptées à chaque stade (tableau 20) [74].

Tableau 20 : Classification AJCC [111] des cancers du larynx

	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N0, N1	M0
	T1, T2	N1	M0
Stade IV A	T4a, T4b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
Stade IV B	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV C	Tous T	Tous N	M1

III. TRAITEMENT

L'arsenal thérapeutique en matière de cancer du larynx est riche ; en effet le choix thérapeutique est guidé par les données de l'examen clinique et de l'exploration pré-thérapeutique. Classiquement, il est fondé sur la chirurgie et la radiothérapie utilisée soit seule soit diversement associée. La chimiothérapie a pris dernièrement une place non négligeable dans le traitement des stades avancés et des métastases surtout après l'apparition de certaines drogues plus efficaces. Les indications précises restent très discutées selon la tendance de chaque centre, néanmoins les résultats restent satisfaisants [74].

A. La chimiothérapie :

1. Les drogues utilisées :

a. La chimiothérapie conventionnelle :

i. Sels de platine :

Ceux sont des agents alkylants à élimination rénale et hépatique, Les sels de platine sont certainement les plus utilisés [44].

Le cisplatine est administré à la dose de 100 mg/m² au premier jour associé au 5-fluorouracile 1 000 mg/m² du 1^{er} au 5^e jour ; ce cycle étant renouvelé toutes les 3 semaines sous couvert d'une surveillance hématologique et rénale et également auditive. En général, trois cycles sont administrés, pouvant aller jusqu'à six cycles [44].

Le carboplatine est un analogue de cisplatine surtout utilisé en cas de dégradation de la fonction rénale ; il est, quant à lui, dosé en fonction de l'aire sous la courbe [44].

ii. Taxanes (docétaxel) :

Un agent anti-microtubule à élimination hépatique, les taxanes sont d'apparition plus récente [44].

Un des protocoles les plus prometteurs associe le cisplatine (75 mg/m² au 1er jour) au 5-fluorouracile (750 mg/m² du 1er au 5e jour) et le docétaxel (75 mg/m² au 1er jour) mais avec de graves toxicités observées, il est difficile de prescrire le TPF chez tous les patients, et même s'il est prescrit, une prophylaxie lourde est nécessaire [112].

iii. Paclitaxel :

C'est un agent anti-microtubule à élimination hépatique. Sa toxicité est hématologique avec de fréquentes neutropénies, neurologique avec le risque de neuropathie périphérique et allergique nécessitant une prémédication avant l'utilisation du produit [44].

iv. Anti-pyrimidine (5 Fluoro-uracile) :

C'est un antimétabolite à élimination hépatique, utilisé à la posologie de 750 à 1000mg/m²/jour de J1 à J4 ou J5, associé au cisplatine (PF) et souvent au docétaxel (TPF). Sa toxicité est essentiellement digestive, cutanée, cardiaque, vasculaire et hématologique. L'administration associée d'acide folinique en potentialise l'efficacité [44].

b. Les thérapies moléculaires ciblées :

La molécule ayant eu l'AMM est le cétuximab : c'est un anticorps monoclonal bloquant la partie extracellulaire du récepteur à l'EGF. L'administration est par voie intra-veineuse et hebdomadaire avec une dose de charge de 400mg/m² puis 250mg/m² par semaine (en association à la radiothérapie, la première injection doit être effectuée une semaine avant la première séance). Il existe une toxicité essentiellement cutanée, une toxicité unguéale et un risque allergique [44].

2. Les indications dans les carcinomes épidermoïdes :

a. La chimiothérapie d'induction :

Elle s'adresse à des patients porteurs de cancer non métastatique dans les situations suivantes :

- Tentative de préservation laryngée
- Dans les formes très avancées inopérables avant un traitement loco-régional par radiothérapie avec un objectif d'améliorer le contrôle local et de réduire le risque de rechute métastatique
- En pratique quotidienne, elle est également proposée pour les tumeurs d'évolution rapide [44].

Chimiothérapie d'induction par TPF :

Jusqu'en 2005, les protocoles de chimiothérapie d'induction utilisés associaient le cisplatine et le 5FU. La polychimiothérapie de type TPF (docétaxel 75mg/m² à J1 - cisplatine 75mg/m² à J1 - 5FU 750mg/m² de J1 à J5 tous les 21 jours) à raison de 3 cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en taux de réponse et en survie [44].

Deux essais randomisés de phase III (tableau 17) utilisant le TPF en induction suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association au carboplatine (TAX 324) ont confirmé, la supériorité du TPF [42,43] comparé au schéma PF en termes de réponse, de survie globale et d'intervalle sans progression. Dans l'essai TAX 323 [42] (incluant des patients avec un grade OMS ≤ 1 avec un cancer non résecable des voies aéro-digestives supérieures), les patients étaient randomisés dans les bras TPF ou PF. La médiane de l'intervalle sans progression de la maladie était de 11,0 mois dans le bras TPF et de 8,2 mois dans le bras PF ($p = 0,007$). La médiane de survie globale était de 18,8 mois pour le TPF et de 14,5 mois pour le groupe PF. Dans l'essai TAX 324 [43] (incluant des patients avec un grade OMS ≤ 1 avec un cancer de la cavité buccale, du larynx, de l'oropharynx ou de l'hypopharynx si la tumeur était non

résécable ou de faible curabilité chirurgicale ou si le patient était candidat à une stratégie de « préservation d'organe »), la survie globale médiane était de 71 mois pour le TPF et de 30 mois pour le PF, avec une différence significative en faveur du bras TPF ($p = 0,006$). Le taux de contrôle locorégional était plus élevé dans le bras TPF que dans le bras PF. Ces essais [42,43] rapportaient également une meilleure observance et une meilleure qualité de vie chez les patients du groupe TPF. Ces deux derniers essais n'étaient pas conçus pour évaluer spécifiquement les taux de préservation laryngée [44].

Cependant, dans l'essai de Posner et al.[113], un tiers des patients étaient candidats à une stratégie de préservation d'organe avec, dans la publication initiale, une survie médiane non atteinte dans le groupe TPF et de 42 mois dans le groupe PF (**hazard ratio** [HR] de 0,52 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 0,32–0,84 ; $p = 0,007$). Dans son actualisation [114], la durée de survie médiane était de 84 mois dans le groupe TPF et de 42,3 mois dans le groupe PF (HR de 0,61 ; IC95 % : 0,40–0,94 ; $p = 0,03$). Le seul essai randomisé de phase III spécifiquement conçu pour évaluer la préservation laryngée était celui du Gortec 2000–01 [115]. Il incluait des patients atteints de cancer ORL relevant d'une laryngectomie totale qui ont été randomisés pour recevoir trois cycles de chimiothérapie d'induction par TPF ou PF. Les patients en situation de bonne réponse à la chimiothérapie recevaient une radiothérapie, parfois associée à de la chimiothérapie. Les autres étaient traités par laryngectomie totale, suivie de radiothérapie. Les caractéristiques des patients et de leurs tumeurs étaient comparables entre les deux bras de traitement se répartissant en 110 malades dans le bras TPF et 103 dans le bras PF. Avec un suivi médian de 36 mois, les taux de préservation laryngée étaient de 70,3 % dans le bras TPF et de 57,5 % dans le bras PF, avec une différence significative de 12,8 % ($p = 0,03$). Les patients du groupe TPF ont davantage été atteints d'alopécie de grade 2, de neutropénie de grade 4 et de neutropénie fébrile, alors que les patients du

groupe PF ont plus été atteints de mucite de grade 3 à 4, de thrombopénie de grade 4 et d'insuffisance rénale. Le taux de réponse globale était de 80,0 % dans le bras TPF contre 59,2 % dans le bras PF ($p = 0,002$). Le schéma d'induction par TPF était supérieur au bras de référence PF en termes de réponse globale et de préservation laryngée, ce qui validait définitivement ce schéma d'induction dans le cadre d'une préservation laryngée. Aucun impact n'était retrouvé sur la survie globale. L'actualisation récente a confirmé la supériorité du bras TPF sur le schéma PF avec des taux de préservation laryngée à 5 ans de 74,0 % contre 58,1 % et à 10 ans de 70,3 % contre 46,5 % [116]. Les taux de préservation laryngée sans dysfonction pharyngo-œsophagienne étaient en faveur de bras TPF avec à 5 et 10 ans des taux respectivement de 67,2 % contre 46,5 % et de 63,7 % contre 37,2 %. Les survies globales et sans rechute n'étaient pas différentes entre les deux bras [15]

Tableau 21 : Résultats des essais randomisés avec cisplatine-5FU +/- taxanes en induction (PPF : paclitaxel-cisplatine-5FU) [44]

Auteurs	Schémas	N	RO %	RC %	Préervation Laryngée %	Survie
Essai de préservation laryngée						
					À 3 ans	À 3 ans
Gortec 2000-01	TPF	110	80	42	70	$p=0,036$ 60 %
Pointreau et al. [115]		108	59	30	57,5	60 % NS
Essais de chimiothérapie d'induction						
TAX 323	TPF	177	68	8,5		37 % à 3 ans
Vermorken et al. [35]		181	54	6,6		26 % à 3 ans HR = 0,73 – $p=0,02$
TAX 324	TPF	255	72	17		62 % à 3 ans
Posner et al. [36]		246	64	15		48 % à 3 ans HR = 0,70 – $p=0,006$
Hitt et al. [117]	PPF	189	80	33	63	$p<0,049$ 66 % à 2 ans
JCO 2005		193	68	14	52	53 % à 2 ans – $p=0,06$

b. La radio-chimiothérapie concomitante :

Sa supériorité à la radiothérapie conventionnelle est désormais prouvée [118-121]. Ses indications sont les suivantes :

- En postopératoire dans les stades à risque important de rechute (marges chirurgicales positives et/ou rupture capsulaire ganglionnaire).
- Les tumeurs inaccessibles à une chirurgie du fait de l'état général du patient, du refus du patient ou de l'extension tumorale (stade 4b).

Les modalités précises restent à valider, car plusieurs schémas sont utilisés selon les centres :

- ❖ Cisplatine seul à la posologie de 100 mg/m² à J1, J22 et J43,
- ❖ Carboplatine-5FU,
- ❖ Cétuximab en cas de contre-indication à la chimiothérapie [44].

c. La chimiothérapie adjuvante :

C'est une chimiothérapie administrée à la suite d'une cure chirurgicale. Elle n'est actuellement pas recommandée du fait des résultats supérieurs apportés par la radio-chimiothérapie concomitante exclusive ou postopératoire [44].

d. La chimiothérapie palliative :

Cela concerne les malades en rechute inopérables et/ou métastatiques. Les résultats de l'étude EXTREME, publiés en 2008 dans le New England Journal of Medicine, montrent un gain en survie et en taux de réponses tumorales dans le bras associant le cétuximab au standard sel de platine-5FU, en poursuivant le cétuximab seul jusqu'à progression après 6 cycles. Cette association constitue le nouveau traitement de référence en première ligne de rechute [44].

