

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
RAPPEL ANATOMIQUE	13
I. Topographie et rapports	14
II. Vascularisation du cavum	19
III. Innervation du cavum	22
IV. Drainage lymphatique	24
PATIENTS ET METHODES	26
I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE	27
II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE	27
III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	27
IV. COLLECTE DES DONNEES	28
V. ANALYSE STATISTIQUE	29
VI. CLASSIFICATIONS UTILISEES	29
RESULTATS	32
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	33
II. ETUDE CLINIQUE	38
1. Les antécédents	38
2. Circonstances de découverte	39
3. Caractéristiques cliniques	40
3.1. Le délai de consultation	40
3.2. Le délai de Diagnostic	40
3.3. Le délai de prise en charge	40
3.4. Les manifestations cliniques	40
4. Examen clinique	46
III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	49
IV. BILAN PARACLINIQUE	49
1. Bilan radiologique	49
1.1. Bilan locorégional	49
1.2. Bilan d'extension à distance	53

2. Bilan biologique-----	54
3. Moyens diagnostic-----	54
V. CLASSIFICATION TNM-----	55
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE-----	58
1. Chimiothérapie -----	58
1.1. Chimiothérapie néoadjuvante -----	58
1.2. Chimiothérapie Concomitante -----	60
1.4. Toxicité de la chimiothérapie-----	60
2. Radiothérapie-----	61
2.1. Modalités -----	61
2.2. Toxicité de la radiothérapie -----	62
VII. EVOLUTION ET SUIVI -----	63
1. Evolution -----	63
2. Le suivi -----	66
DISCUSSION-----	67
I. EPIDEMIOLOGIE -----	68
II. FACTEURS DE RISQUE -----	71
1. Facteurs viraux -----	72
2. Facteurs génétiques -----	73
3. Facteurs environnementaux et diététiques -----	74
III. LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES -----	76
1. Délai de consultation -----	76
2. Manifestations cliniques -----	76
3. Examen clinique -----	79
IV. ANATOMOPATHOLOGIE -----	80
V. EXAMENS PARACLINIQUES -----	85
1. Imagerie -----	85
1.1. Bilan locorégional -----	85
1.2. bilan d'extension à distance -----	86
2. Bilan pré-thérapeutique -----	87
VI. CLASSIFICATION ET STADIFICATION TNM -----	88
VII. TRAITEMENT -----	94

1. BUTS -----	94
2. Moyens -----	95
3. Indications -----	111
VIII. SURVEILLANCE ET EVOLUTION POST THERAPEUTIQUE-----	113
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES -----	115
X. RESULTATS THERAPEUTIQUES -----	117
XI. PREVENTION ET DEPISTAGE -----	117
CONCLUSION-----	118
RESUMES -----	120
ANNEXES -----	124
REFERENCES -----	130

Liste des abréviations

AC	: Aucun changement
ACTH	: Adréno cortico trophic hormone
ADP	: Adénopathie
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ATCD	: Antécédent
BEC	: Bléomycine, Epirbucine et Cisplatine
CHU	: centre hospitalier universitaire
CK	: créatine kinase
CNP	: « NPC » carcinome nasopharyngé
CT	: Chimiothérapie
EBER	: ARN précoce du virus EB
EBNA	: Antigène nucléaire du virus EB
EBV	: virus d'Epstein-Barr
F	: Feminin
FEV	: forced expiratory volume
FSH	: hormone folliculo stimulante
FU	: fluorouracil
GH	: growth hormone
Gy	: gray
HLA	: antigène leucocytaire humain
I	: nerf olfactif
Ig	: Immunoglobulines
II	: nerf optique
III	: nerf occulo-moteur

IMRT	: Radiothérapie par modulation d'intensité
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: nerf trochléaire
IX	: nerf glosso-pharyngien
LH	: hormone lutéinisante
LMP	: Protéine Membranaire Latente du virus EB
UCNT	: undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal
M	: masculin
MV	: Méga volt
NFS	: numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: otorhinolaryngologie
ORN	: ostéoradionécrose
PDV	: perdu de vu
PM	: Progression de la maladie
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
RT	: radiothérapie
TAP	: thoraco-abdomino-pelvien
TDM	: tomодensitométrie
TNM	: tumor node metastasis
SCM	: stérno cléido mastoïdien
SG	: survie globale
SSR	: survie sans récurrence
UICC	: union internationale contre le cancer

- V : nerf trijumeau
- V1 : nerf ophtalmique
- V2 : nerf maxillaire
- V3 : nerf mandibulaire
- VI : nerf abducens
- VII : nerf facial
- VIII : nerf vestibulo-cochléaire
- X : nerf vague
- XI : nerf accessoire
- XII : nerf hypoglosse

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Coupe anatomique sagittale du nasopharynx -----	14
Figure 2. Coupe sagittale médiale du cavum -----	16
Figure 3. Coupe sagittale médiane des parois du nasopharynx -----	18
Figure 4. Vascularisation artérielle du nasopharynx -----	20
Figure 5. Vascularisation artérielle du nasopharynx -----	21
Figure 6. Innervation du nasopharynx -----	23
Figure 7. Aires ganglionnaires cervicales -----	24
Figure 8. Les voies de drainage du cou-----	25
Figure 9. Répartition des patients selon l'âge.-----	34
Figure 10. Répartition des patients en fonction de sexe. -----	35
Figure 11. Répartition des patients selon le lieu de résidence. -----	36
Figure 12. Répartition des patients selon la couverture sociale. -----	37
Figure 13. répartition des patients selon les antécédents. -----	38
Figure 14. image d'une patiente suivie pour UCNT au CHU Hassan II Fès présentant une tuméfaction cervicale.-----	41
Figure 15. Répartition des patients en fonction des signes otologiques. -----	42
Figure 16 . Répartition des patients selon les signes rhinologiques. -----	43
Figure 17 . Répartition des patients en fonction des signes neurologiques.-----	45
Figure 18. Répartition des patients selon les manifestations cliniques. -----	46
Figure 19 . Répartition des patients en fonction de la localisation des adénopathies.-----	47
Figure 20 . Répartition des patients selon le siège de l'ADP. -----	48
Figure 21. Image : Coupes scannographiques d'un patient suivi pour UCNT : -----	51
Figure 22. Image : Image par résonance magnétique d'un patient suivi pour UCNT -----	52
Figure 23. Carcinome indifférencié de type nasopharyngé: infiltration de la muqueuse nasopharyngée par des massifs tumoraux (HESx100). -----	82
Figure 24. carcinome indifférencié de type nasopharyngé: infiltration par des massifs syncytiaux composés de cellules arrondies atypiques avec un stroma lymphoïde (HESx400).-----	83
Figure 25. Modalités d'extension des cancers du cavum [65]. -----	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification TNM des carcinomes du nasopharynx -----	30
Tableau 2. Classification en stades des carcinomes du nasopharynx -----	31
Tableau 3. répartition des malades selon l'année de recrutement.-----	33
Tableau 4. Répartition des malades en fonction des circonstances de découverte ----	39
Tableau 5. Récapitulatif des résultats du bilan d'extension.-----	55
Tableau 6 . Répartition des patients selon la classification TNM.-----	56
Tableau 7. Répartition des patients qui ont abandonné le traitement. -----	64
Tableau 8. Description des critères cliniques et thérapeutiques des cas présentant une rechute. -----	65
Tableau 9. Comparaison de la médiane d'âge entre différentes séries.-----	70
Tableau 10. Comparaison du Sex-Ratio entre différentes séries. -----	71
Tableau 11. Récapitulatif des manifestations cliniques de l'UCNT selon les séries. ----	78
Tableau 12. Répartition des patients selon l'extension tumorale T. -----	90
Tableau 13. Répartition des patients selon l'extension ganglionnaire N.-----	91
Tableau 14. Répartition des patients selon l'extension métastatique (M) au moment du diagnostic-----	92
Tableau 15. Stadification TNM [104].-----	92
Tableau 16. comparaison des stades cliniques des patients entre les séries -----	93
Tableau 17. Comparaison des résultats de rechute locorégionale selon les séries ---	114
Tableau 18 . comparaison des résultats de métastases selon les séries -----	115

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes du nasopharynx (cavum ou rhinopharynx) sont surtout représentées par le carcinome nasopharyngé (NPC) qui est une tumeur d'origine épithéliale rendant compte de plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum [1]. L'entité la plus fréquente du NPC est l'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type). Il diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son aspect histologique caractéristique, son épidémiologie, sa répartition géographique et sa relation avec le virus d'Epstein Barr. Chez l'enfant, l'UCNT est l'une des rares tumeurs d'origine épithéliale.

Les NPC ont une répartition géographique particulière avec une incidence faible (<1/100000) en Europe et dans les pays occidentaux, intermédiaire (3 à 7/100000) dans les pays du pourtour méditerranéen et élevée (10 à 30/100000) en Asie du Sud-est [2]. Le cancer du cavum de l'enfant et de l'adulte jeune est fréquent dans les pays du pourtour méditerranéen où il représente 5 à 10% de toutes les tumeurs pédiatriques et 18% des carcinomes du nasopharynx [1, 3, 4]. La distribution de l'UCNT est bimodale selon l'âge avec un premier pic d'incidence entre 10 et 20 ans et un second entre 40 et 60 ans [4-6]. Les manifestations cliniques sont très variables, elles sont dominées par les adénopathies cervicales, suivies par les signes rhinologiques et neurologiques. L'imagerie puis la biopsie de la masse du nasopharynx ou d'un ganglion cervical confirme le diagnostic. L'imagerie avec ses différentes modalités joue un rôle capital dans le bilan d'extension et dans le suivi des tumeurs du nasopharynx.

En pédiatrie, il s'agit d'une tumeur très chimio et radiosensible et même radiocurable. L'irradiation du nasopharynx et des aires ganglionnaires cervicales reste le traitement de référence de cette maladie. La majorité des protocoles pédiatriques y associent de la chimiothérapie. L'intérêt d'une chimiothérapie concomitante ou suivant la radiothérapie est toujours débattue. La radiothérapie est la pierre angulaire du traitement et les progrès récents notamment la radiothérapie conformationnelle

et l'irradiation avec modulation d'intensité permettent d'envisager une meilleure probabilité de contrôle tumoral tout en limitant les effets secondaires qui altèrent la qualité de vie des patients qui ont une survie importante.

Les objectifs de notre étude sont :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et évolutives des UCNT chez l'enfant.
- Mettre le point sur les actualités thérapeutiques du cancer du cavum chez l'enfant.
- Identifier les obstacles et les défis de prise en charge des UCNT chez l'enfant dans notre contexte.
- Evaluer l'évolution à moyen terme des enfants traités pour UCNT.

RAPPEL ANATOMIQUE

I. Topographie et rapports : [7-16]

1. Topographie :

Le cavum (appelé également nasopharynx ou rhinopharynx) est le segment supérieur de la cavité pharyngienne, situé en arrière des choanes, sous la base du crâne et en avant des deux premières vertèbres cervicales. Il est constitué d'une paroi musculo-aponévrotique limitant une cavité impaire et médiane. Le nasopharynx a schématiquement la forme d'un cube ouvert en avant d'où le terme cavum. Chez l'enfant, il est réduit à une simple fente dont le diamètre antéropostérieur est nettement plus grand que le diamètre vertical. Il comporte six parois.

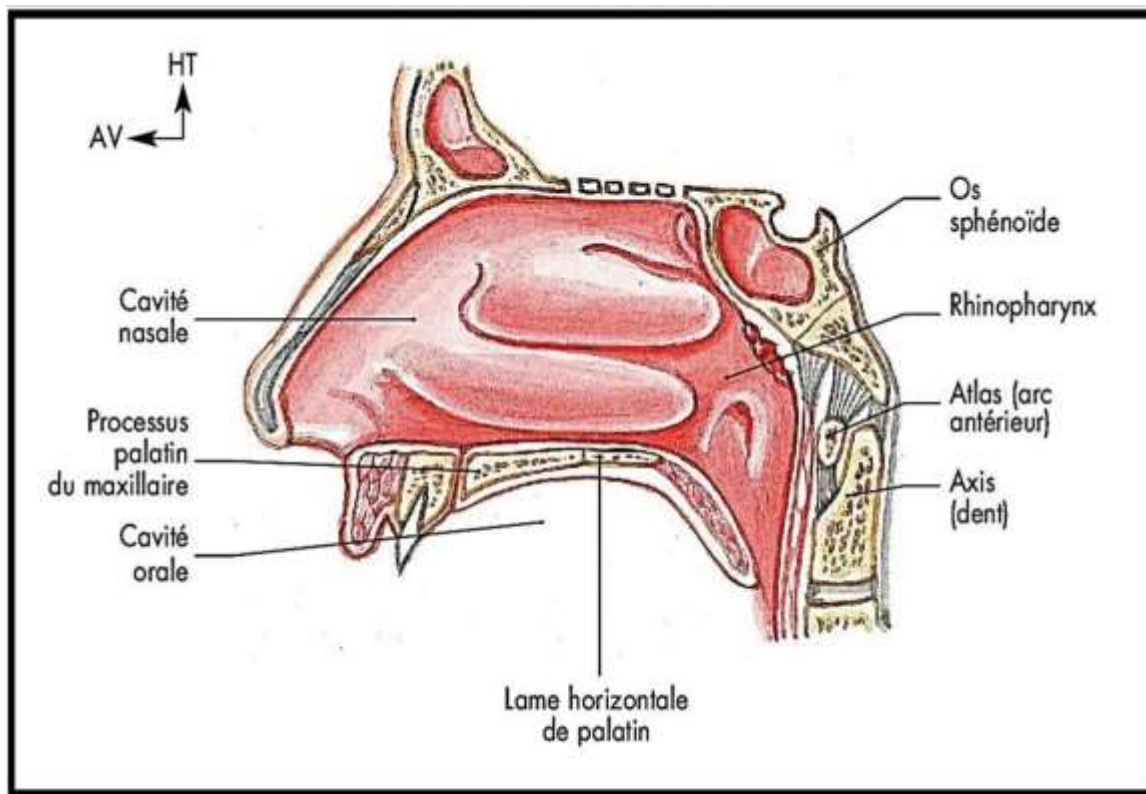


Figure 1. Coupe anatomique sagittale du nasopharynx

a. Parois latérales :

Elles sont musculo-aponévrotiques, elles séparent le cavum des espaces para-pharyngés rétrostyliens et préstyliens et leur contenu vasculaire et nerveux. Entre l'éminence tubaire ou pli salpingo-pharyngien et la paroi postérieure du nasopharynx se trouve une dépression profonde, c'est la fossette de Rosenmüller. Cette excavation a deux versants : l'un postérieur formé par la paroi postérieure du rhinopharynx, l'autre antérieur constitué par la paroi postéro interne saillante de la trompe fibro-cartilagineuse.

b. Paroi antérieure :

En avant, le cavum communique directement avec les fosses nasales par les choanes séparées sur la ligne médiane par le bord dorsal du septum nasal, les sinus maxillaires, et plus haut les sinus ethmoïdaux.

c. Paroi postérieure :

Elle correspond à l'espace rétropharyngé, espace virtuel situé entre l'espace muqueux pharyngé et l'aponévrose prévertébrale. Par son intermédiaire, le cavum répond à la partie inférieure de la fosse cérébrale postérieure.

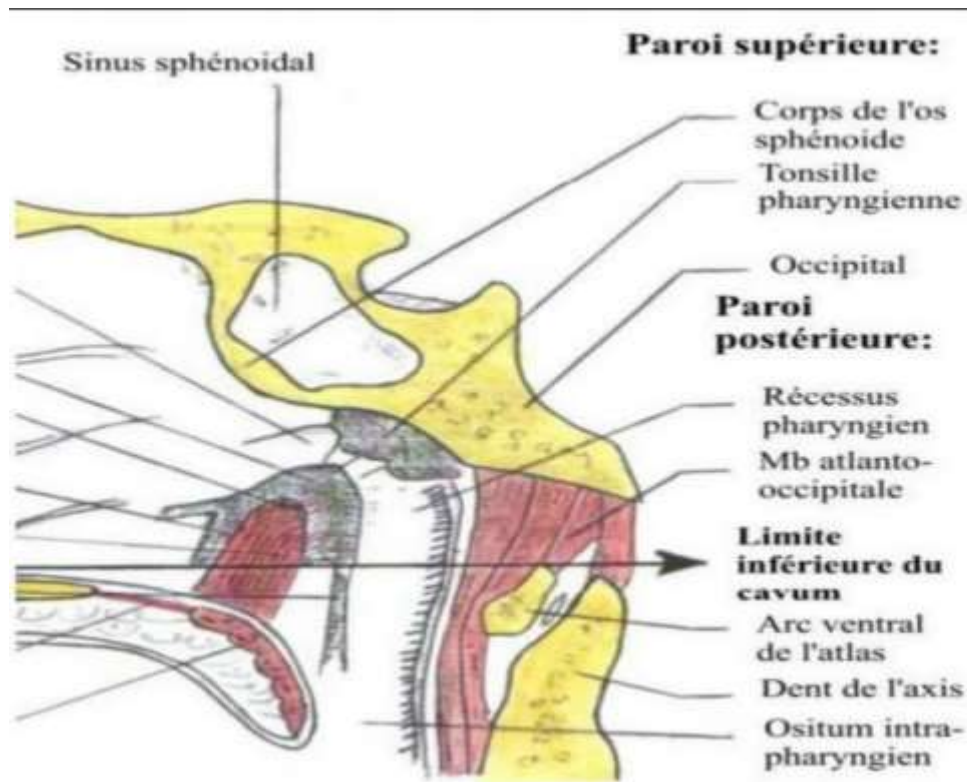


Figure 2. Coupe sagittale médiale du cavum

d. Paroi supérieure :

Elle est constituée par un plan osseux incliné en bas et en arrière constitué par le corps du sphénoïde sur lequel repose le sinus sphénoïdal. Plus en arrière, la paroi se poursuit en pente douce avec le clivus (qui correspond à la soudure de la lame quadrilatère de l'os sphénoïde et de la lame basilaire de l'os occipital). Puis plus bas, la paroi est constituée par le ligament atloïdo-occipital derrière lequel on retrouve le rachis cervical supérieur.

e. Paroi inférieure :

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas qui prolonge le plancher des cavités nasales. Il s'agit d'une limite virtuelle correspondant à un plan horizontal passant par le bord postérieur du palais osseux et le bord supérieur de l'arc antérieur de l'atlas ou l'articulation atlanto-axiale selon les auteurs. Si la face postérieure du voile du palais appartient au rhinopharynx, la face inférieure appartient à l'oropharynx. En arrière du voile du palais, l'ostium intra pharyngien fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx.

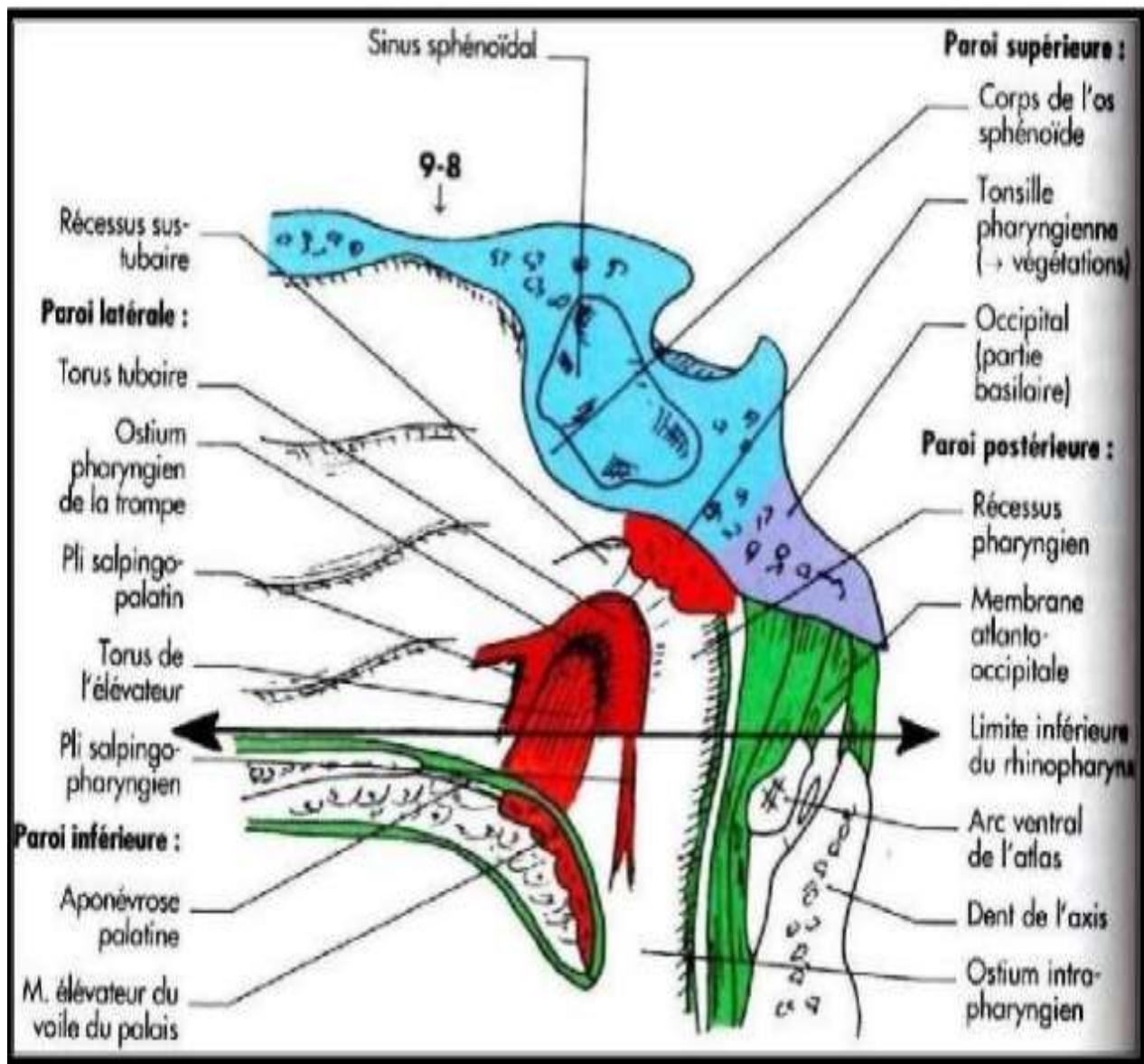


Figure 3. Coupe sagittale médiane des parois du nasopharynx

2. Rapports anatomiques du cavum :

La symptomatologie du cancer du nasopharynx est expliquée par la situation anatomique profonde de cette cavité et ses rapports anatomiques qui avoisinent plusieurs structures à savoir:

- En haut : corps du sphénoïde et sinus sphénoïdal.
- En arrière : fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus.
- Latéralement : région para pharyngée et région rétrostylienne.
- En bas : oropharynx.

II. Vascularisation du cavum :

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux, qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale. Le drainage veineux se fait vers la veine jugulaire interne.

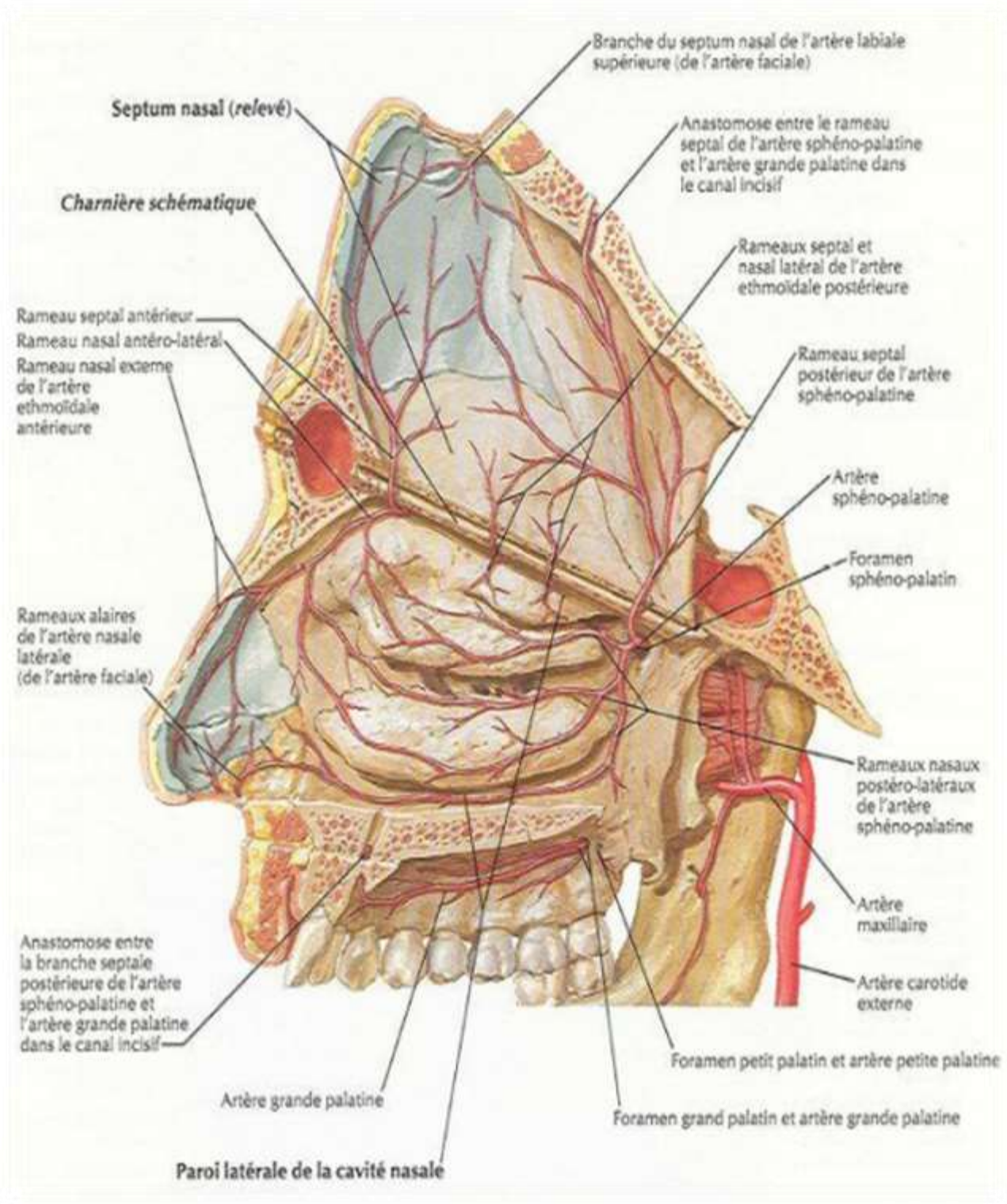


Figure 4. Vascularisation artérielle du nasopharynx

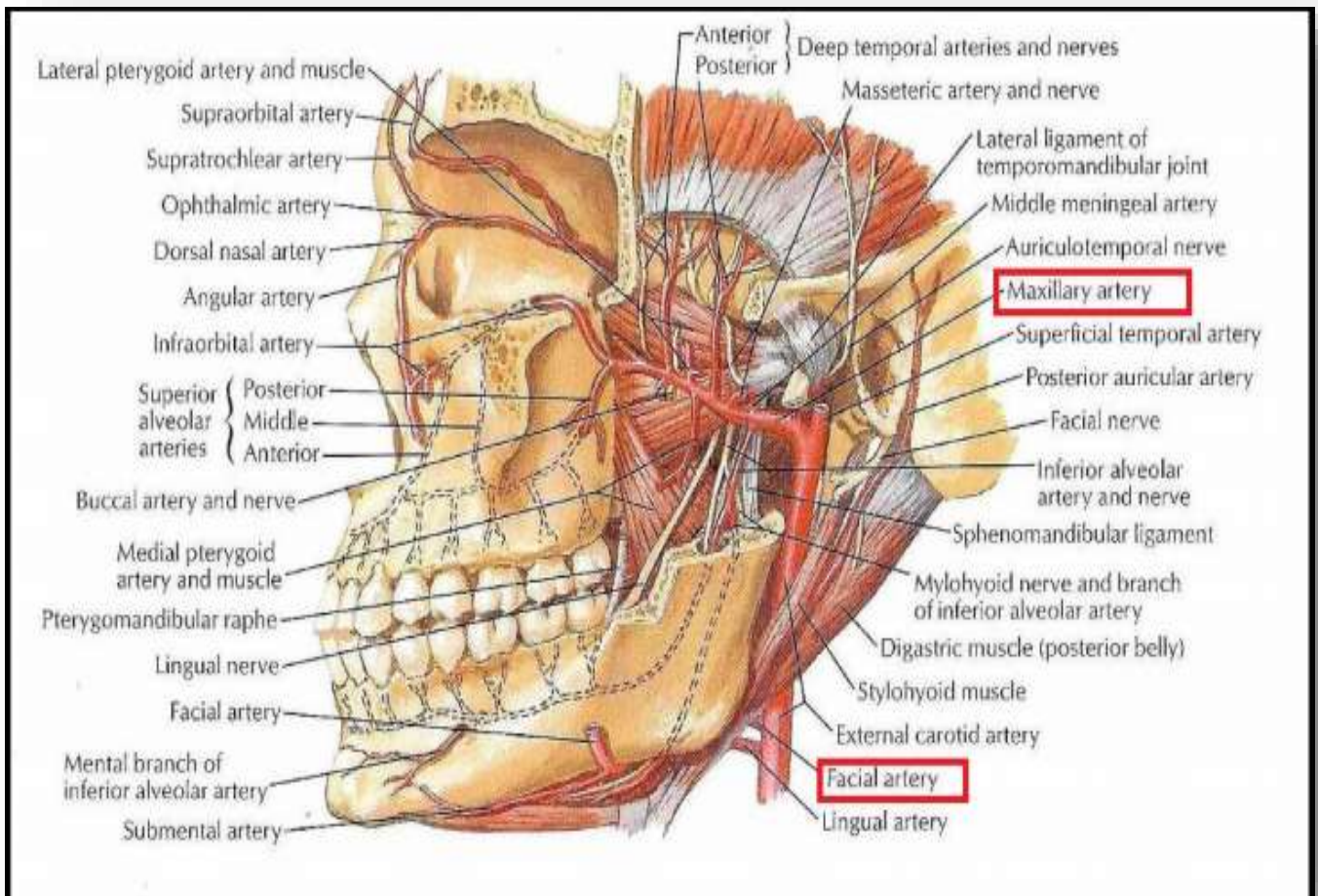


Figure 5. Vascularisation artérielle du nasopharynx

III. Innervation du cavum :

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

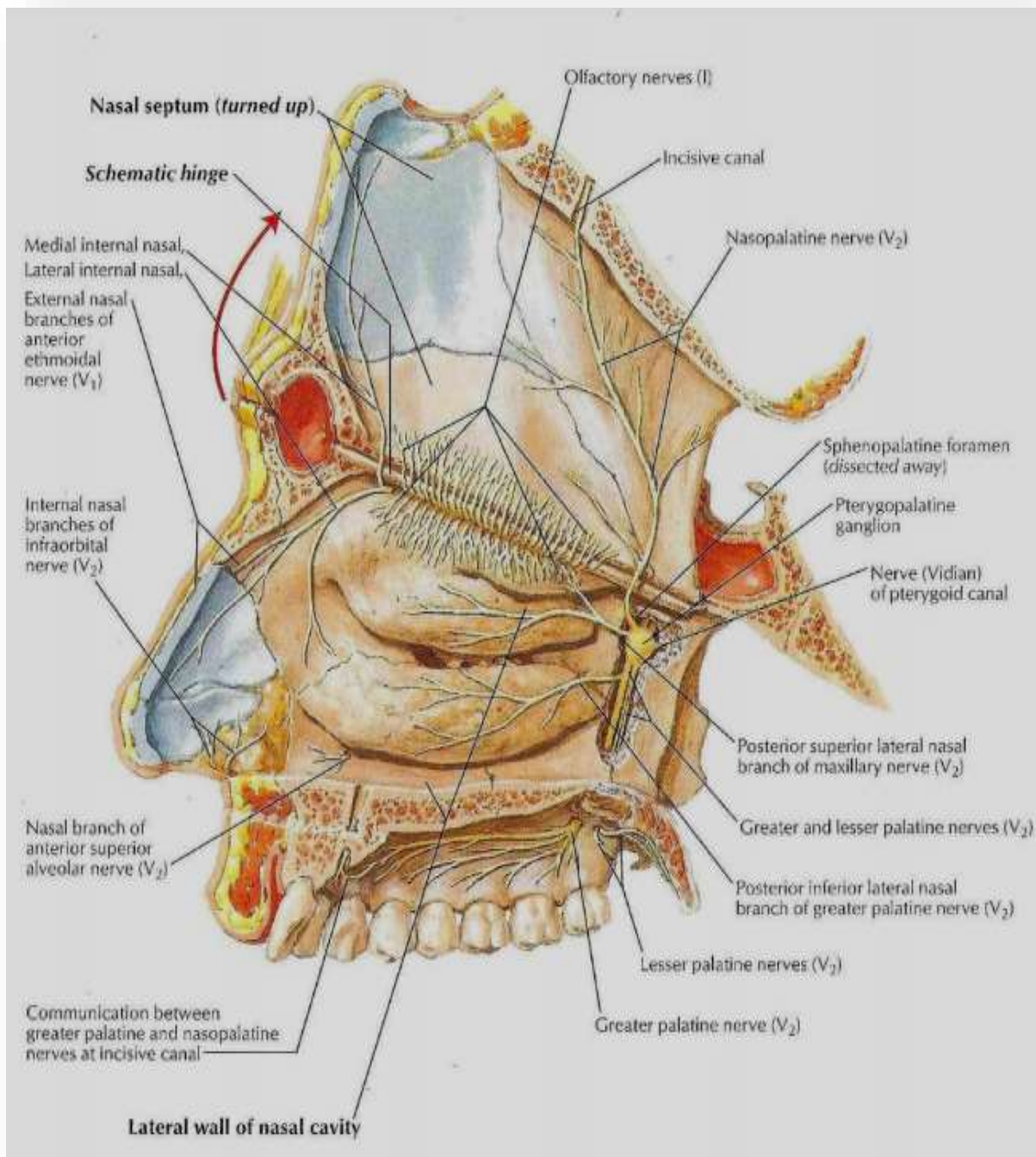


Figure 6. Innervation du nasopharynx

IV. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75 à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum. Compte tenu (vue) de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales.