En deuxième ou en troisième ligne, le cétuximab permet d'obtenir environ 13% de réponses objectives et dans la moitié des cas une stabilisation pendant 2 à 3 mois [44].

Le méthotrexate reste un traitement standard dans les formes réfractaires ou les contre-indications au platine [44].

Les taxanes constituent une alternative que ce soit en monothérapie, avec le docétaxel hebdomadaire (évalués dans une étude de phase II avec taux de survie intéressants [122] ou avec le paclitaxel hebdomadaire, ou en association avec un sel de platine (l'association paclitaxel 175mg/m² à J1 - cisplatine 75 mg/m² à J1 s'est révélée équivalente en termes de résultat et mieux tolérée que le cisplatine-5FU dans un essai randomisé) [123]

3.Toxicités liées à la chimiothérapie :

Les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénal, cutanéomuqueux et surtout hématologique [3]. Ces effets indésirables sont plus détaillés dans le tableau 22 :

Tableau 22 : Echelle de Toxicité de la chimiothérapie (CTCAE v3.0) [124]

Toxicité	1	2	3	4	5
GB (1000/mm3)	3.0 - N	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1.0	Décès
Plaquettes (1000/mm3)	75.0 - N	50.0 - 74.9	25 - 49.9	< 25.0	Décès
Hémoglobine (g/dl)	10.0 - N	8.0 - 9.9	6.5 - 7.9	< 6.5	Décès
Neutrophiles (1000/mm3)	1.5 - N	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5	Décès
Neutropénie fébrile	-	-	Présent	Vie menacée	Décès
Infection	Légère	Modérée	Sévère	Vie menacée	Décès
Nausées	Baisse de l'appétit mais alimentation normale	Diminution des prises orales sans perte de poids significative	Alimentation orale insuffisante. Alimentation par sonde ou hydratation IV nécessaire \geq 24h	Vie menacée	Décès
Vomissements	1 / 24h	2-5 / 24h	\geq 6/24h Hydratation IV \geq 24h nécessaire	Vie menacée	Décès
Diarrhées	Augmentation (<4) du nombre de selles par jour	Augmentation entre 4-6 selles/j Pas d'interférence avec la vie quotidienne	Augmentation entre 7-9 selles/J Hydratation IV \geq 24h	Vie menacée (choc hémodynamique)	Décès
Stomatite/mucite	Erythème des muqueuses	Ulcérations non confluentes ou pseudo-membranes	Ulcérations confluentes ou pseudomembranes Saignements minimes	Nécrose des tissus Saignement spontané significatif Vie menacée	Décès
Rein, vessie, créatinine	< 1.5 x N	1.5-3 x N	3.1-6 x N	>6.0 x N	Décès
Neurologie Sensibilité	Paresthésies légères, perte des réflexes tendineux mais sans interférence sur les fonctions	Perte modérée ou légère de la sensibilité objective, paresthésies modérées. Pas de gêne pour les activités quotidiennes	Perte sévère de la sensibilité objective ou paresthésies gênant l'activité	Incapacité	Décès
Poids Gain/perte	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	\geq 20.0%	-	-

B. La radiothérapie :

Elle est indiquée chez tous les patients en réponse complète ou réponse partielle supérieure à 50% après la chimiothérapie d'induction. Le traitement repose sur une radiothérapie exclusive ou avec une chimiothérapie concomitante [44].

1. Techniques d'irradiation :

a. Tumeurs de l'étage sus-glottique et de la margelle

Du fait de l'importante lymphophilie de ces lésions, il est réalisé de principe une irradiation tumorale et ganglionnaire bilatérale. L'irradiation est conduite par deux champs parallèles et opposés progressivement réduits après définition du volume tumoral (GTV : *gross tumour volume*) et du volume cible incluant des marges de sécurité (CTV : *clinical target volume*). Les patients sont traités en décubitus dorsal. Les doses délivrées sont de 65 à 70 Gy en fractionnement et étalement classiques (une séance de 1,8 à 2 Gy/j, 5 jours par semaine) et de 70 à 80,4 Gy en hyperfractionnement (deux séances de 1,15 à 1,2 Gy/j, 5 jours par semaine). Le volume cible ganglionnaire est traité par les mêmes portes d'entrée jusqu'à la dose de tolérance médullaire (45 Gy), puis par une association de photons et d'électrons d'énergie appropriée. En cas d'atteinte de la margelle laryngée, l'irradiation sera étendue en haut aux vallécules et à la base de langue (margelle antérieure) et/ou en bas à l'hypopharynx (margelle latérale) [11].

b. Tumeurs de l'étage glottique :

L'irradiation ne concerne que le volume cible tumoral du fait de la très faible lymphophilie de ces lésions. Seule une extension en sus- ou en sous-glotté justifie d'étendre l'irradiation aux aires ganglionnaires. Elle est habituellement conduite par deux champs parallèles opposés (5 × 5 cm ou 6 × 6 cm de côté) également pondérés. Pour certaines localisations (commissure antérieure), des techniques plus complexes à quatre champs (deux champs parallèles opposés + deux champs obliques antérieurs avec filtre) ont été proposées [11].

c. Tumeurs de l'étage sous-glottique :

L'indication d'irradiation exclusive est exceptionnelle dans ces lésions en raison essentiellement de l'infiltration sous-muqueuse à distance qui conduit à sous-estimer le volume tumoral. Le volume cible ganglionnaire sera étendu au médiastin supérieur pour inclure les chaînes ganglionnaires récurrentielles [11].

2. Toxicités liées à la radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement), comme elles peuvent être tardives : les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et la radiomucite chronique, la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire. Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie) [3].

Le larynx radique chronique reste une complication spécifique de l'irradiation des tumeurs du larynx. Il s'agit d'un larynx fibreux, souvent œdématié, parfois avec paralysie. Lors de période de poussée inflammatoire, une trachéotomie peut être nécessaire pour un épisode de dyspnée laryngée. Une chondrite laryngée peut survenir imposant alors la laryngectomie totale. Ce type de toxicité tardive est plus fréquent en cas de chimiothérapie concomitante [44].

Ces effets indésirables sont gradés selon les critères du RTOG [125]. On distingue deux échelles :

- L'échelle RTOG toxicités aiguës et subaiguës (tableau 23).
- L'échelle RTOG/EORTC toxicités tardives (tableau 24).

Tableau 23 : Toxicité aiguë, échelle du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), d'après Cox et al [125]

Grades	0	1	2	3	4
Peau	RAS	Erythème léger Dermo- épidermite sèche	Erythème intense Dermo- épidermite sèche	Dermo- épidermite exsudative	Nécrose Ulcération
Muqueuse	RAS	Enanthème Pas de traitement nécessaire	Fausses membranes non confluentes Alimentation orale possible	Fausses membranes confluentes Alimentation orale impossible	Nécrose Hémorragie Ulcération
Glandes salivaires	RAS	Salive épaisse Sécheresse débutante	Salive très épaissie Sécheresse modérée	Sècheresse intense	Nécrose
Pharynx	RAS	Dysphagie modérée Antalgiques mineurs	Dysphagie intense Alimentation liquide Antalgiques majeurs	Perte de poids >15% Alimentation par sonde ou parentérale	Obstruction Perforation Ulcération
Larynx	RAS	Dysphonie modérée Erythème	Dysphonie intense Œdème des aryténoïdes Fausses membranes	Aphonie Œdème des aryténoïdes intense ou fausses membranes confluentes	Dyspnée Hémorragie Trachéostomie

Tableau 24 : Toxicité tardive, échelle du RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group et European Organization for Research and Treatment of Cancer), d'après Cox et al. [125]

Grades	0	1	2	3	4
Peau	RAS	Atrophie légère Hyperpigmentation Perte des cheveux partielle	Atrophie en plaques Télangiectasies modérées Perte cheveux totale	Atrophie marquée Télangiectasies majeures	Ulcération
Muqueuse	RAS	Fibrose légère	Fibrose modérée Contracture < 10%	Fibrose sévère et perte des tissus sous cutanés Contracture > 10%	Nécrose
Glandes salivaires	RAS	Atrophie et sécheresse légères	Atrophie modérée Télangiectasies	Atrophie marquée et sécheresse complète	Ulcération
Larynx	RAS	Sécheresse légère Bonne réponse à la stimulation	Sécheresse modérée Faible réponse à la stimulation	Sécheresse complète Pas de réponse à la stimulation	Fibrose
Pharynx	RAS	Dysphonie, Œdème aryénoïdien léger	Dysphonie et/ou Œdème des aryénoïdes modéré Chondrite	Dysphonie et/ou Œdème des aryénoïdes intense Chondrite sévère	Nécrose

C. La préservation laryngée :

Chez les patients porteurs de tumeurs classées T3 ou T4 du larynx, le traitement habituellement recommandé a longtemps été la laryngectomie totale. Cette intervention permet d'obtenir le contrôle locorégional de la maladie dans plus de 80% mais en laissant des séquelles assez importants (perte de la phonation et mise en place d'un trachéostome définitif) [11]. C'est dans cet esprit qu'est né le concept de préservation laryngée, des stratégies de préservation ont été développées depuis le début des années 1990. Ces stratégies incluent une éventuelle chimiothérapie d'induction (CI), suivie pour les bons répondeurs d'une radiothérapie, seule ou avec chimiothérapie simultanée. La chirurgie de sauvetage peut être tentée en cas de rechute. En cas de mauvaise réponse, une chirurgie radicale est indiquée [22].

Dans ce contexte et depuis près de 30 ans, des travaux ont été menés pour essayer d'obtenir une efficacité thérapeutique identique avec un traitement conservateur essayant d'éviter la mutilation laryngée [11].

1.1ère génération d'essais de préservation laryngée : chimiothérapie et radiothérapie séquentielles (chimiothérapie d'induction) :

Les premiers essais, dits de préservation laryngée, ont été faits en utilisant la chimiothérapie d'induction, c'est-à-dire une chimiothérapie réalisée en première ligne de l'arsenal thérapeutique (encore appelée chimiothérapie néoadjuvante). Elle permettait de sélectionner les patients chez lesquels un traitement conservateur pouvait être proposé. Les patients en situation de bonne réponse à la chimiothérapie recevaient une irradiation et les patients en situation de non-réponse étaient traités par la laryngectomie totale initialement prévue. Cette première génération d'essais de préservation a été marquée par trois essais randomisés majeurs : l'étude des Veterans aux États-Unis, celle de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en Europe et celle du GETTEC en France. [126-128]. Les essais des Veterans

et du GETTEC concernaient les cancers du larynx, l'essai de l'EORTC concernait ceux de l'hypopharynx et de la margelle latérale. Les trois études ont utilisé une chimiothérapie associant le cisplatine et le 5-FU à raison d'un cycle toutes les 3 semaines pour un maximum de trois cycles [15].

Dans l'essai des Veterans et de l'EORTC, les taux de survie ont été statistiquement non différents dans les deux bras permettant aux auteurs de conclure qu'un traitement conservateur par radiothérapie chez les patients répondeurs à la chimiothérapie était un traitement efficace, ne compromettant pas la survie et que plus de la moitié des patients pouvaient ainsi conserver un larynx fonctionnel. L'étude du GETTEC a retrouvé des résultats défavorables chez les patients ayant reçu la chimiothérapie d'induction, mais elle n'a porté que sur 68 patients et les résultats sont donc plus difficilement interprétables. À la différence de l'étude des Veterans, seules les tumeurs T3 étaient éligibles [15].

Dans l'étude française, les deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur glottique ou trans-glottique et un tiers d'une tumeur sus-glottique (margelle laryngée exclue) et tous une fixité laryngée. Dans l'étude nord-américaine, les deux tiers des patients étaient porteurs d'une tumeur supra-glottique (margelle laryngée incluse) et un tiers de tumeurs glottiques et à peine plus de la moitié avaient une fixité laryngée [15].

Une méta-analyse a été effectuée à l'Institut Gustave Roussy sur ces trois études et a rassemblé 602 patients.[129] Les taux de survie à 5 ans ont été de 45 % dans le bras chirurgical et de 39 % dans le bras chimiothérapie d'induction, la différence n'étant pas statistiquement significative tandis que 58 % des patients en vie avaient un larynx fonctionnel en place (ce qui en fait ne représente que 23 % des patients inclus dans le bras chimiothérapie). La chimiothérapie d'induction avec le schéma PF (trois cycles) a donc été retenue comme un traitement standard en alternative thérapeutique à la chirurgie radicale chez les patients atteints d'une tumeur du larynx ou de l'hypopharynx relevant d'une (pharyngo)-laryngectomie totale et qui n'avaient pas de

contre-indication médicale à l'administration d'une chimiothérapie. Les travaux de recherche dans ce domaine ont donc cherché à obtenir le taux de réponses majeures le plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés, notamment par adjonction de taxanes et notamment du docétaxel ; L'analyse des résultats des essais de phase I, II puis de phase III a suggéré que l'ajout du docétaxel au cisplatine et au 5-fluorouracile augmentait l'efficacité du schéma PF seul en termes de taux de réponse [42,43,118,130-136] et même de survie globale [42,43] [15].

Enfin, en cas de choix d'une chimiothérapie d'induction, le schéma TPF est la référence. La population des patients porteurs d'une tumeur localement évoluée de l'hypopharynx ou du larynx recevant une chimiothérapie d'induction par TPF ont un taux de préservation laryngée excellent avec une grande efficacité. Après deux à trois cycles, celle-ci doit être suivie d'une irradiation seule comme validée dans l'essai de phase III du Gortec 2000-01[115] mais il faut prendre garde à la toxicité induite pour ne pas compromettre la radiothérapie qui reste la pierre angulaire du traitement [15].

2.2eme génération d'essais de préservation laryngée : la radio-chimiothérapie concomitante et alternée :

Une autre voie d'optimisation des résultats de la radiothérapie a été de l'associer à la chimiothérapie, non plus de façon séquentielle mais de façon simultanée. Dans la méta-analyse déjà citée,[137] parmi les 4 307 patients inclus dans des essais de radiothérapie et de chimiothérapie concomitante, 1 565 patients étaient porteurs d'une tumeur laryngée ou hypopharyngée. Ces patients inclus dans le bras « concomitant » avaient, en comparaison avec ceux inclus dans le bras « radiothérapie exclusive », une réduction relative du risque à 5 ans de 16 à 22 %, ce qui correspondait à un bénéfice absolu de survie à 5 ans de 8 à 10 %. La deuxième vague d'essais randomisés de préservation laryngée a donc naturellement exploré la place de cette stratégie thérapeutique [11].

Le RTOG 91-11 aux États-Unis [122] a publié, en 2003, les résultats préliminaires d'une étude à trois bras comparant la chimiothérapie d'induction (le bras expérimental de l'étude des Veterans) à la radio-chimiothérapie concomitante (cisplatine 100 mg/m² à j1, j22 et j43) et à la radiothérapie exclusive ; 547 patients ont été inclus dans cette étude et furent analysés pour cette publication. Plus des deux tiers étaient porteurs d'une tumeur supra-glottique et un peu moins de la moitié avaient une fixité laryngée et 80% des patients étaient porteurs de tumeurs classées T3 [11]. Le suivi sur 10 ans de cette étude a montré que les taux de préservation laryngée étaient significativement plus élevés pour le bras RCC (81,7%) que pour le bras CI avec PF (67,5%) et au bras RT exclusive (63.8%). Au recul de 10 ans, aucune différence significative n'a été trouvée dans la survie sans laryngectomie pour le bras RCC (23,5%) par rapport à IC avec PF (28,9%) ; et la RT exclusive avait des taux de survie sans laryngectomie significativement inférieurs (17,2%) aux deux autres bras. Il n'y avait aucune différence de survie globale parmi les trois bras de traitement à 5 et 10 ans de suivi, mais les courbes de survie se sont séparées après 5 ans en faveur du bras CI+RT. Cependant, la hausse inexplicée du taux de décès non lié au cancer dans le bras RCC a soulevé la possibilité de toxicités chroniques non reconnues et de morbidité tardive du traitement [138].

L'EORTC a conduit une étude [127] comparant la stratégie de chimiothérapie d'induction à celle de la radiothérapie et de chimiothérapie délivrées de façon alternée chez 450 patients porteurs de carcinomes laryngés et hypopharyngés ; Dans le bras séquentiel (BS) , 2 cycles de PF ont été livrés ; Pour les bons répondeurs, deux cycles supplémentaires ont été livrés suivis de RT (70 Gy / 7 semaines) ; dans le bras alterné (BA) 4 cycles de cisplatine et 5fluorouracile ont été livrés aux semaines 1, 4, 7 et 10, tandis que 20 Gy de RT ont été livrés pendant les semaines 2 et 3, 5 et 6 et 8 et 9 (dose totale de 60 Gy). Après un suivi médian de 6,5 ans, la survie avec un larynx fonctionnel, la préservation laryngée, survie sans progression et la survie globale étaient similaires

dans les deux bras. Après un suivi médian de 10 ans [139], l'efficacité est similaire pour le BS et le BA mais les résultats sur 10 ans restent pauvres avec environ 30% des patients en vie à 10 ans et seulement 18% vivants avec un larynx fonctionnel.

Il faut signaler que la radio-chimiothérapie alternée n'a jamais été largement mise en œuvre dans la pratique clinique de routine, probablement pour des raisons logistiques [139].

3.3eme génération d'essais de préservation laryngée : la radio-chimiothérapie concomitante et séquentielle :

D'un point de vue « chirurgical », la chimiothérapie d'induction a l'avantage de permettre de changer rapidement de stratégie pour opérer le patient en cas de réponse insuffisante puis délivrer une radiothérapie postopératoire adaptée. La réalisation d'une chirurgie après chimiothérapie d'induction ne pose pas de problème notable si on réalise le geste initialement prévu en tenant compte des limites tumorales initiales. La radio-chimiothérapie concomitante entraîne plus de mucites et impose d'aller au bout du protocole pour décider ou non d'une chirurgie de rattrapage. En revanche, elle semble donner dans les analyses préliminaires des taux de préservation plus élevés. Il est concevable d'explorer une attitude qui associerait les avantages de l'une et de l'autre [11].

Une chimiothérapie d'induction pourrait être suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante chez les bons répondeurs ou d'une chirurgie suivie de radiothérapie (éventuellement associée à une chimiothérapie) chez les mauvais répondeurs. Cette association séquentielle d'une chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante est apparue comme l'étape suivante dans cette recherche clinique de préservation laryngée. Cette nouvelle stratégie associant une chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie concomitante a

été explorée, notamment aux États-Unis, dans des études de phase II/III, et parfois rapportée sous le terme de « *sequential chemoradiotherapy* » [140–145]. Ces études ont conclu en la faisabilité de ces programmes et ont rapporté des survies à 3 ans pouvant atteindre 60–80 % [11].

Une chimiothérapie d'induction suivie par RCC est-elle meilleure qu'une RCC seule ?

Un essai de phase II randomisé de Paccagnella et al. [146] a comparé une chimiothérapie d'induction à base de TPF suivi d'une RCC avec de faibles doses de cisplatine et 5-FU, à la RCC seule. Le taux de réponse complète, la survie médiane sans progression et la survie globale étaient, respectivement, 50%, 30,4 et 39,6 mois (TPF en induction suivie de la RCC) et 21,2%, 19,7 et 33,3 mois (RCC seule). Les effets toxiques hématologiques et non hématologiques pendant la CT / RT étaient similaires dans les deux bras [147].

Un essai de phase III susceptible de répondre à cette question est actuellement en cours aux Etats-Unis : l'essai DeCide comparant la RCC au taxane, au 5-FU et à l'hydroxyurée avec ou sans chimiothérapie d'induction à base de TPF. Les résultats finaux de cet essai sont encore attendus [147].

4.4eme génération d'essais de préservation laryngée : le cétuximab apporte-t-il un bénéfice à la préservation laryngée ? :

Presque simultanément à la publication de TAX 323, l'anticorps humanisé cétuximab (E) a émergé comme traitement pour le carcinome épidermoïde des VADS [148].

Pour évaluer l'efficacité du cétuximab dans le cadre de la préservation laryngée, le groupe DeLOS a mené un essai de phase II randomisé comparant la chimiothérapie d'induction à TPF suivi d'une radiothérapie sans et avec une dose standard de cétuximab

chez 173 patients porteurs d'un carcinome laryngé stade III / IV résécable, une évaluation de la réponse est faite après la première cure de chimiothérapie d'induction, les bons répondeurs devraient recevoir deux autres cycles de TPF suivis d'une radiothérapie alors qu'une LT de sauvetage précoce a été recommandé aux mauvais répondeurs... En raison de 4 décès liés à la thérapie, le 5-FU a été omis de la chimiothérapie. 2 ans après la fin du traitement, la survie sans laryngectomie était similaire dans les 2 bras (47.1% contre 46.6% dans le bras sans et avec cétuximab). Cet essai a conclu que la CI plus le cétuximab était faisable mais n'a montré aucune supériorité sur la chimiothérapie d'induction avec radiothérapie seule en ce qui concerne la survie sans laryngectomie et la survie globale [148].

Les mêmes résultats sont approuvés par l'essai TREMLIN [149] qui a porté sur 153 patients atteints d'un cancer du larynx ou d'hypopharynx opérables (T2-3 et N0-3), ces patients ont reçu trois cycles de chimiothérapie d'induction avec TPF. Les bons répondeurs à CI ont été randomisés pour RCC avec une chimiothérapie à base de cisplatine ou RCC avec du cétuximab hebdomadaire. Le critère d'évaluation principal était la préservation du larynx à 3 mois : aucune différence significative entre les 2 bras (95% et 93%, respectivement). Le même résultat a été trouvé pour la survie globale à 18 mois (92% et 89%, respectivement). La combinaison du cétuximab avec la radiothérapie s'est avérée avoir des taux plus élevés de toxicité cutanée et le même taux des mucites sévères par rapport à la radio-chimiothérapie à base de cisplatine. De plus, plus d'échecs locaux ont été marqués chez les patients du bras cétuximab ce qui justifie qu'un régime inhibant le récepteur du facteur de croissance épidermique associée à RT peut être inférieur au régime cisplatine + radiothérapie pour obtenir un contrôle du cancer du larynx [138].