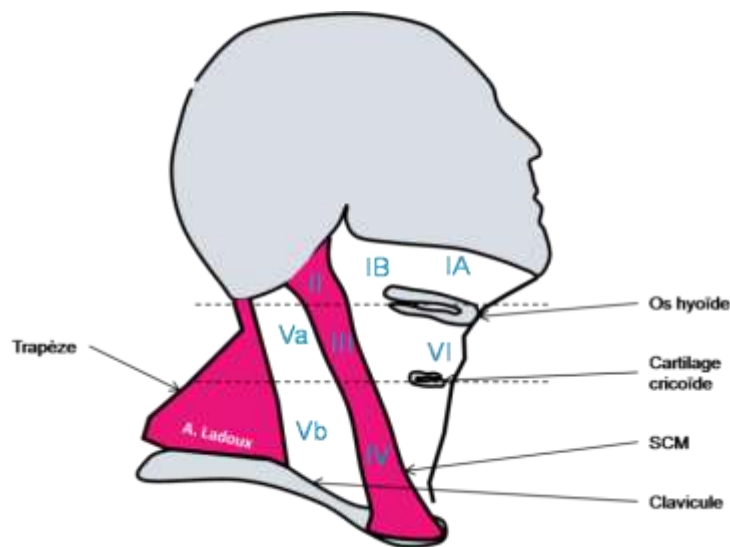


Figure 7. Aires ganglionnaires cervicales

- Aire IA (sub-mentale): limitée en dehors par les muscles digastriques et en bas par l'os hyoïde.
- Aire IB (rétro / sous-mandibulaire) : en dedans de la branche horizontale de la mandibule.
- Aire II (jugulo-carotidienne supérieure) : sous le sterno-cléido-mastoïdien (SCM) de la base du crâne à l'os hyoïde.
- Aire III (jugulo-carotidienne moyenne) : sous le SCM depuis l'os hyoïde jusqu'au cartilage cricoïde.
- Aire IV (jugulo-carotidienne inférieure) : sous le SCM depuis le cartilage cricoïde jusqu'à la clavicule.

- Aire Va (triangle postéro-supérieur) : derrière le SCM, en avant du trapèze, au dessus de la clavicule, au-dessus du plan passant par le cricoïde.
- Aire Vb (triangle postéro-inférieur) : derrière le SCM, en avant du trapèze, au dessus de la clavicule, au-dessous du plan passant par le cricoïde.
- Aire VI (cervicale antérieure) : face antéro-médiane du cou entre l'os hyoïde et le creux sus-sternal.

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou. Le premier relais est situé dans l'espace rétro pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur).

La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde, caractéristique des tumeurs de nasopharynx.

La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.

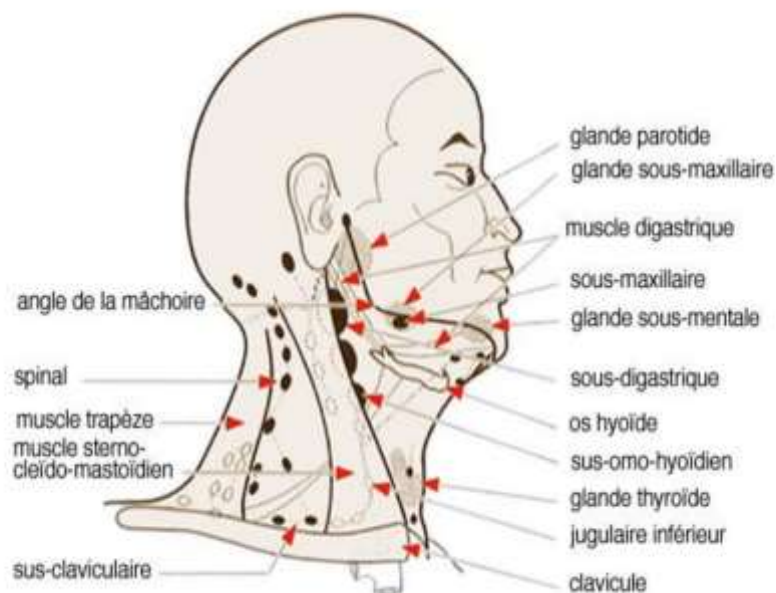


Figure 8. Les voies de drainage du cou

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus tous les enfants atteints du carcinome indifférencié du nasopharynx, suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II Fès.

II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP du CHU Hassan II de Fès sur une période allant de Janvier 2011 à Juin 2020.

III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION:

1. Critères d'inclusion :

- Patients atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx prouvé histologiquement à la biopsie du processus du cavum ou à la biopsie ganglionnaire cervicale.
- Age <16 ans.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients atteints de cancer du cavum dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable (dossier perdus des archives).
- Les patients sans preuve histologique.
- Tous les autres types histologiques du cancer du cavum.

IV. COLLECTE DES DONNEES :

1. Sources de collecte de données :

Les données ont été récusées à partir des dossiers des patients sous la forme Papiers et la forme informatisée (Hosix).

2. Variables étudiées :

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude comportent plusieurs données qui sont :

1.1. Données sociodémographiques et épidémiologiques :

Ces données sont : L'âge, le sexe, l'origine géographique et les antécédents.

1.2. Données cliniques:

Les données cliniques étudiées sont : le motif de consultation, les signes fonctionnels, les signes physiques, et la durée d'évolution.

1.3. Données paracliniques:

Ces données sont basées sur les résultats de l'imagerie : TDM ou IRM du cavum, une radiographie du thorax et échographie abdominale avec un complément de bilan d'extension à distance type TDM thoraco abdominale et scintigraphie osseuse.

1.4. Données anatomopathologiques :

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

1.5. Stratégie thérapeutique.

1.6. Evolution, complications et pronostic.

3. Fiche d'exploitation :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaire pour mener à terme notre enquête (Voir Annexe 1).

V. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel Microsoft office Excel (Windows).

VI. CLASSIFICATIONS UTILISEES :

Plusieurs classifications TNM existent, la plus utilisées étant celle de l'UICC 2009 (Union Internationale Contre le Cancer). Permettant une meilleure individualisation des catégories pronostiques et l'orientation du protocole thérapeutique selon le risque d'échec local et/ou métastatique (tableaux 1 et 2) [17].

Tableau 1. Classification TNM des carcinomes du nasopharynx

Tx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	
T0	Pas de tumeur décelable	
Tis	Carcinome <i>in situ</i>	
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale	
T2	Tumeur avec extension parapharyngée	
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires	
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur	
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique	
N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire	
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) :	
	N3a	>6 cm
	N3b	au niveau du creux sus-claviculaire
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Tableau 2. Classification en stades des carcinomes du nasopharynx

Stade	Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
0	Tis		
I	T1	N0	
	T1	N1	
II	T2	N0/N1	M0
	T1/T2	N2	
III	T3	N0/N1/N2	
IVA	T4	N0/N1/N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence :

Durant la période de notre étude allant de janvier 2011 à Juin 2020, nous avons colligé 26 malades répondant aux critères d'inclusion et qui ont été pris en charge pour l'UCNT à l'unité d'oncologie pédiatrique au service de pédiatrie au CHU Hassan II Fès.

La fréquence annuelle des nouveau cas de l'UCNT chez l'enfant pris en charge à l'unité reste très variable d'une année à l'autre avec un maximum de cas retrouvé en 2016 (cinq cas) (Tableau 3) :

Tableau 3. Répartition des malades selon l'année de recrutement.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de cas	2	3	3	3	4	5	1	3	1	1

2. Âge:

L'âge des patients de notre série lors du diagnostic varie entre huit et 15 ans, avec une moyenne de 10.5 ans et un pic de fréquence chez les patients de 10 à 15 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge est la suivante :

- 0-5 ans : 0 patients.
- 6-10 ans : six patients soit 23%.
- 11-15 ans : 20 patients soit 77%.

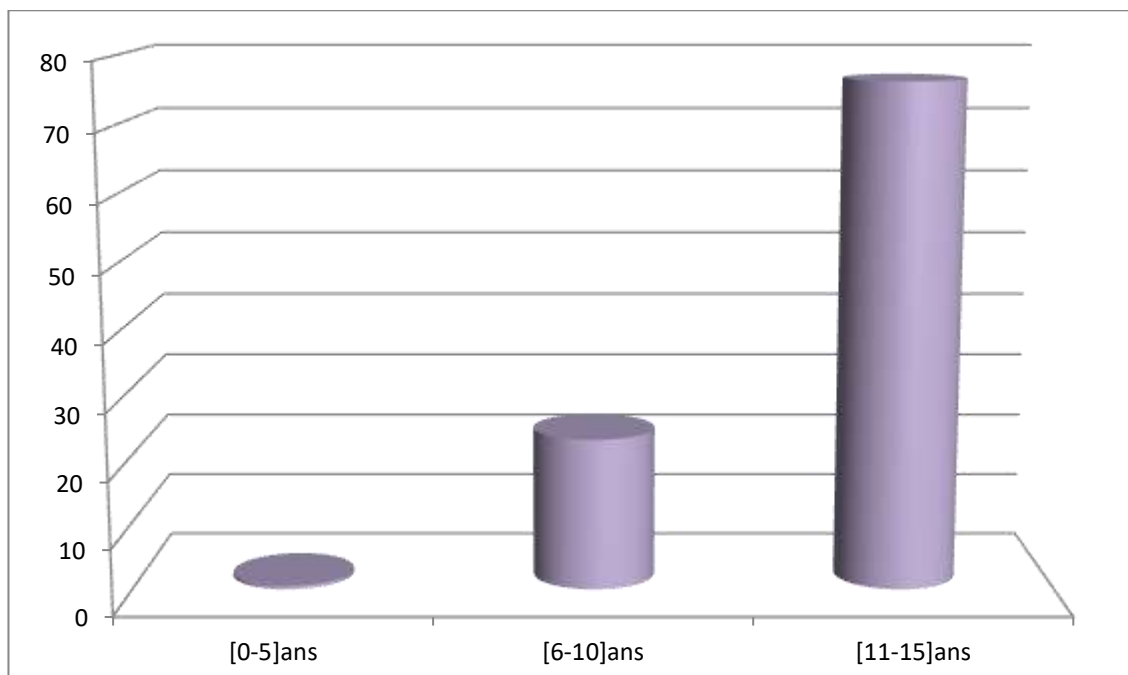


Figure 9. Répartition des patients selon l'âge.

3. Sexe :

Dans notre série on a colligé 14 Garçons (54%), 12 filles (46 %) avec un sex-ratio de 1.16. On note une légère prédominance masculine (Figure 10).

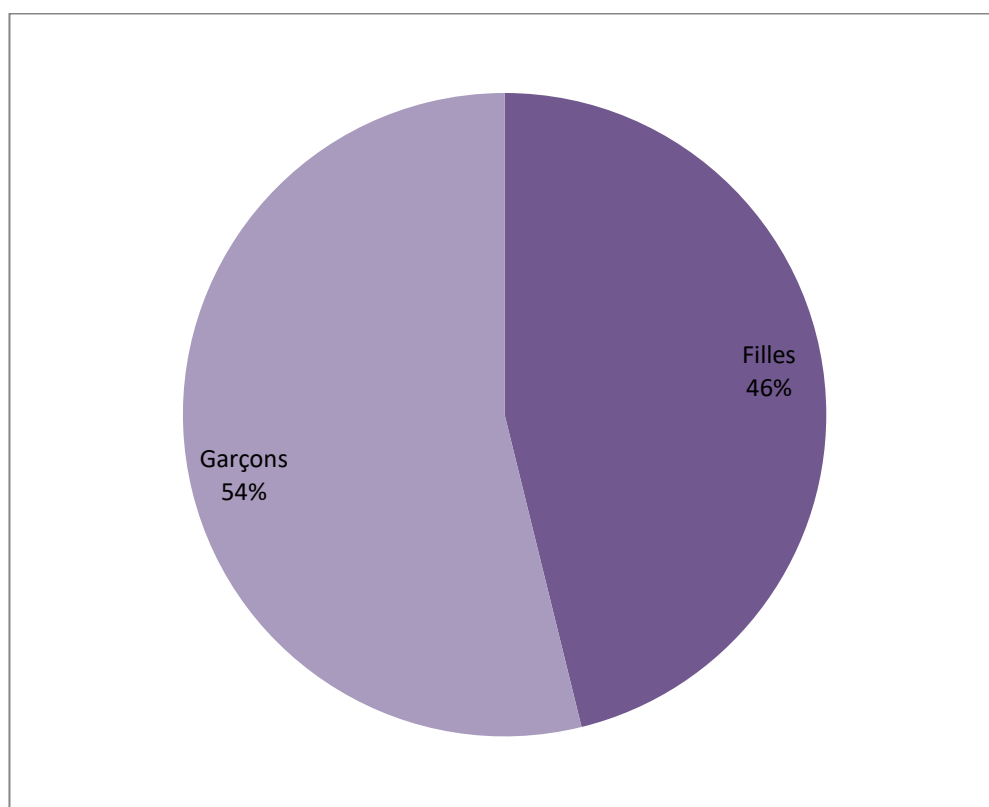


Figure 10. Répartition des patients en fonction de sexe.

4. Répartition géographique :

La majorité des patients de notre série sont d'origine urbaine avec un pourcentage de 69% (soit un nombre de 18) (Figure 11).

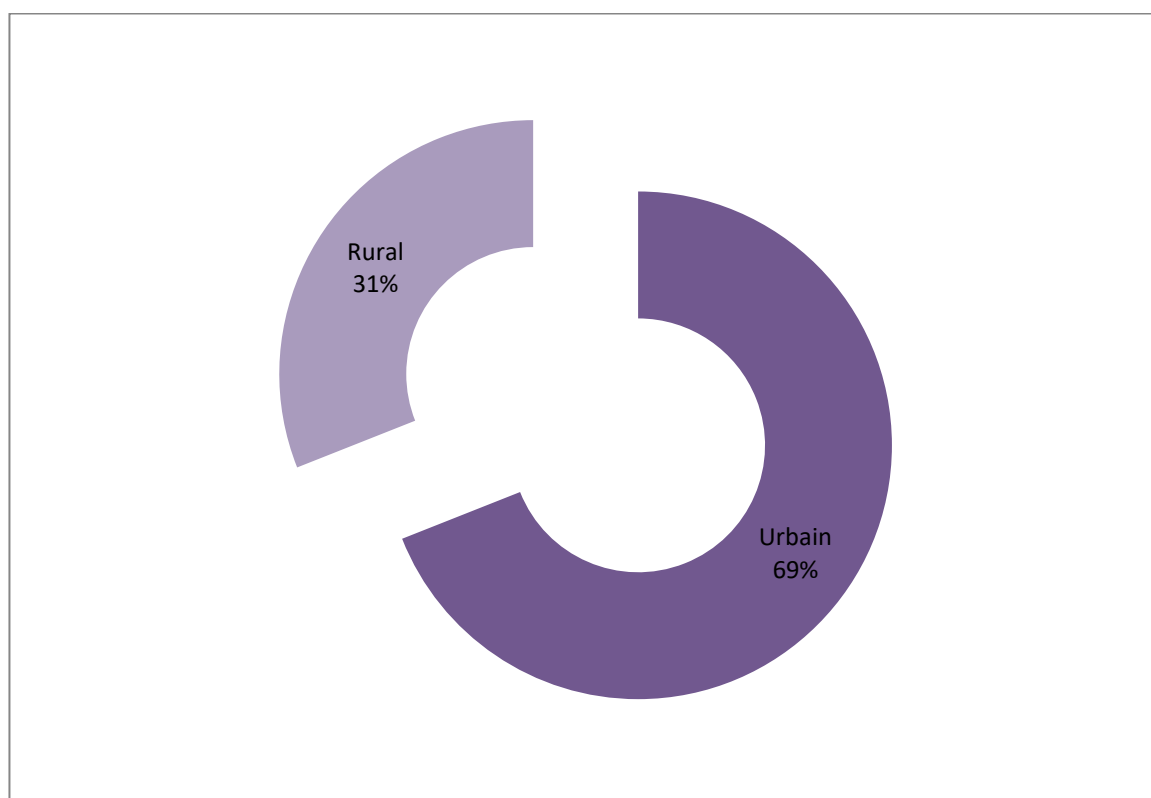


Figure 11. Répartition des patients selon le lieu de résidence.