Toutefois, dans une étude menée par Bonner et al.[150], le cétuximab a fait la preuve de son efficacité en association avec la radiothérapie, cette étude randomisée

et multicentrique, a porté sur 424 patients atteints de carcinome laryngé localement évolué. Le cétuximab donné en association avec la radiothérapie a permis d'allonger significativement la survie globale par rapport à une radiothérapie exclusive, avec des durées de survie médiane respectivement de 49 et 29,3 mois et peut donc être considéré comme l'alternative de choix en cas de contre-indications aux sels de platine. Cependant, les données de toxicité de cette étude sont probablement sous-estimées par rapport à la pratique quotidienne, et plusieurs centres ont rapporté leurs observations et inquiétudes dans les mois qui suivirent la publication de Bonner et al. Des recommandations de prévention et traitement à base de cyclines, zinc et corticoïdes ont vu le jour afin de lutter contre le risque d'épithéliite de grade III-V induit par cette association, même si la survenue d'un rash semble être un facteur prédictif de réponse au traitement [53].

Dans une autre étude [50] portant sur 13 patients, deux cycles de chimiothérapie à TPF + cétuximab ont été administrés comme traitement d'induction. Par la suite, un cycle de plus de chimiothérapie d'induction et une radiothérapie radicale ont été appliqués pour les patients qui ont présenté une réponse complète ou partielle, et enfin un suivi de 5 ans a été effectué pour ces patients. Alternativement, pour les patients mauvais répondeurs après deux cycles de traitement d'induction, une chirurgie de sauvetage a été recommandée. 3 mois après la fin du traitement, le taux de préservation laryngée était de 92,3% ; à 12 mois, la préservation de la fonction laryngée était de 92,3% et la survie globale maintenait un taux à 100%. Après un suivi médian de 51 mois, la préservation de la fonction laryngée était de 54,5% et la survie globale était de 63,6%. En raison du nombre restreint de sujets d'étude, on ne peut pas faire des conclusions sur cette stratégie thérapeutique [50].

5. La préservation laryngée contre la chirurgie radicale :

Les premiers essais conçus ont cherché à comparer la laryngectomie totale initiale à la préservation laryngée en étudiant la survie globale comme principale critère d'évaluation ainsi qu'évaluer le contrôle loco-régional entre les 2 bras, afin de conclure que la préservation laryngée est une meilleure alternative à la laryngectomie totale :

1) L'essai des Vétérans [126], en comparant la laryngectomie totale initiale à la chimiothérapie d'induction à PF suivie d'une RT, a constaté que 70% des patients randomisés dans le bras CI avec PF ont conservé leur larynx 3 ans après la fin du traitement et que l'étude de suivi sur 10 ans n'a trouvé aucune différence de survie entre les deux groupes de traitement ; En outre, les laryngectomies de sauvetage ont été indiquées beaucoup plus souvent chez les patients atteints de la maladie T4 par rapport à ceux atteints de la maladie T3. Il est à noter que des métastases à distance ont été observées moins fréquemment dans le bras de chimiothérapie d'induction.

2) L'essai EORTC [127] a comparé la chimiothérapie d'induction à PF suivie d'une RT à la laryngectomie totale en première intention, la durée médiane de survie a été jugée équivalente entre les 2 bras, les taux de survie à 5 ans et à 10 ans étaient similaires dans les 2 bras (32.6% et 13.8% dans le bras chirurgie contre 38% et 13.1% dans le bras de chimiothérapie) et 59,5% des patients encore en vie à 5 ans dans le bras chimiothérapie, avaient conservé un larynx fonctionnel.

Cependant, d'autres études ont favorisé la laryngectomie totale par rapport à la préservation laryngée dans le contrôle loco-régional de la maladie et la survie globale

:

1) L'essai de GETTEC [128] a comparé la laryngectomie totale suivie de RT contre une chimiothérapie d'induction suivie de RT chez 68 patients atteints de cancer du larynx T3 avec fixation des cordes vocales, les résultats ont montré des taux de survie réduits pour le groupe soumis à une stratégie de préservation laryngée

avec un taux de survie à 2 ans de 69 % pour le groupe de chimiothérapie d'induction avec PF contre 84% dans le groupe de chirurgie LT initiale.

- 2) Harris [151] dans l'analyse rétrospective des données SEER (un programme de l'institut national du cancer aux Etats-Unis qui fournit des informations sur l'incidence des cancers et la survie aux Etats-Unis) sur les cancers du larynx a montré que le sous-groupe T3 avait une survie globale et une survie spécifique à la maladie significativement meilleurs avec une chirurgie primaire suivie par un traitement adjuvant par rapport à la préservation laryngée.
- 3) L'institut néerlandais [152] du cancer a publié ses résultats de 10 ans des cancers du larynx qui ont montré une survie globale significativement meilleure pour les tumeurs T3N0M0 de 64,4% contre 49,4% pour la chirurgie contre la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante.
- 4) Dziegielewski [153] a également prouvé qu'une laryngectomie totale suivie de RT/RCC offre une survie supérieure pour le cancer laryngé classé T3 et T4a contre RT ou RCC seuls.
- 5) Une étude d'Al Gilani et al.[154] a également démontré une survie globale significativement améliorée chez les patients atteints de cancer laryngé glottique T3 ayant subi une intervention chirurgicale par rapport à un traitement non chirurgical.
- 6) Une étude utilisant les données du registre du cancer SEER [157] a évalué 5394 patients atteints d'un carcinome épidermoïde laryngé de stade III ou IV traités entre 1992 et 2009 et a prouvé que les patients qui ont subi une intervention chirurgicale avaient une survie spécifique à la maladie (DSS) et une survie globale (OS) supérieures à 2 et à 5 ans que ceux traités par préservation laryngée (DSS à 2 et 5 ans: 70% vs 64% et 55% vs 51% ; OS à 2 et 5 ans: 64% vs 57% et 44% vs 39%).

Ces résultats contradictoires soulignent l'importance de la sélection des patients, y compris une évaluation approfondie de la fonction du larynx avant d'envisager une approche de préservation laryngée [155] car si la maladie principale a déjà endommagé les cordes vocales, les protocoles de préservation laryngée entraînent rarement un retour aux fonctions normales. Chez ces patients présentant un larynx dysfonctionnel ou ayant subi une trachéotomie antérieure, la laryngectomie totale avec radiothérapie post-opératoire peuvent être utilisées comme un traitement primaire alors que les patients porteurs d'un larynx toujours fonctionnel peuvent subir un traitement non chirurgical avec la RCC comme modalité initiale de traitement et la laryngectomie de sauvetage sera réservée aux situations d'échec [156].

Le stade du carcinome laryngé (III /IVa) joue également un rôle essentiel dans le choix de la modalité thérapeutique la plus appropriée :

- 1) Une étude sur la base de données nationales sur le cancer aux Etats-Unis (NCDB) [157] a identifié 969 patients entre 2003 et 2006 avec un cancer du larynx T4a, et a démontré une survie globale inférieure des stratégies de préservation laryngée en comparaison avec la LT chez les patients atteints de la maladie T4a spécifiquement (une survie médiane de 39 mois vs 61 mois)
- 2) Les recherches de Chen et Halpern [158] basées sur le registre national du cancer en milieu hospitalier a rapporté que la RCC a présenté un résultat de survie pire que la laryngectomie totale pour les patients atteints de cancer du larynx de stade IV.
- 3) Une étude [159] utilisant la base de données nationales sur le cancer aux Etats-Unis a porté sur 5649 patients pour comparer entre une LT, une CI suivie de RT et une CI suivie de chirurgie, cette étude a révélé que les patients atteints de tumeurs T4a qui ont subi une CI-RT avait une survie globale pire par rapport à la chirurgie radicale ou à la CI + chirurgie mais il faut garder à

l'esprit que la majorité de ces patients (4113) ont été traités par LT (1431 patients étaient traités par CI + RT et 105 patients étaient traités par CI + chirurgie)

On conclut que les patients porteurs d'un cancer laryngé de stade T4a traités par la stratégie de préservation laryngée initialement ont une survie moins bonne que les patients traités par une laryngectomie totale initiale. Cependant, la survie globale n'est pas significativement pire pour les patients atteints d'un cancer du larynx T3 qui ont été traités initialement par la stratégie de préservation d'organe par rapport aux patients qui ont subi une chirurgie radicale [160].

6. Nouvelles données cliniques :

- À ce jour, seules deux stratégies de préservation laryngée chez des patients avec des cancers laryngés et hypopharyngés localement avancés non traités auparavant ont été validées : l'induction par TPF suivi de RT seul (GORTEC 2000-01) et RT avec du cisplatine concomitant (RTOG 91-11). L'essai RTOG 91-11 [122] n'a pas inclus dans l'étude un bras d'induction par TPF lors du lancement de cet essai puisqu'il a été conçu avant que le régime d'induction par TPF ne se révèle supérieur à PF dans l'essai GORTEC 2000-01 [115]. En conséquence, il y a un besoin de comparer le bras concomitant de RTOG et le bras TPF de l'essai GORTEC. L'essai de phase III français en cours (GORTEC 2014-03-SALTORL) compare l'induction par TPF suivie de RT chez les bons répondeurs avec la radio-chimiothérapie concomitante à base de cisplatine avec comme critère d'évaluation primaire la survie sans dysfonctionnement laryngo-œsophagien [161].
- Les patients avec un cancer laryngé ou de stade T2-3, N0-2 nécessitant une laryngectomie totale sont éligibles pour un protocole de préservation laryngée alors que les patients présentant une mauvaise fonction laryngo-œsophagienne au début

de traitement (en particulier ceux nécessitant une trachéotomie avant le traitement) doivent être traités par LT initiale. La décision d'inscrire un patient dans un protocole de préservation laryngée doit être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [161].

- Il existe une grande variabilité entre les centres dans le monde concernant l'applicabilité des résultats des essais cliniques sur les approches de préservation du larynx. En général, les patients éligibles à une stratégie de préservation du larynx sont des patients porteurs de cancers avancés du larynx et de l'hypopharynx non éligibles pour une chirurgie partielle. Fait important, les tumeurs T4 volumineuses s'étendant jusqu'à la zone post-cricoïde ne sont pas éligibles à la préservation du larynx. De plus, les patients qui ne sont pas candidats à recevoir du cisplatine doivent ne pas être généralement considérés pour une préservation laryngée compte tenu des faibles taux de réussite avec la radiothérapie exclusive [161].
- Le traitement avec la radiothérapie + cétuximab n'est pas une approche validée pour préservation du larynx et peut entraîner des résultats inférieurs par rapport à RT associée à la cisplatine [161].
- Pour transformer les résultats de ces essais en pratique clinique, il est important de suivre strictement les protocoles d'étude en respectant le bilan initial et les critères d'éligibilité, les protocoles de chimiothérapie, la prophylaxie / gestion des toxicités induites par le traitement, la réponse à l'évaluation du traitement, ainsi qu'un calendrier et des outils pour le suivi post-thérapeutique. De telles approches nécessitent des équipes multidisciplinaires expérimentées [161].