5. Conditions socioéconomiques :

Dans notre étude, 22 patients sont indigents soit 85% et bénéficient du régime RAMED (Figure 12).

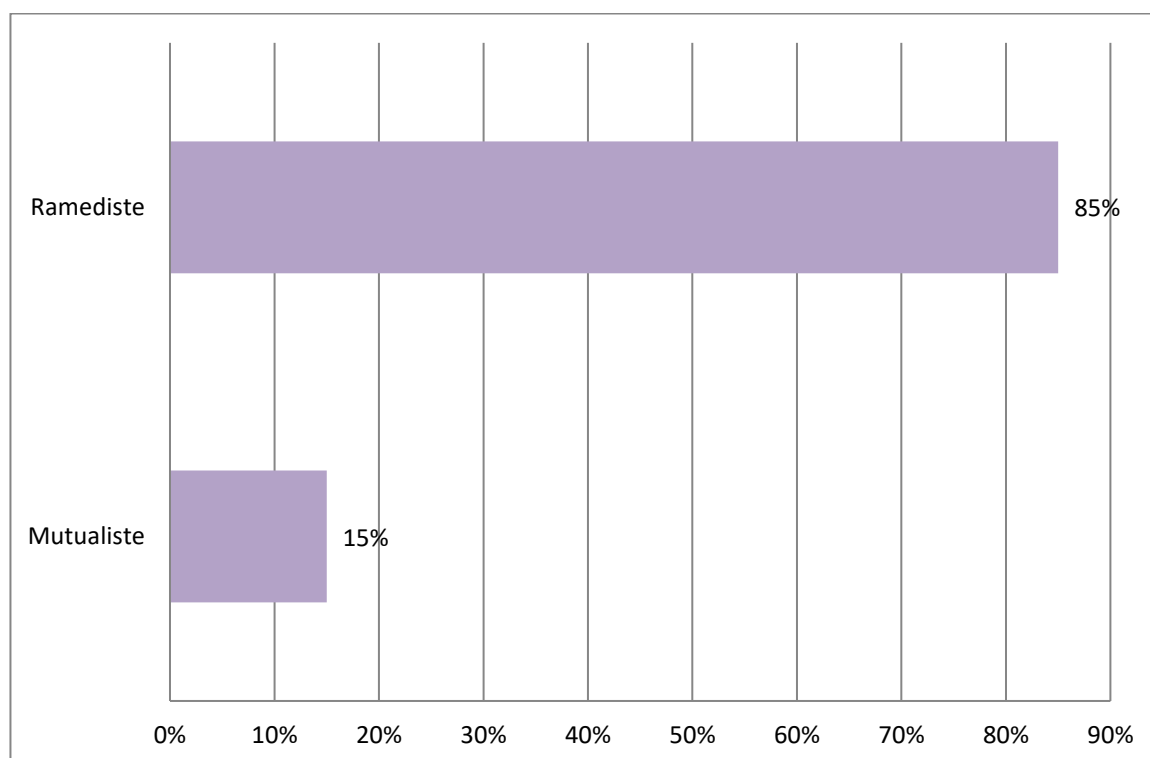


Figure 12. Répartition des patients selon la couverture sociale.

II. Etude clinique :

1. Les antécédents :

Les antécédents des patients de notre série sont :

- 62% ont eu des antécédents de tabagisme passif.
- 23% ont eu des antécédents de prise de corticothérapie.
- 23% ont comme ATCD familiaux un cancer dans la famille dont un patient avait un frère atteint d'UCNT.
- 19% ont d'autres ATCD (chirurgicaux, contagé tuberculeux...).
- 15% ont été issus d'un mariage consanguin.
- 12% ont eu des infections ORL à répétition.
- Aucun de nos patients n'avait des ATCD de tabagisme actif ou d'alcool vu leur âge.

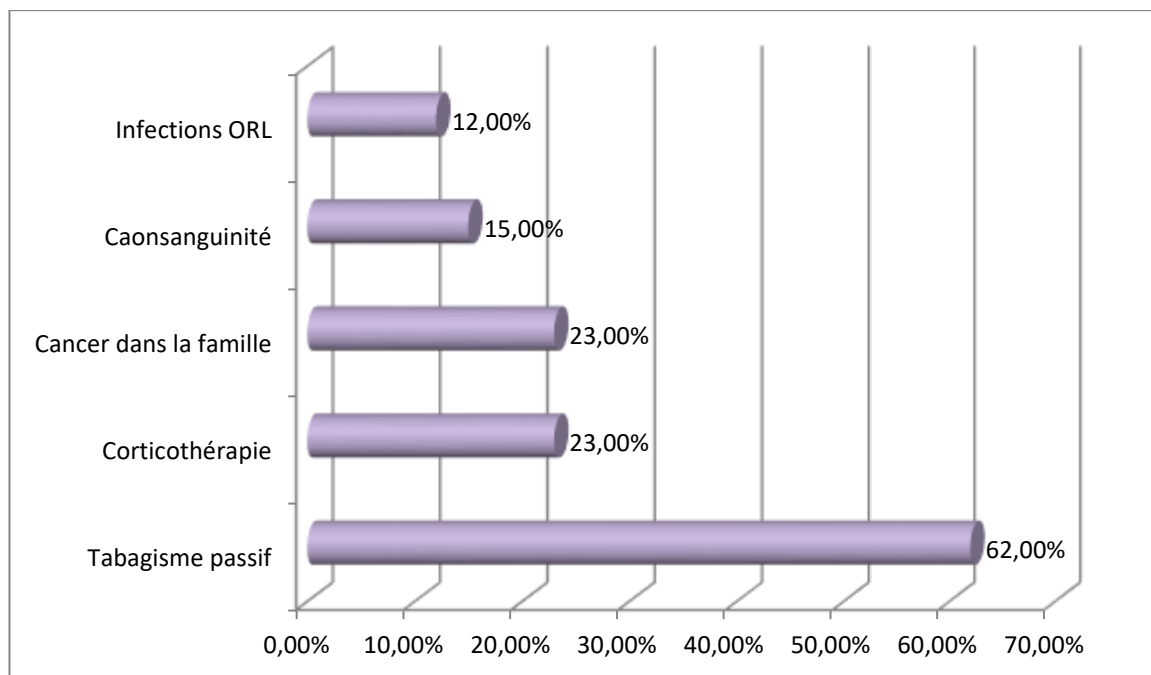


Figure 13. Répartition des patients selon les antécédents.

2. Circonstances de découverte :

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

Dans notre série, les circonstances de découverte sont dominés par le syndrome tumoral (adénopathie cervicale) dans 88 % des cas et neurologique dans 62%. (Tableau 4)

Tableau 4. Répartition des malades en fonction des circonstances de découverte

Le syndrome	Nombre de patients	Pourcentage
Ganglionnaire	23	88%
Neurologique	16	62%
Otologique	11	42%
Rhinologique	8	31%

Ainsi les symptômes motivant la consultation sont dominés par la tuméfaction cervicale dans 88% des cas, les céphalées et les otalgies dans 27% des cas chacun.

3. Caractéristiques cliniques :

3.1. Le délai de consultation:

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation varie entre un mois et sept mois, avec un délai moyen de deux mois, faisant que le diagnostic soit un peu tardif.

3.2. Le délai de Diagnostic:

La durée entre la première consultation et le diagnostic de l'UCNT chez nos patients est variable avec une moyenne de six semaines et des extrêmes allant d'une semaine à 20 semaines.

3.3. Le délai de prise en charge:

Dans notre étude le délai entre le diagnostic et la prise en charge variait entre sept et 20 jours avec un délai moyen de 11 jours.

3.4. Les manifestations cliniques :

Le tableau clinique est polymorphe, représenté par :

3.4.1. Le syndrome tumoral :

La tuméfaction cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, elle est retrouvée chez 23 patients soit 88 %, répartie comme suit :

- Tuméfaction cervicale unilatérale chez 16 cas soit 61%.
- Tuméfaction cervicale bilatérale chez sept cas soit 27%.



Figure 14. Image d'une patiente suivie pour UCNT au CHU Hassan II Fès présentant une tuméfaction cervicale.

3.4.2. Le syndrome otologique :

Dans notre série, 42% des patients présentent des signes otologiques (11 patients). Le syndrome otologique est représenté par :

- Des otalgies sont retrouvées chez 31% des cas (huit patients).
- Des acouphènes et des hypoacusies sont présents chez 12% des cas chacun.
- Des otorrhées chez un seul patient soit 4% des cas.

A noter que certains patients avaient une association de plusieurs signes otologiques type association hypoacusie–acouphènes, hypoacusie–otalgies, hypoacusie–acouphènes–otorrhée.

- 58% des patients (15 cas) n'ont jamais présenté de signes otologiques (Figure 15).

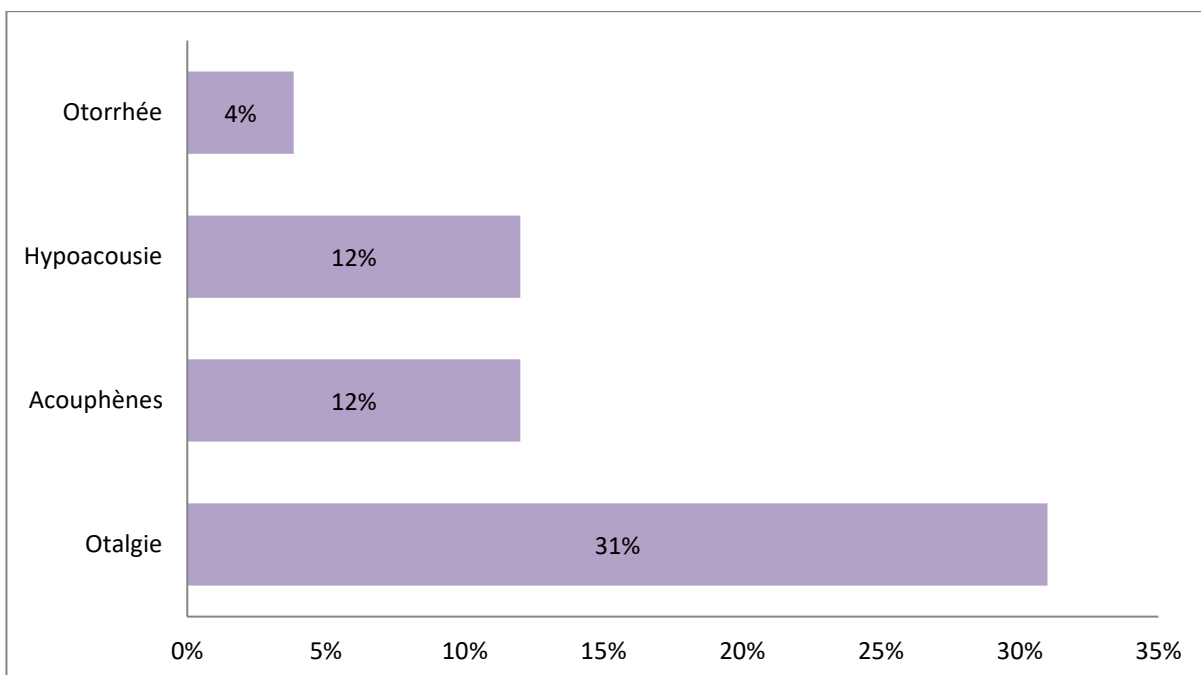


Figure 15. Répartition des patients en fonction des signes otologiques.

3.4.3. Le syndrome rhinologique :

Les signes rhinologiques sont également fréquents. Ils sont présents chez 31 % des patients (huit patients). Ce syndrome est représenté par :

- Les épistaxis chez cinq patients soit 19% des cas.
- L'obstruction nasale chez trois patients soit 12% des cas.
- La rhinorrhée chez deux patients soit 8 % des cas.
- Aucun patient n'a présenté une hyposmie.

A noter que certains des patients avaient une association de plusieurs signes rhinologiques type association épistaxis–rhinorrhée et épistaxis–obstruction nasale.

- Par ailleurs 69% des patients (18 cas) n'ont jamais présenté de signes rhinologiques (Figure 16).

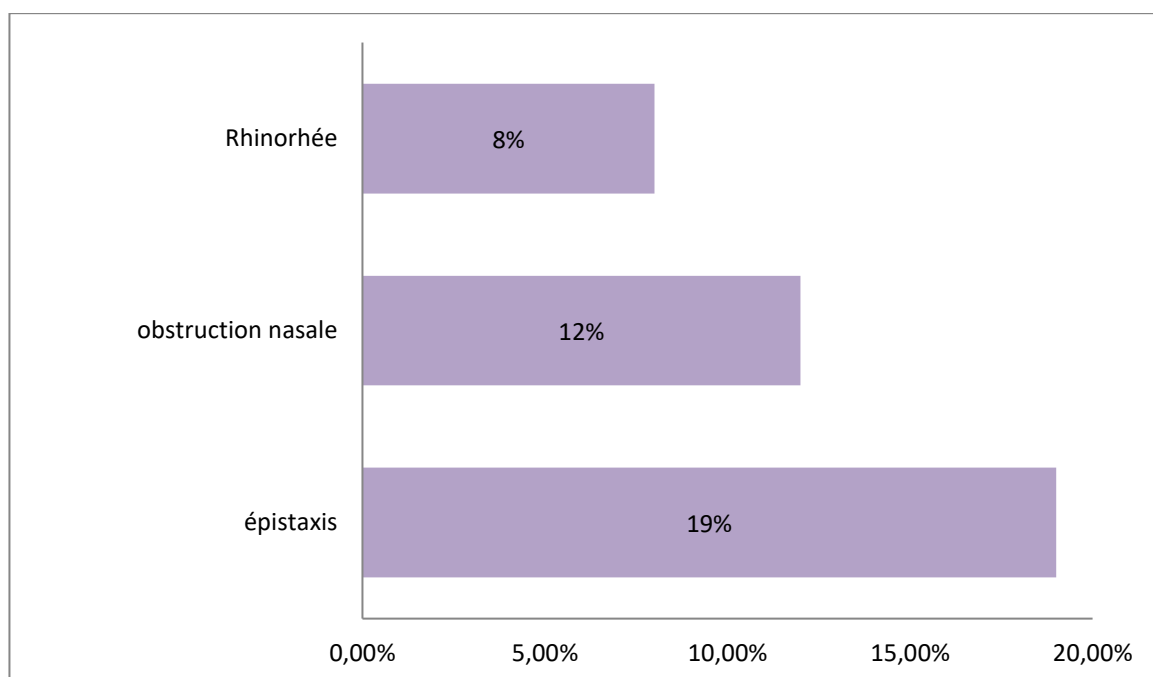


Figure 16 . Répartition des patients selon les signes rhinologiques.

3.4.4. Le syndrome neurologique :

Les signes neurologiques sont exprimés par l'atteinte des nerfs crâniens résultant de l'extension du processus tumoral à la base du crâne. Dans notre série, 62 % des patients ont présenté des signes neurologiques (16 patients).

Le syndrome neurologique est représenté par :

- Les céphalées rapportées par neufs patients soit 35% des cas.
- Le trismus présent chez quatre patients soit 15% des cas.
- Des cervicalgies notés chez trois patients soit 12% des cas.
- La dysphonie et les troubles de déglutition présents chez 8% des cas chacun.
- Névralgies faciales présentes chez un patient soit 4% des cas.
- Aucun patient n'a présenté d'hypoesthésie ou de paralysie.

A noter que certains des patients ont une association de plusieurs signes neurologiques type association Céphalées–dysphonie, troubles de déglutition–trismus, troubles de déglutition–trismus–céphalées et névralgies faciales–trismus.

- 38% des patients (10 cas) n'ont jamais présenté de signes neurologiques (Figure 17).

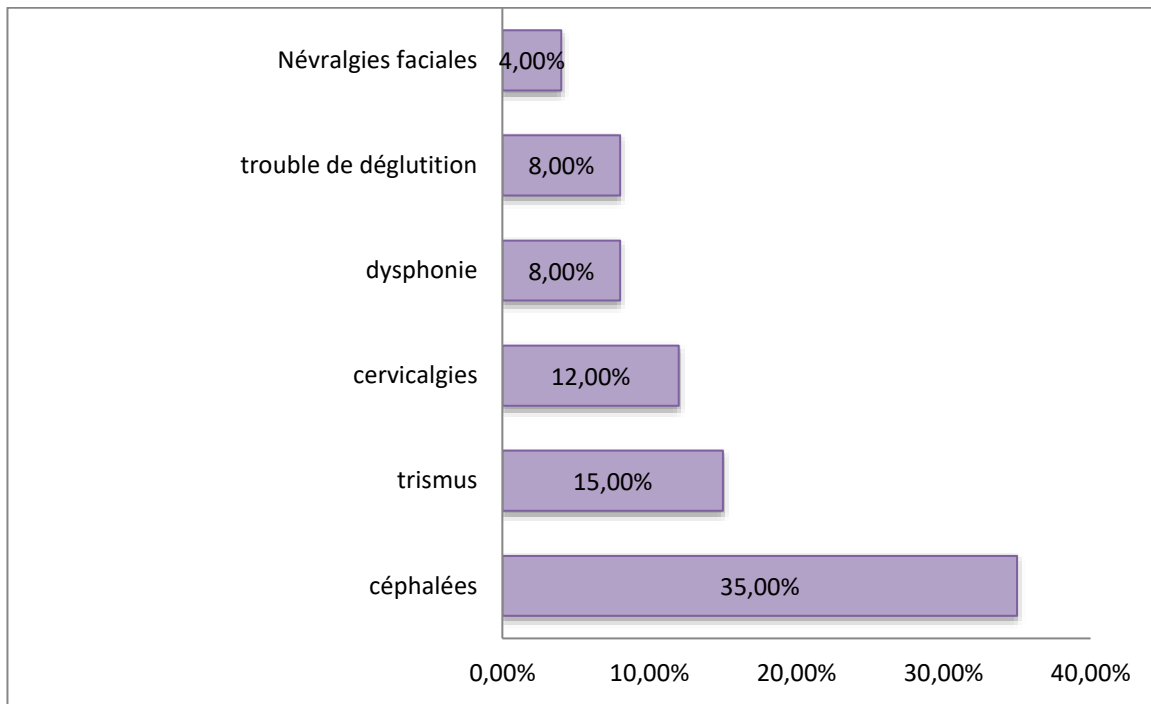


Figure 17 . Répartition des patients en fonction des signes neurologiques.

3.4.5. Autres signes :

On note d'autres symptômes retrouvés chez les patients notamment un amaigrissement dans 35% des cas et fièvre dans 26% des cas.

Au total :

Les manifestations cliniques chez les patients de notre série sont réparties comme suit :

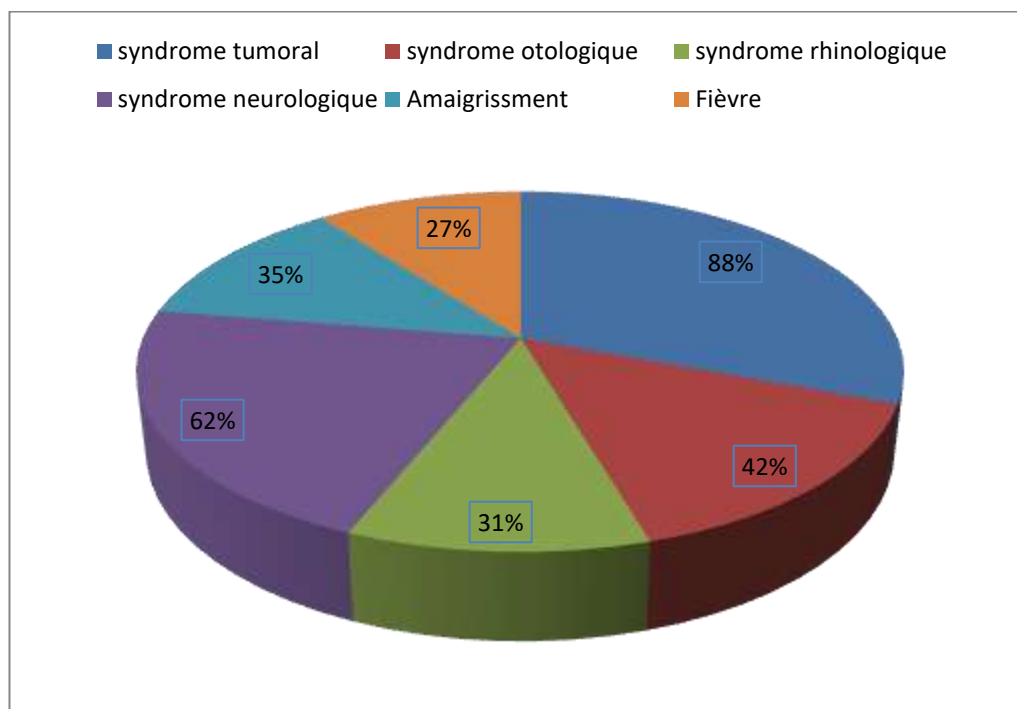


Figure 18. Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

4. Examen clinique :

4.1. Examen ORL :

Un examen ORL complet a été réalisé pour tous les patients, comprenant :

- Un examen otologique : une otoscopie à la recherche d'otite séreuse ou d'otorrhée, une acoumétrie au diapason à la recherche d'une surdité de transmission avec un Rinne négatif et un Weber latéralisé vers le côté sourd.
- Un examen rhinologique à la recherche de stigmates d'hémorragie ou d'obstruction nasale si processus très expansif.
- Un examen buccal : pour l'appréciation de l'état buccodentaire.

Une cavoscopie afin de confirmer le diagnostic. Cette cavoscopie a permis de visualiser et de définir la taille et les extensions de la tumeur, également elle a permis la réalisation des biopsies pour confirmer le diagnostic.

4.2. Examen des aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé que 88% des enfants ont des adénopathies cervicales.

Elles sont unilatérales chez 61% des patients dont la localisation gauche a été retrouvés dans 42% des cas. Les adénopathies sont bilatérales chez 27% des cas (Figure 19).

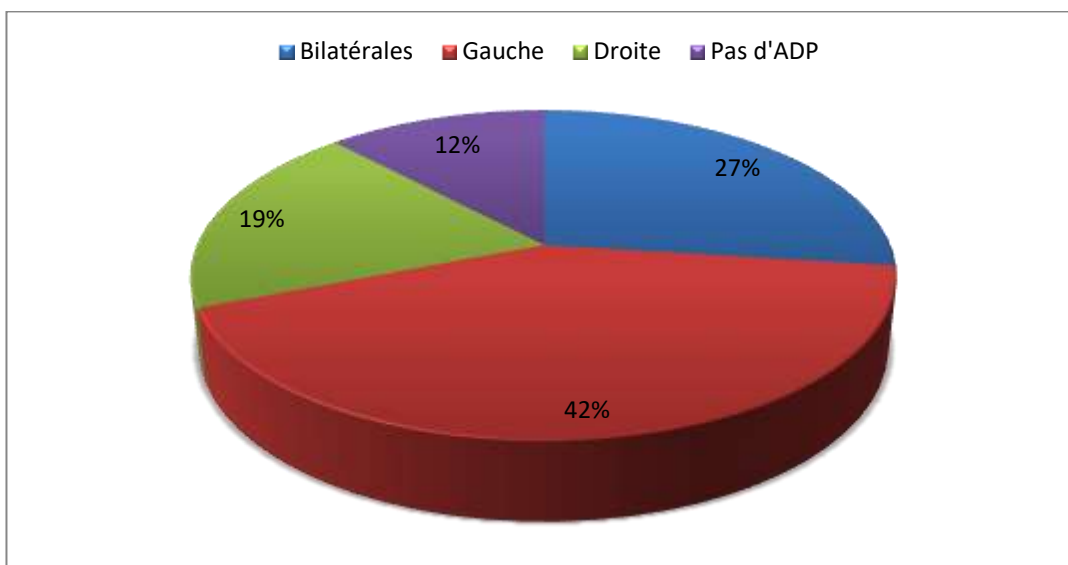


Figure 19 . Répartition des patients en fonction de la localisation des adénopathies.

Les localisations des ADP cervicales sont variables d'un enfant à l'autre (figure 11). On a noté l'association de l'atteinte de plusieurs sites ganglionnaires chez 19 % des enfants de notre série.

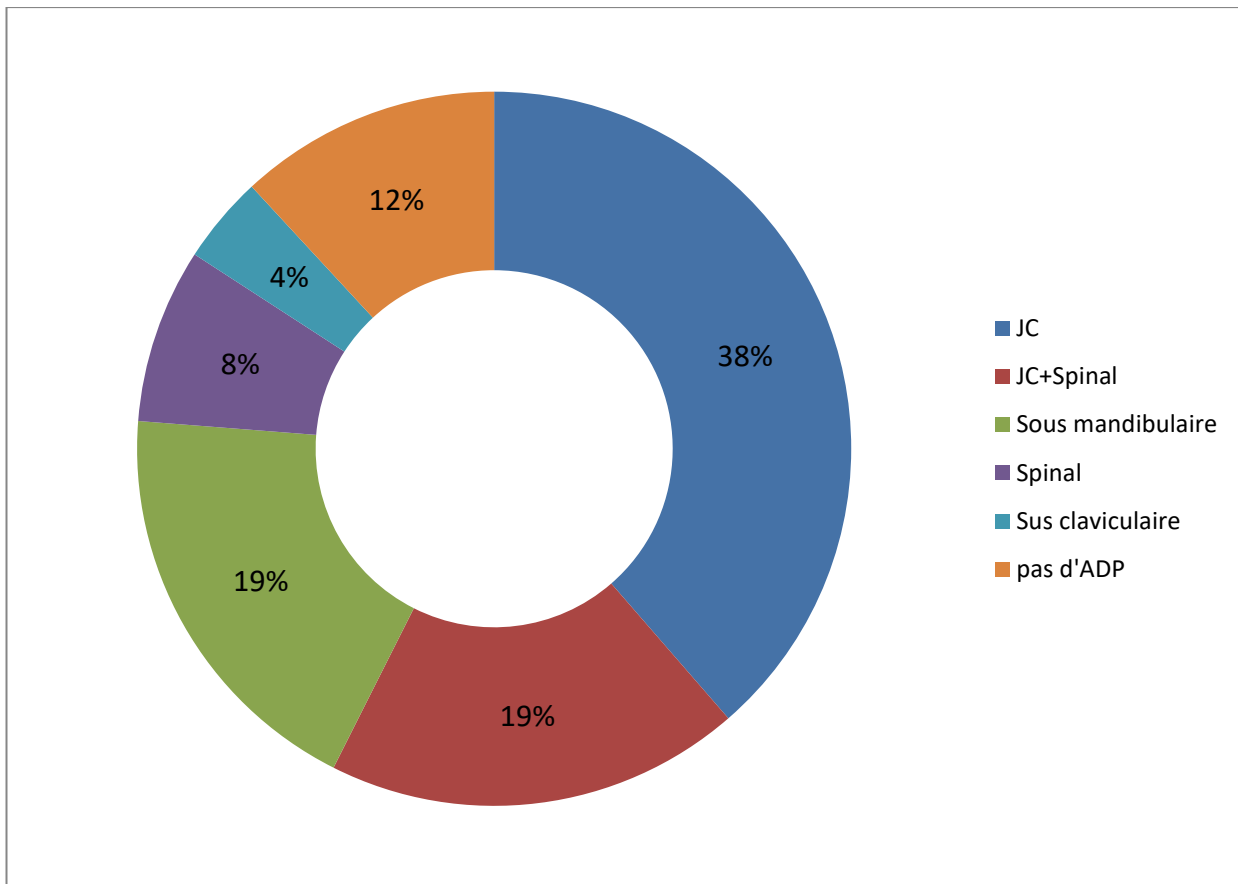


Figure 20 . Répartition des patients selon le siège de l'ADP.

4.3. Examen somatique :

L'examen clinique est complété par :

- Un examen neurologique à la recherche de trismus, de trouble de déglutition, de dysphonie, d'hypoesthésie ou de paralysie faciale.
- Un examen des paires crâniennes à la recherche de :
 - Signe du rideau et absence de reflexe nauséeux par atteinte du IX et du X
 - Apprécie la mobilité de la langue dans le cadre d'atteinte du nerf XII.
- Examen général, à la recherche de signes suggérant des métastases à distance (examen pleuro- pulmonaire, abdominal et locomoteur).

III. Etude anatomopathologique :

Le diagnostic anatomopathologique a été fait chez tous les patients de notre série par la biopsie soit du processus du cavum soit de l'adénopathie cervicale ou des deux à la fois, avec étude immunohistochimique. Le diagnostic a été confirmé par :

- La biopsie du processus du cavum chez 17 malades (65%).
- La biopsie ganglionnaire chez quatre malades (15%).
- Les deux biopsies ont été réalisées chez cinq malades (20%).

IV. Bilan Paraclinique :

1. Bilan radiologique :

1.1. Bilan locorégional :

Dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance de première intention du cancer du cavum, la TDM ou l'IRM du cavum ont été pratiquées chez tous les patients (la TDM chez 26 patients, TDM et IRM chez huit patients), elles ont permis de préciser le siège de la tumeur, son extension aux structures de voisinage (orbitaire, endocrâniennes, para pharyngées et de la base du crâne) et l'atteinte des ganglions lymphatiques de voisinage .

Dans notre étude, les résultats de la TDM et de l'IRM ont montré dans le cadre du bilan d'extension :

- Une atteinte ganglionnaire dans 24 cas soit 92 %.
- Une extension à la base du crane dans cinq cas soit 19 % et une extension endocrânienne dans neuf cas soit 35 %.
- Une extension orbitaire dans deux cas soit 8 %.

Dans notre série, la TDM et/ou IRM nous a permis de préciser la classification

tumorale et ganglionnaire.

La classification tumorale

- La tumeur T1 : La tumeur primitive est visualisée confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée chez quatre malades soit 15%.
- La tumeur T2 : La tumeur primitive se trouve avec une extension parapharyngée chez sept cas soit 27%.
- La tumeur T3 : Un envahissement des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus paranasaux est objectivé chez cinq patients soit 19% des cas.
- La tumeur T4 : La tumeur est retrouvée avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse infra-temporale / l'espace masticateur chez 10 cas soit 38%.

La classification ganglionnaire :

- N1 : Une atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus de la fosse sus-claviculaire, et/ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngiens de 6 cm ou moins, dans sa plus grande dimension est présente chez neuf enfants soit 35%.
- N2 : Une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6 cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire est retrouvée chez 50% des cas (13 malades).

- N3 : Des métastases ganglionnaires avec des ganglions lymphatique $>$ à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire sont notés chez deux de nos patients soit 8% des cas.
- Par ailleurs l'atteinte ganglionnaire était imprécise chez un patient (Nx) et un enfant n'avait pas d'atteinte ganglionnaire (N0).

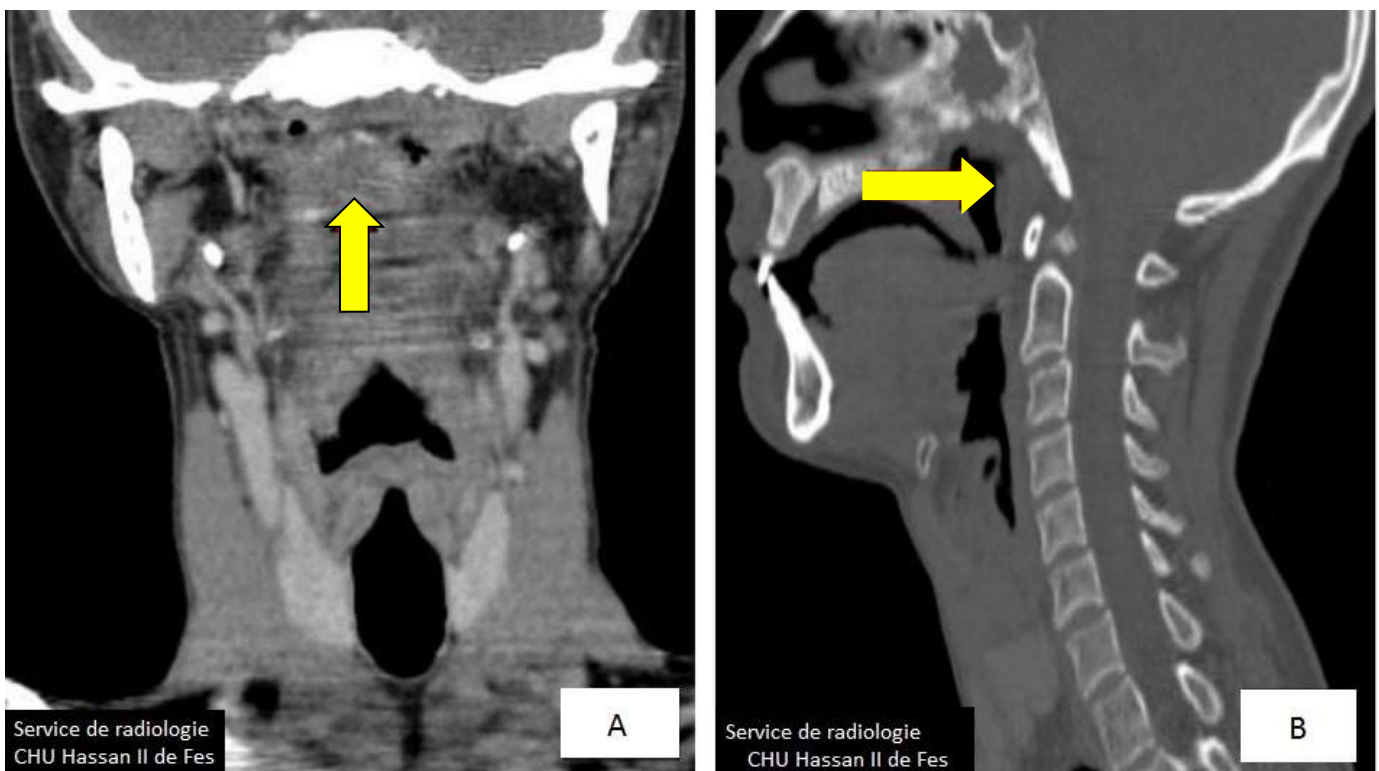


Figure 21. Image : Coupes scannographiques d'un patient suivi pour UCNT :

A) coupe coronale et B) coupe sagittale montrant épaissement de la paroi latérale gauche du cavum Infiltrant la graisse parapharyngée gauche. Ce processus s'étend aux choanes associé à une lyse des apophyses ptérygoïdes, des parois sphénoïdales (extension au sinus sphénoïde), du clivus ainsi que du corps de l'atlas.