7.Des données concernant la survie :

a. Analyse des données concernant la survie globale :

Dans notre série, la survie globale moyenne est de 56.7 mois, et les taux de survie globale estimés à 2ans, 3ans et 5ans sont respectivement de 66%, 58%, 52%. En comparant nos résultats à ceux rapportés par la littérature, on constate que :

- 1) L'essai des Vétérans [126] a mené un essai randomisé portant sur 332 patients comparant la laryngectomie totale initiale à la CI à PF suivie d'une RT chez les bons répondeurs, le taux de survie à 2 ans était de 68% et à 3 ans de 53% dans le bras CI suivie de RT, ces résultats sont similaires à ceux rapportés par notre étude.
- 2) Le groupe EORTEC [127] a mené un essai similaire chez 194 patients non traités auparavant pour comparer la chimiothérapie d'induction à PF suivie d'une RT chez les bons répondeurs à la laryngectomie totale en première intention. Le taux de survie à 3 ans étaient de 53 % dans les bras CI + RT, similaire à celui trouvé dans notre étude, alors que notre taux de survie à 5 ans est relativement élevé par rapport à celui estimé dans l'essai de EORTEC (38%).
- 3) L'essai réalisé par GETTEC [128] chez 68 patients a comparé la laryngectomie totale suivie de RT contre une chimiothérapie d'induction suivie de RT chez les bons répondeurs, le taux de survie à 2 ans dans le bras chimiothérapie suivi de radiothérapie est de 69 %, ce qui est proche à la survie globale à 2 ans dans notre étude.
- 4) La GORTEC [149] a mené une étude de phase II randomisée sur 153 patients pour comparer une chimiothérapie d'induction à TPF suivie d'une RCC à cisplatine à une chimiothérapie d'induction à TPF suivie de RCC à cétuximab. La survie globale à 36 mois était de 75% dans le bras cisplatine et le bras cétuximab respectivement ; Ce taux de survie globale est meilleur que celui retrouvé dans notre étude à 3 ans.

5) L'essai allemand DeLOS-II de phase II randomisé [148] a comparé l'induction TP suivie de RT avec TP + cétuximab suivie de RT + cétuximab chez 180 patients après avoir omis 5-FU de la chimiothérapie en raison des décès associés au traitement ; La survie globale à 2 ans a été de 68,2% dans le bras sans cétuximab, et 69,3% dans le bras cétuximab ce qui comparable avec nos résultats.

b. Analyse des données concernant les récurrences :

Parmi les patients mis en rémission complète dans notre série, le taux de récurrence a été de 45.8% avec une survie sans récurrence estimée à 3ans de 46% et à 5 ans de 30%. En outre, 16.6% des patients ont présenté une évolution métastatique à distance associée à une récurrence locale et 29.2% une récurrence locale uniquement.

Une étude [156] incluant 120 patients avec des cancers laryngés et hypopharyngés classés T3 a comparé la RCC avec la laryngectomie totale initiale suivi de RT adjuvante ou RCC, La survie sans maladie (DFS) à 3 ans était de 55,7% pour les patients traités par RCC. Après un suivi médian de 3 ans, le taux de métastases local et distant était de 34,3% et 7,1% pour le groupe de RCC, ces résultats restent meilleurs que ceux rapporté par notre étude (survie sans récurrence loco-régionale à 3ans de 46% avec un taux de métastases local et distant de 45.8% et 16.6% respectivement).

L'obtention du contrôle local reste donc primordiale pour améliorer les résultats carcinologiques (survie sans récurrence, voire survie globale) de la stratégie de préservation laryngée.

CONCLUSION

Le cancer du larynx et de plus en plus fréquent dans notre contexte marocain, il est directement lié au tabagisme chronique et à l'alcool, ils touchent l'homme dans l'immense majorité des cas, la plupart du temps entre 45 ans et 70 ans. Le carcinome épidermoïde est la forme histologique la plus fréquente et son pronostic est l'un des meilleurs au sein des VADS.

Le traitement des tumeurs localement avancées du larynx varie en fonction du stade évolutif de la tumeur entre une laryngectomie totale mutilante et des protocoles de radiothérapie et de chimiothérapie (séquentielle ou concomitante) dans un cadre de préservation laryngée.

Les protocoles de préservation laryngée ont une efficacité démontrée sur la survie globale, la survie sans récurrence et la survie avec un larynx fonctionnel.

L'objectif de cette étude rétrospective était d'étudier les résultats thérapeutiques de la stratégie de préservation laryngée par radio-chimiothérapie pour le traitement des cancers localement avancés du larynx, telle qu'elle a été appliquée par l'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale de CHU Hassan II de Fès entre 2009 et 2017 ainsi que définir les facteurs prédictifs de réussite et d'échec de cette stratégie.

Au total, notre stratégie nous a permis d'obtenir une survie globale moyenne de 56.7 mois, avec une médiane de survie sans récurrence loco-régionale de 31.8 mois et sans métastases de 24.5 mois

3 facteurs ont été identifiés au cours de l'analyse des résultats thérapeutiques comme facteurs influençant la réussite de cette stratégie thérapeutique ; On mentionne : L'atteinte initiale de l'étage sous-glottique à la TDM avec un impact négatif sur la réussite du traitement, la mobilité initiale du larynx homolatéral avec un impact positif si elle conservée ou diminuée et l'aspect macroscopique de la tumeur laryngée qui reste peu significatif.

L'objectif des stratégies de préservation laryngée étant de conserver l'intégrité à la fois anatomique et fonctionnelle du larynx ; le développement d'outils d'évaluation (uniformisés, standardisés et validés en plusieurs langues) va être nécessaire pour pouvoir rapporter de manière objective des données fonctionnelles (phonation, déglutition, qualité de vie) chez les patients porteurs de cancer laryngé, et ainsi pour pouvoir comparer les résultats des différentes stratégies de traitement proposées ou en développement.

RESUMES

Resume :

INTRODUCTION :

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes du larynx restait jusqu'au début des années 1990 dominée par la chirurgie radicale, mutilante pour le patient et son entourage. Les thérapeutiques non chirurgicales que ce soit tout d'abord la radiothérapie seule puis en association avec la chimiothérapie en induction ou dans le cadre d'une radio-chimiothérapie (concomitante ou alternée) ont permis d'épargner la voix de bons nombres de patient sans, à priori, en altérer la survie qui reste toutefois le principal mot d'ordre en cancérologie ORL.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience du service d'ORL et de CCF en collaboration avec l'hôpital d'oncologie médicale du CHU Hassan II Fès dans la prise des tumeurs localement avancées du larynx en choisissant la stratégie de préservation laryngée tout en évaluant les résultats carcinologiques obtenues ainsi que de déterminer les facteurs prédictifs de succès et d'échec de cette stratégie.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus tous les patients de 2009 à 2017, traités par l'équipe multidisciplinaire de cancérologie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès selon une stratégie de préservation laryngée. Les critères d'exclusion étaient les patients jeunes de moins de 18 ans, les patients porteurs de double localisation ORL et les patients se présentant d'emblée avec des métastases. Au total, 57 patients ont été inclus et pour l'ensemble de cette population d'étude, les données de survie globale, de survie sans récurrence, et de survie avec larynx fonctionnel ont été recueillies.

RESULTATS :

Sur les 57 patients inclus, trois mois après la fin du traitement, 42.1% des patients étaient en rémission complète avec un larynx conservé. Après un suivi médian de 4 ans et 7 mois, les taux de survie globale et de survie sans récurrence estimés à 5 ans pour l'ensemble de la population sont respectivement de 52% et 30%.

CONCLUSION :

Le taux de survie avec larynx fonctionnel n'est pas pu être estimé dans notre population d'étude mais il peut être amélioré par une meilleure sélection des patients, une prise en charge multidisciplinaire incluant des soins de support, ainsi que l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction permettant d'obtenir un meilleur taux de réponse.

Abstract :

INTRODUCTION :

The treatment of squamous cell carcinomas of the larynx remained until the early 1990's dominated by radical surgery, mutilating for the patient and his entourage. Non-surgical therapies, first of all radiotherapy alone, then in combination with induction chemotherapy or in the context of radio-chemotherapy (concomitant or alternating) have made it possible to save the voice of a good number of patients without alter its survival, which remains the main goal in ENT oncology.

The objective of our work is to report the experience of the ENT and head and neck surgery service in collaboration with the medical oncology hospital of the Hassan II Fez University Hospital Center in the treatment of locally advanced tumors of the larynx by choosing the laryngeal preservation strategy while evaluating the carcinological results obtained as well as determining the predictors of success and failure of this strategy.

MATERIALS AND METHODS :

This is a retrospective monocentric study which included all patients from 2009 to 2017, treated by the multidisciplinary team of head and neck oncology of Hassan II University Hospital Center in Fez according to a laryngeal preservation strategy. The exclusion criteria were young patients under the age of 18, patients with dual ENT localization and patients presenting immediately with metastasis. A total of 57 patients were included, and for this overall study population, overall survival, recurrence-free survival, and survival with functional larynx data were collected.

RESULTS :

Of the 57 patients included, three months after the end of treatment, 42.1% of the patients were in complete remission with a preserved larynx. With a median follow-up of 4 years and 7 months, the overall survival and survival without recurrence estimated at 5 years for the whole population are 52% and 30% respectively.

CONCLUSION :

The survival rate with functional larynx could not be estimated in our study population but it can be improved by better patient selection, multidisciplinary management including supportive care, as well as the use of induction chemotherapy to obtain a better response rate.

ملخص :

مقدمة:

ظل علاج سرطان الخلايا الحرشفية في الحنجرة حتى أوائل تسعينيات القرن الماضي تحت سيطرة الجراحة الجذرية، مشوهة للمريض والوفد المرافق له. إن العلاجات غير الجراحية، أولاً وقبل كل شيء العلاج الإشعاعي وحده، ثم بالاقتران مع العلاج الكيميائي التعريفي أو في سياق العلاج الكيميائي الإشعاعي (المصاحب أو بالتناوب) أتاحت حفظ صوت عدد كبير من المرضى دون تغيير بقائه، الذي لا يزال الهدف الرئيسي في علم الأورام الأنف والأذن والحنجرة.