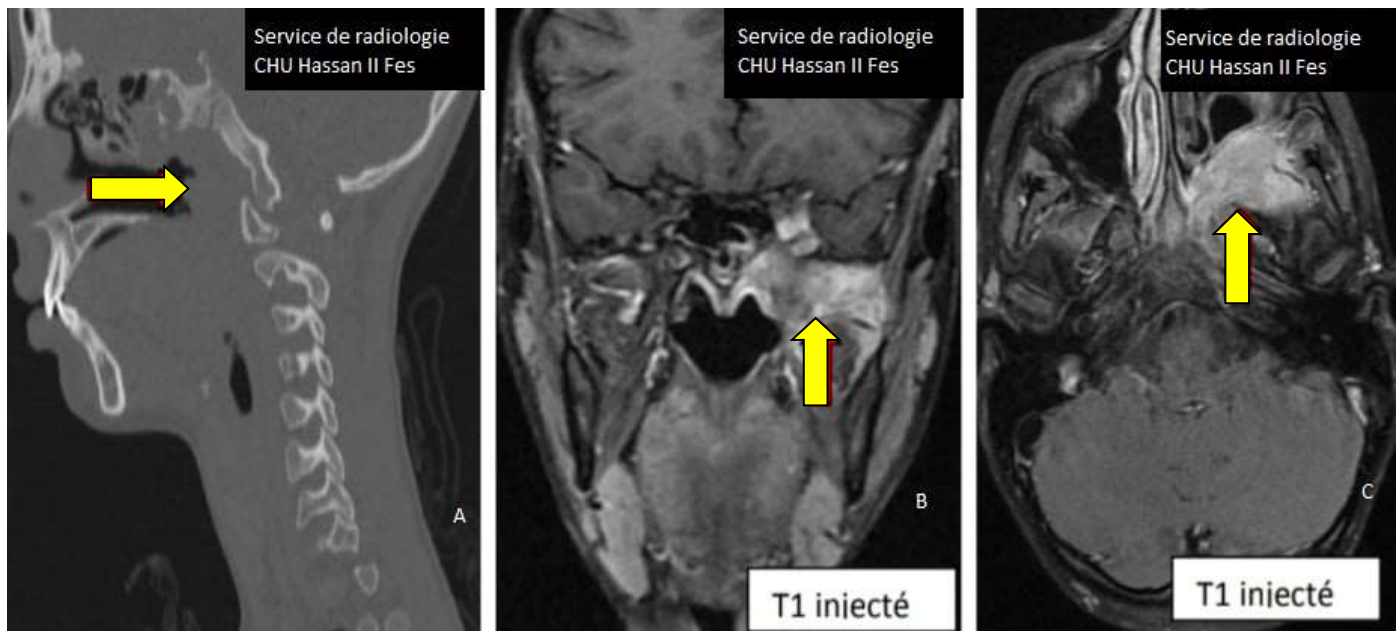


Figure 22. Image : Image par résonance magnétique d'un patient suivi pour UCNT

A) Coupe sagittale T1 sans injection de produit de contraste B) Coupe coronale T1 avec injection de produit de contraste

C) coupe axiale avec injection de produit de contraste montrant un processus de la paroi postéro latérale et supérieure du cavum infiltrant la graisse para pharyngée gauche, s'étendant aux choanes, à la fosse infra temporale ainsi que l'apex orbitaire gauche. Lyse des parois sphénoïdales (extension au sinus sphénoïde gauche).

1.2. Bilan d'extension à distance :

1.2.1. Radiographie thoracique :

Une radiographie thoracique a été réalisée uniquement chez 14 patients (54%) et elle est revenue normale.

1.2.2. Echographie abdominale :

Une échographie abdominale a été pratiquée seulement chez 16 malades (62%) et elle est revenue normale.

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

Une TDM thoraco - abdominale a été demandée chez 19 malades (73 %). Elle permet de préciser la présence ou non de métastases, leur siège, la taille, les dimensions et le nombre des métastases.

Elle est pathologique chez 15 % des malades (quatre patients), montrant :

- ADP rétropéritonéales chez le premier patient.
- ADP médiastinale supérieure bilatérale pour le deuxième patient.
- Lésion osseuse ostéocondensante du corps vertébral de L4 pour le troisième patient.
- Métastase pulmonaire chez le quatrième patient.

1.2.4. Scintigraphie osseuse :

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez la majorité de nos malades (25 cas). Elle était pathologique chez un patient, revenant en faveur d'une localisation osseuse secondaire débutante faite de quelques foyers d'hyperfixation pathologiques au niveau de la diaphyse humérale droite, l'arc postérieur de la 7ème cote gauche et au niveau du corps vertébrale du D7, D9.

2. Bilan biologique :

Le bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, un bilan rénal, un bilan cardiaque, NFS, un ionogramme a été réalisé chez tous les malades.

Pour la sérologie EBV était faite pour neuf patients (35%) et elle est revenue positive chez quatre patients soit 15%.

3. Moyens diagnostic :

Le bilan initial comportait un examen somatique, une endoscopie du cavum avec biopsie.

Le bilan locorégionale a consisté en une scanographie du cavum et du cou ou IRM.

Le bilan d'extension à distance comportait une radiographie thoracique, une échographie abdominale (une TDM TAP en cas d'anomalies) et scintigraphie osseuse.

Le tableau suivant résume les résultats du bilan d'extension chez nos patients.

Tableau 5. Récapitulatif des résultats du bilan d'extension.

Examen réalisé	Nombre de patients	Résultats
Radiographie du thorax	14	Sans anomalies chez tous les patients
Echographie abdominale	16	Sans anomalies chez tous les patients
TDM thoraco-abdomino-pelvienne	19	-Sans anomalies chez 15 patients -Métastases chez quatre patients
Scintigraphie Osseuse	25	-Sans anomalies chez 24 patients -Métastases osseuse chez un patient

V. Classification TNM :

Les malades ont été classés selon la classification TNM adoptée par l'UICC (Tableau 6).

Tableau 6 . Répartition des patients selon la classification TNM.

Classification		Fréquence	Nombre de malade	Pourcentage
Taille initiale de la tumeur	T1	Tumeur confinée au nasopharynx, ou bien s'étend à l'oropharynx et/ou la cavité nasale sans extension parapharyngée.	4	15%
	T2	la tumeur primitive se trouve avec une extension para pharyngée.	7	27%
	T3	envahissement des structures osseuses de la base du crane et/ou des sinus para nasales	5	19%
	T4	extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypo pharynx, de l'orbite, ou avec extension à la fosse infratemporale/ l'espace masticateur	10	38%
Atteinte ganglionnaire	Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées	1	4%
	N0	Aucun ganglion lymphatique régional métastatique	1	4%
	N1	une atteinte ganglionnaire cervicale unilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension, au dessus de la fosse sus-claviculaire, et/ou unilatérale ou bilatérale des ganglions lymphatiques rétropharyngiens de 6cm ou moins, dans sa plus grande dimension	9	35%

	N2	une atteinte ganglionnaire cervicale bilatérale inférieure ou égale à 6cm dans sa plus grande dimension au-dessus de la fosse sus-claviculaire	13	50%
	N3	métastases dans un ganglion lymphatique > à 6cm et/ou à la fosse sus-claviculaire	2	8%
Métastases	MX	Les métastases ne peuvent être évaluées	1	4%
	M0	Pas de métastases à distance	20	77%
	M1	Présence de métastase(s) à distance	5	19%

Au total :

Le rassemblement des composants de la classification TNM nous a permis de stadifier nos patients de la manière suivante :

- Stade I : Un patient soit 4%.
- Stade II : sept patients soit 27%.
- Stade III : six patients soit 23%.
- Stade IV : IV A : quatre patients soit 15%.
IV B : deux patients soit 8%.
IV C : cinq patients soit 19%.

NB : un patient était classé T4NxMx

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Chimiothérapie :

1.1. Chimiothérapie néoadjuvante :

a. Schémas thérapeutiques :

La chimiothérapie d'induction a constitué le traitement de première intention chez tous les malades sauf chez un patient qui a été référé à un autre centre de référence selon le désir de la famille

- Le protocole le plus utilisé dans notre étude est le protocole BEC.
- Ce protocole consiste à administrer trois cures à 21 jours d'intervalle.
- Les trois agents cytotoxiques utilisés étaient la Bléomycine, l'Epirubicine et le Cisplatine (BEC).
- Selon le schéma suivant :

Bléomycine 12 mg/m²/j x 5j de j1 à j5

Epirubicine 70 mg/m²/j x 1j j1

Cisplatine 100 mg/m²/j x 1j j1

- Le protocole de deuxième intention était le protocole Cisplatine–Adriamycine.
Ce protocole est administré selon le schéma suivant :

Cisplatine inj 100mg/ m² /j x 1j j1

Adriamycine inj 25mg/m² /j x 3j de j1 à j3

Pour autoriser la cure, il faut des conditions plus précises à respecter :

- Une numération formule sanguine (PNN >1000 éléments/mm³ et plaquettes > 100000 éléments/mm³)
- Ionogramme et fonction rénale correctes.

b. Répartition des patients selon le type de la chimiothérapie néoadjuvante :

- 18 patients soit 70% ont reçu trois cures de BEC.
- Sept patients ont reçu le protocole cisplatine–adriamycine vu le manque de bléomycine ou la non réponse au premier protocole.

c. Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :

L'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie a fait appel à des données :

- Cliniques comme la taille d'ADP et disparition des signes fonctionnels à type de troubles de déglutition et signes otologiques.
- Paracliniques (TDM/IRM du cavum).

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

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

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

AC : Aucun changement = une stabilisation à l'évaluation après au moins six semaines depuis le début du traitement, ceci inclue la maladie stable.

PM : Progression de la maladie = apparition d'une nouvelle lésion non antérieurement identifiée, ou augmentation estimée à 30% ou plus de la lésion antérieure.

Dans notre étude, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 20 patients et non faite chez cinq cas vu les conditions suivantes :

- Trois patients ont été perdus de vue au cours de la chimiothérapie.
- Un patient est décédé au cours de la chimiothérapie.
- Un patient est référé à un autre centre pour évaluation et complément de prise en charge selon le désir de la famille.

A l'issue de ce traitement :

- 11 patients sont en RC soit 42%.
- Sept patients en RP soit 27%.
- Un patient est en progression soit 4%.
- Un patient avec stabilité du processus tumoral soit 4%.

1.2. Chimiothérapie Concomitante :

19 patients ont reçu de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Cette chimiothérapie est basée sur des cures hebdomadaires de Cisplatine à la dose de 30 mg/m² par semaine.

1.3. Chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie palliative à base d'Endoxan a été administrée chez un seul patient qui a un UCNT métastatique d'emblée avec une mauvaise observance thérapeutique et une progression de la tumeur lors de la chimiothérapie d'induction.

1.4. Toxicité de la chimiothérapie :

Les complications de la chimiothérapie sont essentiellement digestives, hématologiques, rénales et auditives.

72% des patients ont présenté des complications au cours de la chimiothérapie :

- La toxicité digestive (nausées et vomissement) est dominante. Elle est notée chez 64% des patients.
- La toxicité hématologique est notée chez 36% des cas. Elle est représentée par la leucopénie chez 20% et la pancytopénie chez 16%.
- La toxicité auditive type hypoacousie est retrouvée chez 28% des cas.
- Les manifestations rénales notamment l'insuffisance rénale est objectivée chez 8% des enfants.

2. Radiothérapie :

2.1. Modalités :

a. Type de radiothérapie :

Parmi les patients évaluables dans notre série, les enfants ayant reçu la radiothérapie sont au nombre de 19 enfants, alors qu'un patient a été perdu de vue avant le début de la radiothérapie.

- 12 patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), la dose de 70 Gy a été délivrée sur la lésion le volume selon un fractionnement de 2 Gy/séance soit 35 séances et cinq jours/semaine.
- Le reste des patients (sept cas) ont reçu une radiothérapie du type conformationnelle 3D avec des photons de six à dix MV. La dose prescrite était de 70 Gy en fractionnement classique de deux Gy/séance et cinq jours/semaine sur le volume cible tumoral et ganglionnaire et 50 Gy sur les volumes prophylactiques (tumoraux et ganglionnaire). Si atteinte ganglionnaire initiale un complément aux électrons (après la dose initiale de

45 à 50 Gy aux photons) a été réalisée.

- Le seul patient (présentant des métastases osseuses d'emblée) a reçu une radiothérapie prophylactique sur l'humérus et bassin faite d'une seule fraction de 8 Gy.

b. Détails de la radiothérapie :

Délai de la radiothérapie :

La médiane du délai entre la chimiothérapie d'induction et la radiothérapie est de 30 jours avec des extrêmes entre 19 et 75 jours.

Étalement :

La médiane de la durée de l'étalement de la radiothérapie est de 39 jours avec des extrêmes de 25 et 48 jours.

Réponse à la radio-chimiothérapie concomitante :

- Evolution favorable avec surveillance chez 18 patients.
- Un patient est en cours de traitement.
- Aucun patient n'a été perdu de vue ou décédé au cours de cette phase de prise en charge.

2.2. Toxicité de la radiothérapie :

Dans notre étude, 13 patients soit 69 % ont présenté des effets secondaires de la radiothérapie qu'il soit une toxicité aiguë ou tardive.

La toxicité aiguë de la radiothérapie est noté chez 10 patients soit 53%.

- La radiomucite chez 32% des cas
- La radiodermite chez 16% des cas.

- La xérostomie chez 11% des cas.

Les séquelles tardives sont présentes chez trois patients soit 16%, dominées par :

- L'hypoacousie est retrouvée chez 24%.
- Le dysfonctionnement salivaire à type d'hyposialie et le trismus, chez 5% des cas chacun.

VII. Evolution et suivi :

1. Evolution :

L'évolution globale est marquée comme suit :

1.1. Evolution favorable :

Une évolution favorable a été noté dans notre série chez 16 patients soit 62%, elle est marquée par une rémission complète sans rechute à ce jour.

Un autre patient est toujours en cours du traitement. On n'a pas pu évaluer son évolution.

Parmi les patients ayant une évolution favorable, un seul patient a été perdu de vue au cours de son suivi après la fin du traitement.

1.2. Abandons du traitement :

Les patients qui ont abandonné le traitement dans notre série sont en nombre de 4 soit 15%. Ils sont répartis selon le moment de survenu par rapport à la phase de prise en charge (Tableau 7).

Tableau 7. Répartition des patients qui ont abandonné le traitement.

	Au cours de la chimiothérapie d'induction	Après la fin de chimiothérapie d'induction	TOTAL
Nombre de patients	3	1	4

1.3. Rechutes :

Les rechutes ont été noté chez cinq patients soit 19%.

- Deux patients ont présenté une rechute locorégionale.
- Rechutes sous forme de métastases ont été noté chez deux cas.
- Un patient a présenté à la fois une rechute locorégionale et des métastases.

Le tableau suivant représente les caractéristiques des patients chez qui on a noté des récives.

Tableau 8. Description des critères cliniques et thérapeutiques des cas présentant une rechute.

Age	Stade initial	Profil évolutif initial	Type de récurrence	Délai de récurrence en mois	Site de récurrence	Traitement de la récurrence	Etat aux dernières nouvelles
9	III	RP	Locorégionale	1 mois	Cavum+ADP	CT+RX	En vie en rémission
15	IVC	RP	Locorégionale	24mois	Cavum	CT+RX	Suivie en Oncologie adulte
14	II	RP	Locorégionale +métastase	12mois	Cavum+OS	CT	Décédé
14	III	RC	Métastase	4mois	Poumon,foie, os,rate	CT	Décédé
13	II	RC	Métastase	12 mois	Poumon	CT	----- ---

A noter qu'un patient est en cours de traitement.

1.4. Décès :

Dans notre étude, on a noté le décès de trois patients soit 12%. Un patient est décédé au cours de la chimiothérapie et a été classé stade IV C. Les caractéristiques des deux autres patients sont mentionnées dans le tableau précédent (tableau 9).

Les causes du décès sont :

- Arrêt respiratoire.
- Syndrome hémorragique+Insuffisance rénale.
- Cause non connue.

2. Le suivi :

Un examen clinique a été réalisé tous les trois mois pendant les deux premières années puis tous les six mois.

Une IRM a été réalisée trois mois après la fin de la radiothérapie puis tous les six mois pendant la 1^{ère} année puis annuellement.

DISCUSSION

Les caractères épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques, les particularités évolutives et les facteurs pronostiques du cancer du nasopharynx ont été étudiés dans plusieurs séries surtout dans les pays d'endémie.

I. Epidémiologie:

1. Fréquence :

Les tumeurs du cavum de l'enfant sont représentées essentiellement par le carcinome indifférencié du nasopharynx [18, 19]. Il représente environ 1% des cancers de l'enfant et un tiers des tumeurs malignes du cavum (les deux autres tiers étant représentés par les rhabdomyosarcomes et les lymphomes non hodgkiniens) [20].

Il s'agit d'un bon exemple de la variation de répartition géographique des cancers dans le monde. Cette répartition est ubiquitaire caractérisée par 3 niveaux de risque :

- Les régions à haut risque (20 à 50/100000 habitants) sont les pays de l'Asie du Sud-Est.
- Les régions à risque intermédiaire (3 à 10/100000 habitants) : les pays du Maghreb, du pourtour méditerranéen, du cercle arctique (Alaska, Groenland), d'Afrique de l'Est et de certains pays du Moyen-Orient.
- Les régions à risque faible : l'Europe , le Japon , l'Amérique du Nord et l'Océanie (<1/100000 habitants) [21, 22].

Le cancer du cavum de l'adulte jeune est relativement fréquent au pourtour méditerranéen où il représente 5 à 18% de l'ensemble des carcinomes du nasopharynx en Tunisie [23, 24], 10% en Algérie [18, 19]. Par ailleurs, en France, sont surtout touchées les populations immigrées d'origine maghrébine et polonaise.

2. Âge :

L'âge moyen de survenue des NPC varie selon la zone géographique et le type histologique indifférencié ou non.

Dans les pays du Sud-est asiatique (zone à haut risque), les NPC sont observés à partir de 20 ans avec un pic aux alentours de 50 ans [21, 25, 26]. Dans les zones à risque intermédiaire, comme le Maghreb (Maroc, Tunisie...), on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième à 50 ans [23, 27]. En effet, le carcinome du nasopharynx est très rare chez les enfants de moins de 10 ans, et son incidence augmente progressivement avec l'âge du patient [5].

Dans notre série, les patients étudiés étaient âgés de moins de 16 ans en raison du recrutement du service et de l'unité d'oncologie pédiatrique (enfant < 16 ans). La tranche d'âge touchée par l'UCNT du cavum se situait entre six et 15 ans, avec une légère prédominance pour les enfants de 13 ans avec une médiane d'âge de 12 ans. Une étude rétrospective a été menée sur une série de 40 patients moins de 17 ans traités pour UCNT dans le service d'oncologie et radiothérapie à l'hôpital en Tunisie, sur une période de 18 ans entre 1995 et 2012. Les patients de cette série avaient un âge moyen de 14 ans (intervalle : 8 et 16 ans) et un sex-ratio de 1.3 [28].

Nos résultats étaient globalement concordants avec les résultats d'une étude rétrospective qui a été menée sur une série de 67 patients moins de 15 ans traités pour UCNT dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du centre hospitalier de rabat, sur une période de 10 ans entre 2001 et 2010 [29]. La médiane d'âge de cette série était de 12 ans avec des extrêmes allant de 7 à 15 ans. Nos résultats se rapproche aussi d'une étude rétrospective qui a été menée sur une série de 34 patients traités pour UCNT en France. Les patients de cette série avaient une médiane d'âge de 12.5 ans (intervalle : 8 et 16 ans) [30].

Le tableau suivant reprend le paramètre d'âge de nos malades tout en le comparant avec celui des autres séries. (Tableau 9)

Tableau 9. Comparaison de la médiane d'âge entre différentes séries.

Auteurs/références	Orbach [30]	Liu et al [31]	Casanova et al [32]	J Daoud [24]	W.S.Zrafi [28]	Mouden k. [29]	Notre étude
Pays	France	Chine	Italie	Tunisie	Tunisie	Maroc(Rabat)	Maroc(Fès)
Année	2008	2014	2012	2003	2017	2012	2020
Nombre de cas	34	158	46	32	41	67	26
Tranche d'âge	8-16	8-20	9-17	8-20	<17	7-15	8-15
Médiane d'âge	12.5	16	13	15	14	12	12

Les séries chinoises ont un âge médian légèrement supérieur, ce qui est cohérent avec l'incidence connue des UCNT dans les pays à haut risque, ainsi que les limites d'âge prises dans les série.

3. Sexe :

Dans la majorité des séries mondiales le cancer du cavum est plus fréquent chez les sujets de sexe masculin [33-35]. Cependant cette prédominance masculine s'atténue nettement chez les patients de moins de 25 ans. Cette notion est retrouvée dans les travaux de DEUTSCH [35] et SINGH [36]. Dans notre observation, nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.16. Nos résultats étaient aussi globalement concordants avec les résultats des séries rétrospectives tunisiennes de W.S.Zrafi et J.Daoud en 2017 et 2003 respectivement, ainsi que de la

série italienne publiée en 2012. On note aussi une différence significative avec les autres séries françaises, chinoises et celle de Rabat.

Tableau 10. Comparaison du Sex-Ratio entre différentes séries.

Auteurs/références	Liu et al [31]	Orbach [30]	Casanova et al [32]	J Daoud [24]	W.S.Zrafi [28]	Mouden.k [29]	Notre étude
Pays	Chine	France	Italie	Tunisie	Tunisie	Maroc (Rabat)	Maroc (Fes)
Année	2014	2008	2012	2003	2017	2012	2020
Nombre de cas	158	24	46	32	41	67	26
Sex-Ratio	3	3.25	1	1.9	1.3	3.18	1.16

II. Facteurs de risque :

Les différentes études actuellement menées incriminent l'interaction de plusieurs facteurs, viraux, génétiques et des facteurs environnementaux et diététiques vu les variations géographiques et ethniques du cancer du cavum.

1. Facteurs viraux:

1.1. Infection ORL :

Les infections ORL répétées ont été citées comme facteur de risque selon la HAS (Haute autorité de la santé) [37].

Dans notre série trois malades (11%) ont présenté des infections ORL.

1.2. Infection EBV :

L'Epstein-Barr virus (EBV) est un des facteurs étiologiques les plus importants. Son rôle dans la pathogenèse du cancer du nasopharynx a été confirmé par plusieurs études. La transmission, principalement par la salive, survient plus tôt dans les pays en cours de développement, où les conditions de vie sont surpeuplées et moins hygiéniques [38].

L'EBV infecte les cellules épithéliales nasopharyngées et se maintient le plus souvent dans sa phase de latence. Il exprime ainsi les gènes impliqués dans cette phase tels que les EBER (Epstein-Barr Encoded RNA), l'EBNA 1 (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1) et la LMP1 (Latent Membrane Protein 1). Le profil sérologique anti-EBV associe une élévation des IgG et IgA anti-EA (Early Antigen), IgG et IgA anti VCA (Viral Capsid Antigen) et IgG anti-EBNA [39- 41].

Chez les jeunes patients, le taux de ces anticorps est souvent peu élevé par rapport à celui observé chez les patients adultes témoignant ainsi du faible pourcentage de cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV [42].

Dans notre série, la sérologie EBV était faite pour neuf patients (35%) revenant positive chez quatre patients soit 15% des cas.

2. Facteurs génétiques :

Plusieurs observations de cas familiaux d'UCNT ont été rapportés dans les zones de haute incidence suggèrent une prédisposition génétique [43]. En effet, des altérations géniques ont été mises en évidence en 1q, 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q chez les patients atteints de cancer du nasopharynx. Dans le pourtour méditerranéen, ces altérations sont beaucoup plus prononcées en 1q et 13q [44]. De même, certains profils HLA se sont accompagnés d'une augmentation du risque de cancer du nasopharynx.

Une étude suédoise s'est intéressée au risque de cancer chez les apparentés du premier et du deuxième degré des patients, adultes et enfants, atteints d'UCNT. On y retrouve des risques relatifs supérieurs de développer des UCNT, des cancers du larynx, des cancers thyroïdiens, que le reste de la population générale ainsi qu'un risque augmenté de développer un cancer des glandes salivaires chez les apparentés du premier degré [45].

Une étude rétrospective qui a été menée sur une série de 14 patients moins de 20 ans traités pour UCNT au sein du service d'oto-rhino-laryngologie et d'oncologie médicale à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, entre décembre 2012 à Avril 2016 a montré que 28% des patients étudiés soit quatre cas présentent des ATCD de cancer dans la famille [46]. Celle de Zarafi en Tunisie ne rapporte que 2 patients (5%) [29]. 23% (6 patients) de notre série présentent des antécédents de cancer dans la famille.

3. Facteurs environnementaux et diététiques :

3.1. Tabagisme :

Le rôle de l'intoxication tabagique reste controversé. Plusieurs études prospectives menés chez l'adulte ont révélé qu'il n'y a aucune relation entre le tabac et l'UCNT du cavum [46]. En Algérie, les résultats de Bendjemana et al (2011) confirment les constatations indiquant que le tabac est un facteur de risque important dans le cancer du nasopharynx [47]. Ainsi qu'une étude menée sur une population adulte chinoise a démontré une relation entre le tabac et l'UCNT a été démontré dans une population adulte chinoise, avec une relation étroite entre la durée du tabagisme (années), l'intensité de l'exposition (paquets/an) et le développement du carcinome nasopharyngé [48].

Dans notre étude, 61% des patients avaient un ATCD de tabagisme passif, mais aucun enfant n'était tabagique ou alcoolique. Le nombre restreint des patients inclus dans notre série ne peut pas affirmer l'implication du tabac dans la carcinogénèse de l'UCNT.

3.2. Facteurs alimentaires :

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent fortement l'implication de facteurs diététiques en tant qu'agent causal de l'UCNT. Les résultats montrent que le risque de la maladie est significativement associé à la consommation de produit de conservation traditionnel contenant des nitrosamines volatiles qui sont cancérigènes ainsi que d'autres produits [21].

Il s'agit selon les régions de la consommation précoce de poissons séchés et salés surtout selon la mode cantonaise, de viande séchée et salée (quaddid), de graisse séchée et salée surtout le beurre rance, de piments rouges (harissa) ou saumures

de fruits et de légumes [21]. L'implication des facteurs alimentaires dans la carcinogenèse de l'UCNT n'a pas été étudiée dans notre série ou dans les séries des autres pays.

Au total, d'autres études fixant comme objectif l'identification des facteurs de risques prédisposant à l'UCNT doivent être menées dans notre contexte pour une meilleure compréhension de la cancérogenèse du CNP dans notre population, une caractérisation des sujets à risque de ce cancer et de pouvoir les identifier à fin de les sensibiliser au vu d'un diagnostic plus précoce.

III. Les caractéristiques cliniques :

1. Délai de consultation :

La localisation profonde du cavum ainsi que ses rapports anatomiques très complexes font que la sémiologie de ce cancer soit très riche avec très souvent un retard de diagnostic important [46; 49]. Selon l'étude tunisienne ainsi que celle menée à Rabat : le délai moyen de consultation est de 5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 36 mois pour première étude et de 1 à 13 mois pour la deuxième [29, 30]. Dans la série menée à l'hôpital militaire de Meknès le délai moyen de consultation est de 8 mois [28]. Dans notre étude, le délai entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation a varié entre 1 et 7 mois, avec un délai moyen de 2 mois. Ce délai est généralement plus court que celui représenté par les autres séries.

2. Manifestations cliniques :

Il n'existe pas un signe clinique propre orientant directement vers diagnostic de cancer du nasopharynx, son expression clinique est diversiforme nécessitant des praticiens professionnels et qualifiés (Pédiatres, ORL, chirurgiens pédiatres, anatomopathologistes...) pour mise en évidence du diagnostic. On distingue quatre syndromes :

2.1. Syndrome ganglionnaire :

L'adénopathie cervicale constitue le motif de consultation le plus fréquent (80 à 100%) [24]. Ce sont des adénopathies de type métastatiques : dures, infiltrantes, peu ou pas sensibles, elles sont souvent hautes situées de topographie spinale ou jugulo carotidienne. L'atteinte peut être unilatérale ou bilatérale [50].

Les adénopathies cervicales sont révélatrices dans 86.6% dans la série de Mouden. Ce taux est de 68% pour Ayan et 74% pour Huang [51, 52].

Dans notre série, les adénopathies cervicales sont présentes chez 88% des patients, leurs tailles varient entre 3 et 6 cm. Elles sont dans 61% unilatérales, et bilatérales dans 27% des cas. Le siège jugulocarotidien est le plus fréquent (38%). Ce qui converge avec les résultats des différentes séries.

2.2. Syndrome otologique :

Il résulte de l'obstruction de la trompe d'eustache par la tumeur, il se manifeste cliniquement par une hypoacousie unilatérale, une sensation de plénitude de l'oreille, bourdonnement voire des otalgies, ou même par une otite moyenne aigue unilatérale [49, 50, 53, 54]. Il est présent dans 40 à 60 % des cas chez l'enfant atteint d'UCNT [55].

Dans la série de W.S.Zrafi, le syndrome otologique est noté chez 20% des patients, alors que pour la série de Mouden, ce taux est de 67.2%. Dans notre série, il est présent chez 42% des patients. Ce qui est concordant avec la littérature.

2.3. Syndrome rhinologique :

Le syndrome rhinologique apparait soit au début, soit au décours de la maladie, il est la conséquence d'un envahissement tumoral antérieur des choanes et des fosses nasales. Ce syndrome se manifeste le plus souvent par l'obstruction nasale uni ou bilatérales associée à des épistaxis auxquels peut s'ajouter une rhinorrhée ou une voix nasonnée [50]. Les signes rhinologiques sont présents dans 64.2% dans la série de Mouden et dans 31% dans la série chinoise de Qiu [56]. Dans notre série, 31% des patients ont eu des signes rhinologiques.

2.4. Syndrome neurologique :

Il est plus rare (10 à 20 %) et résulte de la compression des nerfs crâniens par extension du processus tumoral à la base du crâne avec une valeur localisatrice précise [57]. L'interrogatoire peut trouver une diplopie par atteinte du VI, une névralgie faciale et une algie du pharynx témoin d'une atteinte du IX, une ophtalmoplégie, voire une exophtalmie, une dysphonie ou dans de rares cas, une dysphagie. Un trismus est évocateur d'une extension de la tumeur à la fosse ptérygomaxillaire [57]. Les signes neurologiques sont présents chez 58.8% dans la série de Mouden, 21.5% dans la série de Liu et 35% dans la série de W.S.Zrafi. L'atteinte neurologique chez les malades de notre étude est retrouvée dans 62%. Les céphalées constituent le symptôme prédominant avec un pourcentage de 27%.

Tableau 11. Récapitulatif des manifestations cliniques de l'UCNT selon les séries.

Syndrome Etudes	Syndrome ganglionnaire	Syndrome otologique	Syndrome rhinologique	Syndrome neurologique : Céphalées
Qiu (2017) [54]	39.2%	36.2%	31.1%	11.9%
Liu et al [31]	32.3%	-	15.2%	21.5%
W.S.Zrafi [28]	90%	20%	35%	35%
Mouden [29]	86.6%	67.2%	64.2%	49.3%
Notre étude	88%	42%	31%	27%

2.5. Signes dus à l'envahissement métastatique :

La découverte du cancer du cavum peut se faire par sa métastase :

- métastases pulmonaires (découvertes par une dyspnée ou par une radiographie pulmonaire systématique).
- métastases hépatiques (exploration d'un ictère, de douleurs hépatiques).
- métastases cérébrales (découvertes par une crise d'épilepsie, par exemple).
- Métastases Osseuses (découvertes par des douleurs osseuses).

3. Examen clinique :

L'examen clinique se fait en présence d'un parent, il ne pose guère de problème chez l'adulte jeune et le grand enfant, par ailleurs chez le petit enfant l'examen clinique commence par ce qui est peu désagréable [39]. La présence des signes ci-devant énoncés doit inciter à un examen exhaustif et soigneux : Il doit comporter un examen ORL complet, comprenant un examen auditif, buccal et rhinologique ainsi que l'examen des aires ganglionnaires essentiellement cervicales et sus claviculaires [57].

L'examen clinique doit aussi apprécier l'état général et rechercher des symptômes suggestifs de métastases ou de syndromes paranéoplasiques. Il apprécie également l'état dentaire et il est complété par une radiographie panoramique dentaire afin d'évaluer les soins et les extractions dentaires nécessaires avant la radiothérapie.

L'examen du cavum par nasofibroskopie directe s'impose. Il permet de visualiser la tumeur avec ses extensions possibles et de réaliser une biopsie dirigée. Dans notre étude un examen ORL complet a été réalisé pour tous nos patients.