الهدف من عملنا هو الإبلاغ عن تجربة مصلحة الأنف والأذن والحنجرة بالتعاون مع مستشفى الأورام الطبي في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في علاج أورام متقدمة محلياً من الحنجرة من خلال اختيار استراتيجية حفظ الحنجرة مع تقييم النتائج المتعلقة بالسرطان المحصل عليها وكذلك تحديد العوامل المنبئة بنجاح وفشل هذه الاستراتيجية.

المواد والطرق:

تعتبر هذه الدراسة أحادية المركز بأثر رجعي شملت جميع المرضى من عام 2009 إلى عام 2017، تم علاجهم من قبل فريق متعدد التخصصات بقسم سرطان الوجه والعنق في مستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس وفقاً لاستراتيجية الحفاظ على الحنجرة. كانت معايير الاستبعاد هي المرضى الصغار تحت سن 18 سنة، والمرضى الذين يعانون من توطين مزدوج لسرطان الأنف والحنجرة والمرضى الذين يعانون من الانبثاث الفوري للورم السرطاني. أدرجت في هذه الدراسة مجموعة تضم 57 مريضاً، ولهذه المجموعة تم جمع معطيات عن معدل البقاء على قيد الحياة عموماً، البقاء على قيد الحياة دون انتكاس والبقاء على قيد الحياة بحنجرة وظيفية.

النتائج:

من بين السبعة و الخمسين مريضاً الذين تم شملهم، وبعد 3 أشهر من انتهاء العلاج، كان 42.1 بالمئة من المرضى في شفاء كامل بالإضافة إلى حنجرة محفوظة. مع متوسط متابعة من 4 سنوات و7 أشهر، كان معدل البقاء على قيد الحياة والبقاء على قيد الحياة دون انتكاس يقدر بعد 5 سنوات لجميع المرضى ب 52 بالمئة و30 بالمئة على التوالي.

الخلاصة:

لا يمكن تقدير معدل البقاء على قيد الحياة مع حنجرة وظيفية في مجموعة مرضانا ولكن يمكن تحسينه عن طريق اختيار المريض بشكل أفضل، الرعاية المتعددة التخصصات بما في ذلك الرعاية الداعمة، وكذلك استخدام العلاج الكيميائي التعريفي للحصول على معدل استجابة أفضل.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION :

IDENTITE :

Nom Prénom :

Sexe : F H

Age :

Origine :

Lieu de résidence :

Profession :

Statut marital :

Célibataire Marié Divorcé Veuf

Niveau Socio-économique :

N° de téléphone :

N° de dossier :

FACTEURS DE RISQUE :

o Tabac : Oui Non Passif

o Alcool : Oui Non

ANTECEDENTS :

Médicaux : Oui Non

Si Oui :

Chirurgicaux : Oui Non

Si Oui :

Familiaux : Oui Non

Si Oui :

CLINIQUE :

Délai de Consultation :

TDM CERVICALE :**BILAN D'EXTENSION :**

1. TDM TAP :

2. Radiographie du thorax :

3. Echographie abdominale :

4. IRM :

STADE TNM :

T :

N :

M :

Complications :

- Détresse respiratoire : Oui Non
- Surinfection : Oui Non
- Odynophagie : Oui Non

TRAITEMENT :Chirurgie : Oui Non

Si oui, quel geste ? :

- Date :
- Suites post-opératoires : Simples Surinfection
Déplacement de canules Pneumopathie
Autres

Chimiothérapie d'induction :

- Date de début :
- Toxines utilisées : CDDP-5FU-Docetaxel CDDP-5FU
Carboplatine-5FU Carboplatine-Paclitaxel
- Cures : 1 2 3
 4 >4
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :

- Toxicité : RAS Asthénie Anorexie vomissements
Mucite Alopecie Hépatite Dyspnée
Dysphagie Hypoacousie Thrombopénie
Neutropénie
- Compliance : Bonne Mauvaise
- Evaluation de la réponse :

La Radio-chimiothérapie concomitante :**La chimiothérapie :**

- Date de début :
- Toxines utilisées : Cisplatine CDDP+5FU Carboplatine
- Cures : <3 3 4 5
 6 7 >7
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :

La radiothérapie :

- Date de début :
- Type d'irradiation : Externe Curiethérapie
- Particule utilisée :
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :
- Toxicité : RAS Voix rauque Alopecie Hépatite
Mucite Dysphagie Radiodermite Asthénie
Hyposialie vomissements Œdème cervical
Douleur thoracique Fistule cutanée Thrombopénie
Neutropénie Anorexie
- Compliance : Bonne Mauvaise
- Evaluation de la réponse :

La radiothérapie exclusive :

Annexe 1 : Tableau des indications thérapeutiques pour les cancers sus-glottiques

T1	Radiothérapie
	Chirurgie par voie endoscopique au laser CO2
	Chirurgie par voie externe (laryngectomie supra-glottique) et curage cervical bilatéral
T2	Chirurgie par voie externe (laryngectomie supra-glottique, laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP) et curage cervical bilatéral
T3	Préservation laryngée
	Chirurgie (laryngectomie totale le plus souvent, exceptionnellement laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP) et curage cervical bilatéral
T4	Laryngectomie totale et curage cervical bilatéral
	Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable

Annexe 2 : Tableau des indications thérapeutiques pour les cancers glottiques

T1	Radiothérapie
	Chirurgie par voie endoscopique au laser CO2
	Chirurgie par voie externe (caudectomie, laryngectomie fronto-latérale, laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie)
T2	Chirurgie par voie externe (laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie, laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP ou CHEP et curage uni ou bilatéral)
T3	Préservation laryngée
	Chirurgie (laryngectomie totale le plus souvent, exceptionnellement laryngectomie supra-cricoïdienne avec CHP ou CHEP) et curage uni- ou bilatéral
T4	Laryngectomie totale et curage uni- ou bilatéral
	Radiothérapie et/ou chimiothérapie si inopérable

BIBLIOGRAPHIE

- [1] : **Chariba S.** La tuberculose primitive du larynx. These 230/2010, universite mohammed V faculte de medecine et de pharmacie de rabat.
- [2] : **Laitman JT, Reidenberg JS.** Specializations of the human upper respiratory and upper digestive tract as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia*. 1993 ; 8 :318-325.
- [3] : **Sadek H.** Profils epidemiologique, clinique, therapeutique et evolutif du cancer du larynx au service d'oncologie du CHU mohamed VI entre 2003 et 2008. These n°93/2010, université cadi ayyad-faculté de medecine et de pharmacie de Marrakesh.
- [4]. **Céruse P, Ltaied B et al.** Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx, EMC ORL 2012 :1-28.
- [5]. **Chavie D, Dubrulle F.** Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EMC ORL 2001 :1-26.
- [6]. **Carter HV.** Anatomy of the Human Body, Gray's Anatomy 1918 :951-952.
- [7]. https://ifsipromotion20172020.files.wordpress.com/2017/09/ue2-02_anatomie-et-physiologie-du-larynx_10_10_2017.pdf.
- [8]. **Lejeau AS & Belleville T.** UE appareil respiratoire, histologie de l'appareil respiratoire 2011. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-du-larynx/la-maladie/un-peu-danatomie.html/>
- [9]. **Bailey D, BSc, Goldenberg D, MD, FACS.** Surgical anatomy of the larynx. Operative Techniques in Otolaryngology 2019.
- [10]. **Elsevier masson.** Cancers du larynx et de l'hypopharynx 2016 :21-41.
- [11]. **Lefebvre JL, Chevalier D.** EMC-oto-rhino-laryngologie 2, 2005 :432-457.
- [12]. **Netter FH.** Atlas d'anatomie humaine.
- [13]. http://phoniatriestrasbourg.free.fr/Site_6/Larynx__physiologie.html
- [14]. http://corpshumain.ca/voies_aero.php

- [15]. **Pointreau Y, Schick U, Huguet F.** Place et intérêt de la chimiothérapie d'induction des cancers des VADS. *Cancer/ Radiother* 2017 ; 21 :505–509.
- [16]. **Laccourreye H.** Traitement chirurgical du cancer du larynx au cours du XXème siècle. *Ann Oto-laryngol Clin Cervico-faciale Bull Société Oto-laryngol Hôpitaux Paris* 2000 ; 117 :237–47.
- [17]. **Huet PC.** Cancer de l'épiglotte. Hyo-thyro-épiglottectomie. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1938 ; 2 :1052–5.
- [18]. **Alonso JM.** Conservative surgery of the larynx. *Trans Am Acad Ophthlmo Otolaryngol* 1947 ; 51 :633–42.
- [19]. **Leroux-robert J.** La laryngectomie horizontale sus-glottique conservatrice de la fonction vocale. *Bull Acad Nat Med* 1955 ; 139 :358–63.
- [20]. **Andre P, Pinel J, Laccourreye H.** La chirurgie partielle verticale des cancers du sinus piriforme. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1965 ; 82 :901–8.
- [21]. **Piquet JJ, Darras JA, Berrier A, Rous X, Garcette L.** Les laryngectomies subtotaales fonctionnelles avec cricohyoidopexie : technique, indications, résultats. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1986 ; 103 :411–5.
- [22]. **OUAZ K.** Évaluation des protocoles de préservation laryngée GORTEC2000–01 et TREMPIN en fonction des sous-localisations laryngées et hypopharyngées. Thèse N° /2013, université François-Rabelais-Faculté de médecine de Tours.
- [23]. **Tomifuji M, Araki K, Uno K, Kamida D, Tanaka S, Suzuki H, Tanaka Y, Kumura E, Hirokawa S, Taniani S, Shiotani A.** Transoral videolaryngoscopic surgery for laryngealand hypopharyngeal cancer– technical updates and long-term results. *Auris Nasus Larynx* 2019.
- [24]. **Piquet JJ, Chevalier D.** Laser et exérèse glottique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993 ; 110 :227–9.
- [25]. **Ossof RH, Sisson GA, Shapshay SM.** Endoscopic management of selected early vocal cord carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985 ; 94 :560–4.

- [26]. **Remacle M, Lawson G.** Transoral microsurgery is the recommended treatment for early glottic cancers. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999 ; 53 :175-8.
- [27]. **Eckel HM, Schneider C, Jungehülsing M, Damm M, Schröder U, Vössing M.** Potential role of transoral laser surgery for larynx carcinoma. *Lasers Surg Med* 1998 ; 23 :79-86.
- [28]. **Steiner W.** Results of curative microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993 ; 14 :116-21.
- [29]. **Denaro N, Russi EG, Lefebvre JL, Merlano MC.** A systemic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. *Radiology and oncology* 2014 ; 110 :16-24.
- [30]. **McLeod IK, Melder PC.** Da Vinci robot-assisted excision of a vallecular cyst: A case report. *Ear Nose Throat J* 2005 ; 84 :170-2.
- [31]. **Weinstein GS, O'Malley BW, Hockstein NG.** Transoral robotic surgery : Supraglottic laryngectomy in a canine model. *Laryngoscope* 2005 ; 115 :1315-9.
- [32]. **Hockstein NG, Olan JP, O'Malley BW, Woo YJ.** Robotic microlaryngeal surgery: A technical feasibility study using the daVinci surgical robot and an airway mannequin. *Laryngoscope* 2005 ; 115 :780-5.
- [33]. **Hockstein NG, O'Malley BW, Weinstein GS.** Assessment of intraoperative safety in transoral robotic surgery. *Laryngoscope* 2006 ; 116 :165-8.
- [34]. **Weinstein GS, O'Malley BW, Snyder W, Hockstein NG.** Transoral robotic surgery : Supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007 ; 116 :19-23.
- [35]. **Park YM, Byeon HK, Chung HP, Choi EC, Kim SH.** Comparison of treatment outcomes after transoral robotic surgery and supraglottic partial laryngectomy: Our experience with seventeen and seventeen patients respectively. *Clin Otolaryngol* 2013 ; 38 :270-4.
- [36]. **Morisod B, Simon C.** Applications de la chirurgie robotique transorale dans les tumeurs de la sphère ORL. *Revue Médicale Suisse* 2013. 9 :1765-1769.