IV. Anatomopathologie :

La muqueuse du cavum est bordée d'un épithélium variable : respiratoire ou de type pavimenteux non kératinisant ou intermédiaire. Elle contient des glandes séromuqueuses et par place des follicules lymphoïdes abondants.

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

L'UCNT est également dit type 3 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est basée sur le degré de différenciation et de la présence de kératine [58]. Cette classification est la suivante :

OMS I : carcinome kératinisant bien différencié : tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures. Il est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine. Ce type est quasi inexistant chez l'enfant et chez l'adolescent.

OMS II : carcinome différencié non kératinisant: la différenciation squameuse n'est pas nette avec présence de ponts intercellulaires mais sans aucune évidence de kératinisation.

OMS III : carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT).

L'UCNT se présente sous forme de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncitial». Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes. Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine condensée. Ces massifs tumoraux sont

pénétrés par de très nombreux lymphocytes associés à des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles, des cellules folliculaires dendritiques, voire des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées réalisant des petits granulomes [4].

L'immunomarquage par une pancytokératine est souvent utile pour mettre en évidence les cellules carcinomateuses, en particulier sur les biopsies de contrôle. Il permet également, couplé à des marqueurs lymphoïdes, de différencier l'UCNT d'un lymphome (en particulier de type immunoblastique).

Le carcinome nasopharyngé est : kératine + (CK 5/6, CK8, CK13, CK19), EMA +, ACE + ou -, EBER-1 + (100%), LMP 1+(30-40 %), p63 +, bcl2 +. Possibilité d'une population de cellules dendritiques S100+, négativité de : CK4, CK7, CK14.

L'immunomarquage par EBER est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire sans porte d'entrée d'un carcinome peu différencié, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngé [59].



Figure 23. Carcinome indifférencié de type nasopharyngé: infiltration de la muqueuse nasopharyngée par des massifs tumoraux (HESx100).

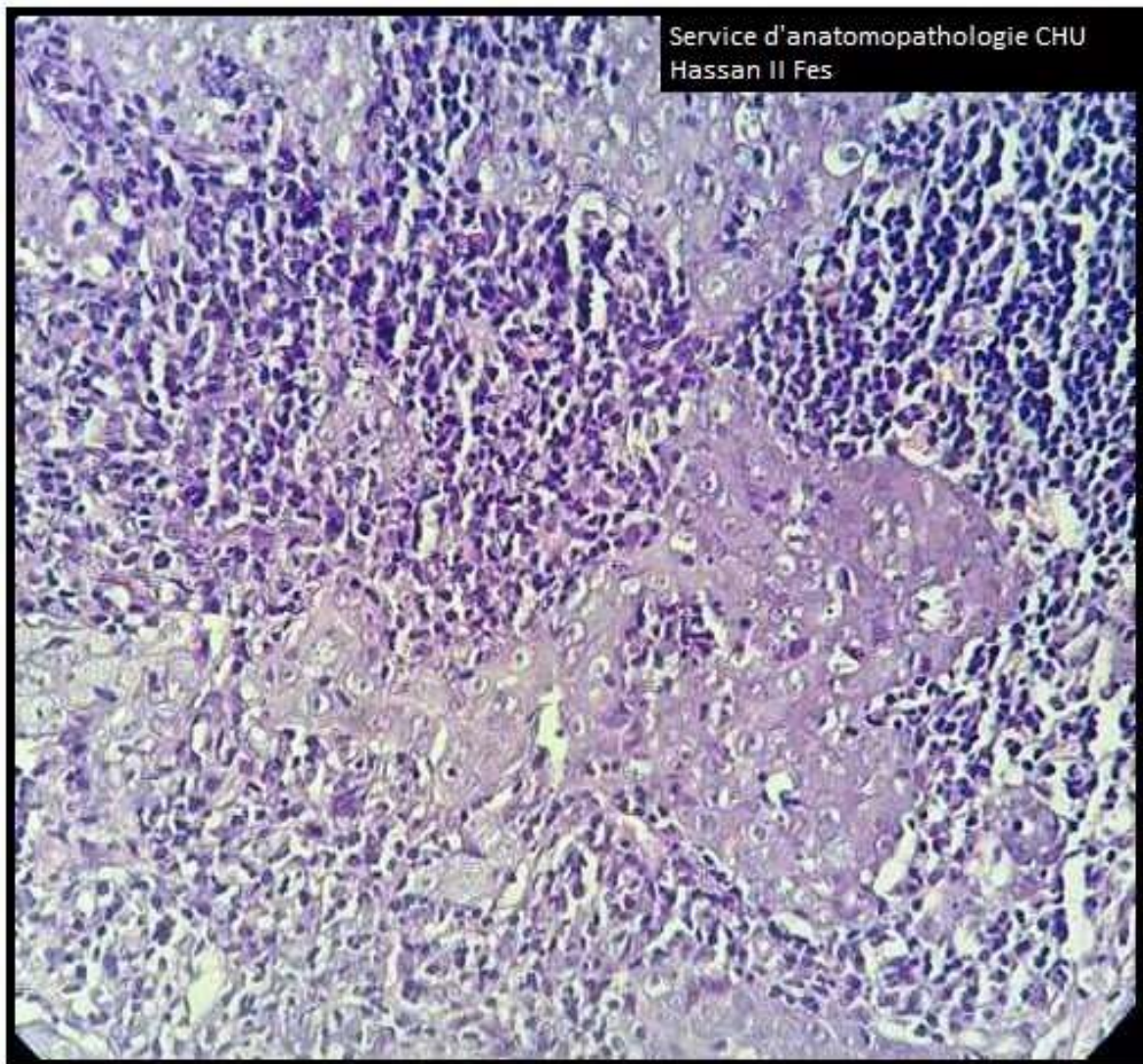


Figure 24. Carcinome indifférencié de type nasopharyngé: infiltration par des massifs syncytiaux composés de cellules arrondies atypiques avec un stroma lymphoïde (HESx400).

L'étude anatomopathologique est l'élément clé pour poser le diagnostic positif et déterminer le diagnostic de la nature lésionnelle à travers la biopsie du processus du cavum ou ganglionnaire. Cependant, la biopsie du processus du cavum per endoscopique reste l'examen le plus utilisé pour poser le diagnostic positif.

En effet, la population pédiatrique développe presque exclusivement le sous type histologique de carcinome indifférencié [15]. Cette variante est plus liée à l'infection à virus Epstein-Barr Virus, et affiche une biologie plus agressive [5,61]. Dans les zones d'incidence haute et intermédiaire, l'UCNT représentait 80 à 99% des cas [55].

Tous les patients de notre étude ont une preuve anatomopathologique confirmant le type indifférencié (UCNT) chez tous les malades.

V. Examens Paracliniques :

1. Imagerie :

L'imagerie constitue un élément clé dans le bilan diagnostique et d'extension initial des UCNT vue la localisation profonde du nasopharynx et des espaces associés, la proximité de la base du crâne et des structures encéphaliques sus-jacentes [62]. Un scanner ou une IRM des voies aérodigestives supérieures, du crâne jusqu'à la base du cou, complète l'examen clinique.

1.1. Bilan locorégional

La TDM est un moyen d'imagerie efficace pour apprécier le volume tumoral et permet d'analyser aussi bien les différentes parois du cavum ainsi que les structures osseuses de la base du crâne. En plus, le scanner permet de faire le bilan d'extension à distance [5]. L'UCNT apparaît en scanner comme une masse tissulaire iso dense au muscle adjacent, rehaussée de façon modérée par injection de produit de contraste. Ses limites sont souvent difficiles à distinguer par rapport à la muqueuse saine [63]. Elle a permis de porter le diagnostic tumoral chez tous les patients de notre étude. Parallèlement, l'IRM est le gold standard en raison de sa résolution en contraste élevée pour l'analyse pariétale du rhinopharynx. Elle apprécie l'extension en profondeur des processus muqueux débutants (stades T1 et T2 faible) et pour analyser les aspects après traitement, en particulier post-radiothérapie, en aidant à différencier un aspect de fibrose secondaire d'une rechute locale [4, 5]. les lésions ont un signal intermédiaire en T1, rehaussées de façon relativement intense mais moins que la muqueuse adjacente après injection de chélates de Gadolinium. Leur signal est intermédiaire, modérément élevé en T2 [63].

Elle à été réalisée chez huit patients de notre série, probablement dû au rendement diagnostique de la TDM, mais également au nombre limité de machine IRM et le pourcentage élevé des patients indigents qui était de 85%.

1.2. bilan d'extension à distance

a. TDM thoracique et abdominale :

Reste l'examen de référence pour le bilan d'extension à distance. Des reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires) sont nécessaires dans les différents plans de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse à la recherche de métastases osseuses.

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

b. Scintigraphie osseuse :

Une scintigraphie osseuse permet également d'apprécier l'extension tumorale locale à la base du crâne et la recherche de métastases osseuses disséminées. Indiquée pour les tumeurs localement avancées, les N+ et/ou signe d'appel.

Au total : Dans notre série le bilan d'extension hématogène est basé sur le couple échographie abdominale avec radiographie du thorax chez 16 malades et la TDM TAP chez 19 patients, alors que la scintigraphie est réalisée chez la majorité des patients de notre étude (96%).

2. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan pré thérapeutique comporte un bilan biologique (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan rénal...). On évalue aussi l'état cardiorespiratoire (ECG, FEV) et l'état général par un bilan nutritionnel et évaluation de la perte de poids. L'état de la dentition doit être évalué cliniquement et par un cliché panoramique à la recherche de foyers infectieux dentaires dans le cadre du bilan pré radiothérapie. Avant de démarrer le traitement par radiothérapie, il faut effectuer des soins dentaires, un détartrage, des éventuelles extractions et la confection de gouttières porte gel fluoré.

VI. Classification et stadification TNM :

Une fois le diagnostic de l'UCNT est posé, l'étape importante qui suit comme devant toute pathologie maligne est celle de sa classification; celle-ci à un intérêt pronostique et thérapeutique pour le choix de la stratégie thérapeutique.

Plusieurs classifications ont été utilisées, il n'existe pas un consensus international concernant l'utilisation d'une seule classification.

Dans notre étude on a adopté la classification TNM de l'UICC 2009 pour évaluer le stade de la maladie [17].

1. Rappel des voies d'extension de cancer du cavum:

1.1. Extension locale :

Les parois latérales et postérieures sont limitées par un fascia qui descend depuis son insertion au niveau de la base du crâne. Les carcinomes du nasopharynx (NPC) naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller.

La tumeur peut envahir la muqueuse et s'étendre dans la sous-muqueuse, puis envahir les régions adjacentes telles que la (es) cavité (s) nasale (s) (15 %) et les parois latérales ou postérieures de l'oropharynx (20%). L'extension directe vers l'espace para-pharyngé est très fréquemment observée (80 %) [64]. L'érosion osseuse des structures osseuses de la base du crâne est présente au diagnostic dans environ 30 % des cas, et peut être associée à un envahissement des nerfs crâniens IX, X, XI, et éventuellement du XII, que l'on rencontre dans 10 à 15 % des cas au diagnostic, tandis que l'extension intracrânienne peut aussi être observée (< 10%).

Parmi les autres nerfs crâniens qui peuvent aussi être envahis, on retrouve le V3 dans le foramen ovale, tandis que le III, le IV ou le VI peuvent être concernés lors de l'envahissement d'un sinus caverneux.

1.2. Extension régionale :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous-muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent, qui peut survenir très tôt dans la maladie et constituer une circonstance de découverte assez fréquente. Les chaînes lymphatiques les plus souvent intéressées sont les chaînes jugulo-carotidiennes, et ceci de façon bilatérale. L'atteinte des chaînes ganglionnaires de l'espace rétro-pharyngé n'est pas exceptionnelle. L'atteinte des ganglions sus-claviculaires grève le pronostic.

1.3. Extension à distance :

Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux, pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extra cervicaux (axillaires, médiastin, rétro péritoine).

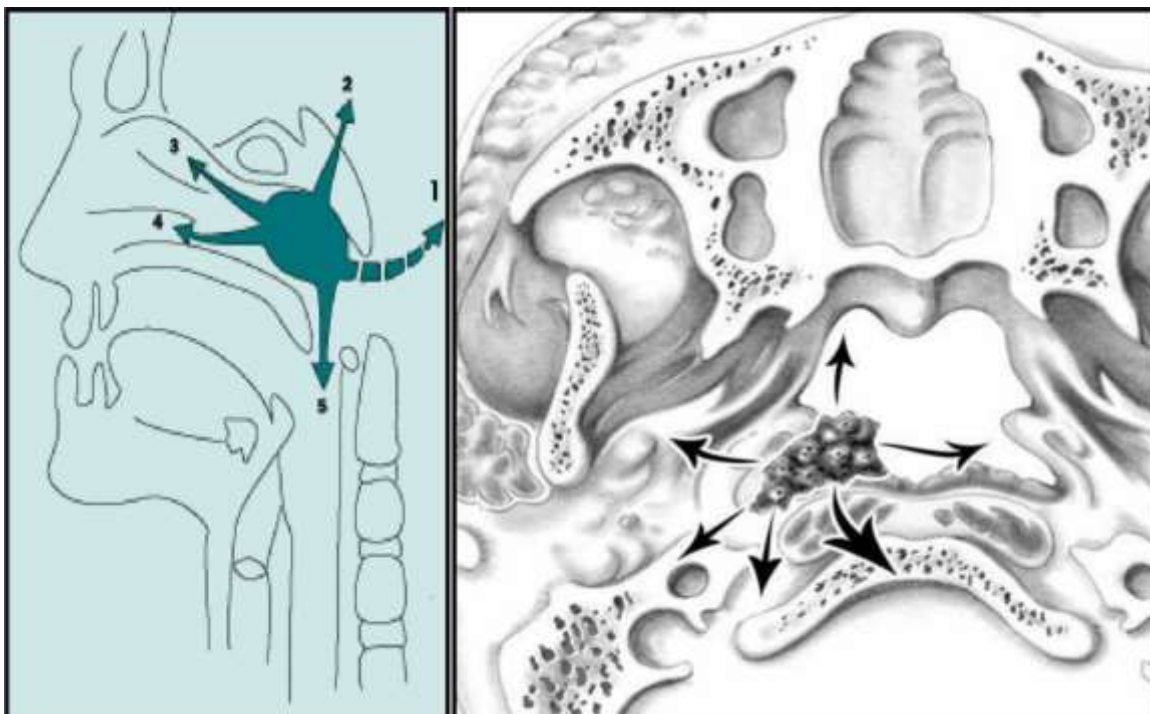


Figure 25. Modalités d'extension des cancers du cavum [65].

1- Oreille moyenne 4- Fosses nasales 2- Base du crâne 5- Oropharynx

2. Classification TNM :

2.1. L'Extension tumorale T :

Ce cancer se caractérise par la fréquence des formes localement évoluées, les stades T3 et T4 représentent entre 15% et 74% selon les différentes séries pédiatriques [28, 29, 30, 32, 56].

Dans notre série les stades T3 et T4 représentent 19% et 42% respectivement.

Tableau 12. Répartition des patients selon l'extension tumorale T.

Etude	T1	T2	T3	T4	TX
Mouden.k [29]	1.5%	14.9%	44.8%	38.8	0
W.S.Zrafi [28]	17.5%	30%	15%	37.5%	0
Orbach et al. [30]	0	5.8%	20.6%	73.5%	0
Casanova [32]	17.4%	26.1%	17.4%	39.1%	0
Qiu et al. [56]	2.7%	2.7%	50%	33%	0
Notre étude	15%	27%	19%	38%	0

2.2. L'extension ganglionnaire :

Selon les différents auteurs entre 32 et 93% des enfants avaient des ganglions cervicaux stade N2–N3 [18, 30].

Dans notre étude, 58 % des patients avaient des ganglions cervicaux de stade N2 ou N3, ce qui est concordant avec les résultats de la littérature.

Tableau 13. Répartition des patients selon l'extension ganglionnaire N.

Etude	N0	N1	N2	N3	Nx
Mouden K. [29]	10.5%	13.4%	74.6%	41.8%	0
W.S.Zrafi [28]	12.5%	35%	35%	23%	0
Orbach et al. [30]	5.9%	0	38.2%	55.8%	0
Casanova [32]	2.2%	23.9%	52.2%	21.7	0
Qiu et al. [56]	6.8%	28.4%	41.9%	23%	0
Notre étude	4%	35%	50%	8%	4%

2.3. L'extension métastatique :

Le pourcentage des métastases révélées au moment du diagnostic varie de 2.5 à 10.9% selon les séries pédiatriques [28–30, 32, 56].

Dans notre étude cinq patients sont métastatiques au moment du diagnostic soit 19%.

Tableau 14. Répartition des patients selon l'extension métastatique (M) au moment du diagnostic

Notre étude	M0	M1	Mx
Mouden k. [29]	80.6%	6