- [37]. **Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW.** CISdichlorodiammine-platinum (II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1977 ;61 :359-66.
- [38]. **Peppard SB, Al-Sarraf M, Powers WE, Loh JK, Weaver AW.** Combination of cisplatin, oncovin, and bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in advanced untreated epidermoid cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1980 ;90 :1273-80.
- [39]. **Brasnu D, Ayache D, Hans S, Hartl D, Papon JF.** *Traité d'ORL. Médecine Sciences Publications ; 2008*
- [40]. **Drelichman A, Cummings G, Al Sarraf M.** A randomized trial of the combination of cis-platinum, oncovin and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer ;1983 ; 52 :399-403.*
- [41]. **Pivot X, Schneider M, Demard F.** Carcinomes epidermoides des voies aéro-digestives supérieures : nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques ;2003, 287 :153.
- [42]. **Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.** Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.*2007 ; 357 (17) :1695-1704.
- [43]. **Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.** Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 357(17) :1705-1715.
- [44]. : **Boudrant A.** Stratégie de préservation laryngée dans les carcinomes epidermoides localement avances du larynx et de l'hypopharynx. Thèse N° /2011, Faculte henri poincare, nancy-faculte de medecine de nancy.

- [45]. **Baumöhl J, Klimo J, Andrasina I, Jutka K.** Combined chemotherapy and radiotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer using cisplatin. *Neoplasma* 1987 ;34 :497- 502.
- [46]. **Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, and Forastiere AA.** Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23(34) :8646-54.
- [47]. **Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I et al.** Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 ; 359(11) :1116-27.
- [48]. **Bourhis j, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez-Pousa A, Hitt R, Vega Villegas ME, Duck I, Rosine D, Amellal N, et al.** Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24(18) : 2866-72.
- [49]. **Haddad RI, Tishler RB, Norris C, Goguen L, Balboni TA, Costello R, Wirth L, Lorch J, Andreozzi B, Annino D, and Posner MR.** Phase I study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27(27) :4448-53.
- [50]. **Xuan S, Caiyun H, Weichao C, Zhaoqu L, Yong C, Ankui Y.** Sequential four-drug chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for larynx preservation in resectable advanced larynx and hypopharynx cancer : a pilot study. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery* 2016 :9.
- [51]. **Bois E.** La nasofibroscopie chez l'enfant en consultation ORL : modalités et indications. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2019 ; 2 :51-56.

- [52]. La société suisse d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale. Panendoscopie.
site :https://www.orlhno.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/Pour_patients/Pathologies_ORL/Pharynx/IP-F_Panendoscopie.pdf. P1
- [53]. Schick U, Huguet F, Pointreau Y, Pradier O. Radiothérapie des cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement évolués : état de l'art, actualités et directions futures. *Cancer/Radiothérapie* 2017 :1-7.
- [54]. Guerbaoui M. Le cancer au Maroc. *Epidémiologie descriptive* 2000.
- [55]. Parkin DM, CS Muir CS. Cancer incidence in five continents. (Vol VI) Lyon. IARC Sci Publ 1992 :940-1.
- [56]. Mollen Jensen O, Estève J. Cancer in the European Community and its Member States. *Eur J Cancer* 1990 ; 26 :1167-256.
- [57]. Menegoz F, Chérié-Chaline L. Le cancer en France : incidence et mortalité, situation en 1995, évolution entre 1975 et 1995. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Secrétariat d'État à la Santé. Paris : La Documentation Française ; 1999.
- [58]. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal Cancer : Diagnosis and Preoperative Work-up. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2008 ; 41 :673-695.
- [59]. Charai I. Le cancer du larynx chez la femme. These n°4/2018, université sidi mohamed ben abdellah-faculté de médecine et de pharmacie de Fes.
- [60]. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès (2004-2007).
- [61]. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech 2007.
- [62]. Tavani A, Negri E, Tranceschi S, Barbone F et La Vecchia C. Attributable risk of the laryngeal cancer in Northern Italy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 1994 ; Vol 3 :121-125.
- [63]. Lam KU, Yuen AP. cancer of the larynx in Hong Kong, a clinico-pathological study. *Eur J Surg Oncol.* 1996 ; 22 :166-70.

- [64]. **Fassi Fihri J.** Le cancer du larynx chez la femme. Thèse N°185/2003 université Hassan II, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.
- [65]. Le cancer du larynx, expérience de l'institut national d'oncologie de rabat à travers une étude faite au service de radiothérapie, thèse N° 380/1987, université Mohamed V, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [66]. **Chbani L, Hafid I, Berraho M, Mesbahi O, Nejari C et Amarti A.** Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers de la région de Fès-Boulemane (Maroc). Eastern Mediterranean Health Journal 2013 ; Vol 19 N°3.
- [67]. **Bouallali H.** Le cancer du larynx chez la femme. Thèse N° 185/2003, université Hassan II, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.
- [68]. **Touati S, Ghorbal H, Benyouness A, Attia Z, Gritli S.** Carcinome épidermoïde du larynx chez la femme, squamous cell carcinoma of the larynx in woman. J Tun ORL 2014 ; 31 :13-16.
- [69]. **Barakate A.** Le cancer du larynx chez la femme, thèse N°213/2016 ; université Cheikh ANTA DIOP de Dakar, faculté de médecine de pharmacie et d'odontologie.
- [70]. **Hassen S, El Benno N.** Cancer du larynx a propos de 70 cas. Journal de Radiologie 2007, 88 : 10,1568.
- [71]. **Cherkaoui A, Oudidi A, El Alami N.** Profile épidémiologique de cancer du larynx au service ORL, CHU de Fès, Maroc. Revue d'épidémiologie et de santé publique ; 2009 ; 57 :3-59.
- [72]. **Franceschi S, Gallus S, Bosetti C, et al.** Laryngeal cancer in woman : tobacco, alcohol , nutrition and hormonal factors . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 ; 12 :7-514.
- [73]. **El Achkar I, Thome C, Elrassi B, et al.** Cancer du larynx, expérience de l'hôpital France -Dieu Beyrouth 1992-1996.
- [74]. **Medrare L.** le cancer du larynx, thèse N°006/2011, université Sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

- [75]. **Trigg DJ, Lait M, Wenig BL.** Influence of alcohol on the stage of laryngeal cancer risk : a case-control study. *Cancer causes control.* 2002 ; 13 :957-64.
- [76]. International agency for research on cancer. Alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, volume 44 ; 1988.
- [77]. **Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM, Kupper LL, Hermann N, Amsel J et al :** laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. *Am J Epidemiol* 1984, 120 : 358-69.
- [78]. **Marchand JL, Luce D, Lecierc A, Goldberg P, Orłowski E, Bugel I et al :** laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers : results of a case-control study. *Am J Ind Med* 2000 ; 37 : 581-9.
- [79]. **Eisen EA, Tolbert PE, Hallock MF, Monson RR, Smith JJ, Woskie BR.** Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. A case-control study of larynx cancer. *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 185-202.
- [80]. **Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA.** An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *J Occup Environ Med* 1997 ; 6 :639-51.
- [81]. **Fladers WD, Cann CI, Rothman KJ, Fried MP.** Work related risk factors of laryngeal cancers. *Am J Epidemiol* 1984 ; 119 : 23-32.
- [82]. **Goldberg P, Lecierc A, Luce D, Morcet MJ, Brugere J.** Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation : results of a case-control study. *J Occup Environ Med* 1997 ; 5 : 477-82.
- [83]. **Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C.** Laryngeal cancer in woman : Tobacco, alcohol, nutrition and hormonal factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 ; 12 : 514-7.

- [84]. **Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, La Vecchia C, E Negri, M Parpinel, S Franceschi.** Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol.* 2003 Jan ;14(1) :162–7.
- [85]. **Cattaruzza S, Maisonneuve P and Boyle P.** Epidemiology of laryngeal cancer . *Oral Oncol, Eurj cancer vol 323.* 1996 ; N°5 :293–305.
- [86]. **Maier H, Gewelke U, Dietz A, Heller WD.** Risk factors of cancer of the larynx : results of the Heidelberg case–control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 ; 107(4) : 577–82.
- [87]. **Maier H, Tisch M.** Epidemiology of laryngeal cancer : results of the Heidelberg case–control study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997 ; 527 :160–4.
- [88]. **Koufman JA, Burke AJ.** The Etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1997 ; 30(1) :1–19.
- [89]. **Lindenberg H, Krogdhal A.** Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Chir Otolaryngol* 1997 ; 22 : 382–6.
- [90]. **Gok U, Ozdarendeli A, Keles E.** Detection of Epstein–barr virus DNA by polymerase chain reaction in surgical specimens of patients with squamous cell carcinoma of the larynx and vocal cords nodules. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg .* 2003 ; 5 : 134–8.
- [91]. **Schantz SP, Spitz MR, Rhsu TC.** Mutagen sensibility in patients with and head and cancer , a biological risk of multiple primary malignancies . *J Natt cancer insta* 1990 ; 82 :1773–5.
- [92]. **Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I, Cooper MP, De vries N, Nanta JJ.** Increased mutagen sensibility in head and neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors. *Int J Cancer* 1994 ; 56 : 816–89.
- [93]. **Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Char D, Spitz MR, Wei Q.** Glutathione–S–transferase polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1999 ; 84 :220–4.

- [94]. Jourenjova N, Reinikainen M, Bouchardy C, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A. Larynx cancer risk in relation to glutathione-S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 ; 7 : 19–23.
- [95]. Nishimoto IN, Pinheiro NA, Rogatto SR, Carvalho AL, De maura RP, Caballero OL et al. Alcohol deshydrogenase 3 genotype as a risk factor for upper aerodigestive tract cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130 : 78–82.
- [96]. Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Bofetta P, Bouchardy C, et al : Pooled analysis of alcohol deshydrogenase genotypes and head and neck cancer : a huge review. *Am J Epidemiol* 2004 ; 159 : 1–16.
- [97]. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx, EMC ORL 2001 : 1–26.
- [98]. Hammami B, Mnejja M, Bouguacha L, Achour I, Khaireddine BM, Chakroun A, Charfeddine L, Ghorbel A. Cancer du larynx : confrontation anatomoclinique et scannographique. *Feuillets de radiologie* 2011 ; 52 :17–24.
- [99]. Robet Y, Rocourt N, Chevalier D, Duhamel A, Carcasset S, Lemaitre L. Helical CT of the larynx : a comparative study with conventional CT scan. *Chi Radiol* 1996 ; 51 : 882 – 5.
- [100]. Zbaren P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer : endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch otorhinolaryngol* 1997 ; 254 : 117 – 22.
- [101]. Stokkel MP, Broek FW, Hordijk GJ, Koole K, Van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 229 – 34.
- [102]. Kau RJ, Alexiou C, Laudenschlager C, Werner M, Schweiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F18 in a routine clinical setting. *Arch otolaryngol head and neck surg* 1999 ; 125 : 1322 – 8.

- [103]. **Lam KU, Athony Yuen PW.** Cancer of the larynx in Hong Kong : a clinicopathological study. *European journal of surgical oncology* 1996 ; 22 : 166–170.
- [104]. **Raitola HS, Pukander JS.** Changing trends in the incidence of laryngeal cancer. *Acta Oncol* 1997 ; 36 (1) : 33–6.
- [105]. **Ferlito A.** Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL department of Padua university from 1966 to 1976 . *Acta Otolaryngologica, supplement*, 1976 ; 342 : 1–88.
- [106]. **Leroux –Robert J.** Etude statistique de 620 carcinomes laryngés opérés personnellement depuis plus de 5 ans (1955–1969). *Ann Otolaryngol.* 1974 ; 91 : 445–458.
- [107]. **Desaulty A, Sancho H.** Etude prospective des epitheliomas du larynx (EPEL 1975–1981) *Ann Otolaryng.* 1983 ; 100 : 167–180.
- [108]. **Sobin LH, Wittelkind CH.** TNM classification of malignant tumors . Geneva : UICC, 2002 :272.
- [109]. **Righini C, Mouret P, Wu D, Blanchet, Reyt E.** Is hepatic ultrasonography necessary in the initial check-up of patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2001 ; 118 (6) : 359–64.
- [110]. **Lam KU, Athony Yuen PW.** Cancer of the larynx in Hong Kong : a clinicopathological study. *European journal of surgical oncology* 1996 ; 22 :166–170.
- [111]. **Fleming ID, Cooper JS, Henson DE.** AJCC cancer staging handbok. 5 ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 1998.

- [112]. **Horn S, Ozsahin M, Lefèbvre JL, Horiot JC, Lartigau E.** Larynx preservation : what is the standard treatment. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2012 ; 84 : 97-105.
- [113]. **Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, et al.** Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 :1096-104.
- [114]. **Lorch JH, Goloubesa O, Haddad R, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al.** Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck : long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 153-9.
- [115]. **Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al.** Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Nat Cancer Inst* 2009 ; 101 :498-506.
- [116]. **Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al.** Long-term Results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2015 :108.
- [117]. **Hitt R, Lopez--Pousa A, Martinez Trufero J, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005 ; 23 (34) :8636--8645.
- [118]. **Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.** Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 ;355 (9208) : 949-955.

- [119]. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003 ;349(22) : 2091–2098.
- [120]. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11 : A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 :845–52.
- [121]. Bouthis J, Guigay J, Temam S, Pignon JP. Chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Ann Oncol* .2008 ; 17 (10) : 39–41.
- [122]. Hitt R, Amador ML, Quintela-Fandino M, et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2006 ; 106(1) : 106–111.
- [123]. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992 ; 10(8) : 1245– 1251.
- [124]. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. <http://ctep.cancer.gov>.2006
- [125]. JD Cox, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 ; 31(5) : 1341–1346.
- [126]. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1685–90.
- [127]. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick T, Collette L, Shamoud T. Larynx preservation in piriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 890–9.

- [128]. Richard JM, Sancho–Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998 ; 34 : 224–8.
- [129]. Lefebvre JL, Wolf G, Luboinski B. Meta–analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH–NC) : (2) Larynx preservation using neoadjuvant chemotherapy in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 1473.
- [130]. Lefebvre JL, Rolland F, TesselaaM, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Nat Cancer Inst* 2009 ; 101 :142–52.
- [131]. Colevas AD, Busse PM, Norris CM, Fried M, Tishler RB, Poulin M, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, 5–fluorouracil, and leucovorin for squamous cell carcinoma of the head and neck : a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 :1331–9.
- [132] Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Fried MP, Gomolin HI, Amrein P, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, 5–fluorouracil, and leucovorin as induction for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 :3503–11.
- [133]. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Lamb CC, Fried MP, Goguen LA, et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5–fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 : 153–9.
- [134]. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, Busse P, Goguen L, Sullivan C, et al. Docetaxel, cisplatin, and 5–fluorouracil based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : the Dana Farber Cancer Institute experience. *Cancer* 2003 ; 97 :412–8.

- [135]. Pignon JP, Syz N, Posner M, Olivares R, Le Lann L, Yver A, et al. Adjusting for patient selection suggests the addition of docetaxel to 5-fluorouracil– cisplatin induction therapy may offer survival benefit in squamous cell cancer of the head and neck. *Anticancer Drugs* 2004 ; 15 : 331–40.
- [136]. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, Joosens E, Van Laer C, Awada A, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer : a phase I–II feasibility study. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 638–45.
- [137]. Bourhis J, Armand JB, Pignon JP. Update of MACH–NC (Meta–Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 22 : 5505.
- [138]. Bonomi MR, Blakaj A, Blakaj D. Organ preservation for advanced larynx cancer : A review of chemotherapy and radiation combination strategies. *Oral Oncology* 2018 ; 86 :301–306.
- [139]. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J, Lefebvre JL, Barzan L, de Raucourt D, Geoffrois L, Giurgea L, Hupperets P, Leemans CR, Licitra L, Rolland F, Tesselaar M, Vermorken JB, Gregoire V, for the EORTC Head and Neck Cancer And Radiation Oncology Cooperative Groups. Long–term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *European Journal Of Cancer* 2016 ; 65 :109–112.
- [140]. Posner M, Colevas A, Tischler RB. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 2000 ; 27 : 13–24.
- [141]. Haddad R, Wirth L, Posner M. Integration of chemotherapy in the curative treatment of locally advanced head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003 ; 3 : 339–55.

- [142]. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced respectable oropharyngeal carcinoma : A University of Pennsylvania Phase II trial. *J Clin Oncol* 2002 ;20 : 3964-71.
- [143]. Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, Kies MS, Rademacker AW, Witt ME, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil and hydroxyurea chemoradiotherapy : curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 320-6.
- [144]. Haddad R, Tishler RB, Norris CM, Mahadevan A, Busse P, Wirth L, et al. Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy for head and neck cancer and the case for sequential, combined modality treatment. *Oncologist* 2003 ; 8 : 35-44.
- [145]. Urba S, Wolf G, Bradford C. Improved survival and decreased late salvage surgery using chemo-selection of patients for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 22 : 497.
- [146]. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer : a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1515-22.
- [147]. Horn S, Ozsahin M, Lefèbvre JL, Horiot JC, Lartigau E, on behalf of AROME. Larynx preservation : What is the standard treatment. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2012 ; 84 :97-105.

- [148]. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, Kölbl O, Hautmann MG, Strutz J, Schreiber F, Bockmühl U, Schilling V, Feyer P, de Wit M, Maschmeyer G, Jungehülsing M, Schroeder U, Wollenberg B, Sittel C, Münter M, Lenarz T, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O, Rudack C, Eich HT, Foerg T, Preyer S, Westhofen M, Welkoborsky HJ, Esser D; Thurnher D; Remmert S; Sudhoff H; Görner M; Bünzel J; Budach V, Held S; Knödler M, Lordick F, Wiegand S, Vogel K, Boehm A, Flentje M, Keilholz U (German larynx organ preservation study group; DeLOS). Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) vs. Cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy – final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. The European Society for Medical Oncology 2018.
- [149]. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : The TREMP LIN randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2013, *31* :853–859.
- [150]. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010 ; *11* :21–8.
- [151]. Harris BN, Biron VL, Donald P, Farwell DG, Luu QC, Bewley AF et al. Primary surgery vs chemoradiation treatment of advanced-stage hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2015 ; *141* :636–640.
- [152]. Timmermans AJ, de Gooijer CJ, amming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. T3–T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute ; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/–sacrificing protocol. *Head Neck* 2015 ; *37* :1495–1503.
- [153]. Dziegielewski PT, O’Connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Mlynarek MA et al. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer : a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg J Otorhinolaryngol Chir Cervicofac* 2012 ; *41* :56–64.

- [154]. **Al-Gilani M, Skillington SA, Kallogjeri D, Haughey B, Piccirillo JF.** Surgical vs nonsurgical treatment modalities for T3 glottic squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 ; 142(10) :940-946.
- [155]. **Chen SA, Muller S, Chen AY, et al.** Patterns of extralaryngeal spread of laryngeal cancer : thyroid cartilage penetration occurs in a minority of patients with extralaryngeal spread of laryngeal squamous cell cancers. *Cancer* 2011 ;117(22) :5047-51.
- [156]. **Nair SV, Mair M, Sawarkar N, Chakrabarti S, Qayyami B, Nair D, Chaturvedi P, Gupta T, Argawal JP.** Organ preservation vs primary surgery in the management of T3 laryngeal and hypopharyngeal cancers. *European Archives Of Oto-Rhino-Laryngology* 2018 :1-2.
- [157]. **Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, et al.** Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer : patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 92 (3) :594-601.
- [158]. **Chen AY, Halpern M.** Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 133 :1270-6.
- [159] **Nocon CC, Yesensky J, Ajmani GS, Bhayani MK.** Failed larynx preservation and survival in patients with advanced larynx cancer. *Am J Otolaryngol* 2019 ; 40 :542-546.
- [160]. **Zhao-Xian T, MD, Juing-lin G, Ya-Hui W, Zhen-Hua L, MD, He Y, Yi-Xiu L, MD, Xiao-Hong Z.** Efficacy comparaison between primary total laryngectomy and non surgical organ preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer. *Medicine* 2018 ; 27 :21.
- [161]. **Argiris A, Lefebvre JL.** Laryngeal Preservation Strategies in Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Frontiers in oncology* 2019 ; 9 : 419 ;1-7.

بروتوكول حفظ الحنجرة في حبس سرطان الحنجرة المتقدم محليا (بصدد 57 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/07/06

من طرف

السيدة يسرى أفكار

المزداد في 1994/01/01 بتاونات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان الحنجرة المتقدم - الحفاظ على الحنجرة - العلاج

اللجنة

الرئيس	السيد محمد نور الدين الأمين العلمي أستاذ في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
المشرف	السيد نجيب بن منصور أستاذ ميرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة
الأعضاء	السيدة سميرة الفقير أستاذة في علم الأوبئة السريري
	السيدة أريفي سامية أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية
	السيدة نوال حماس أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي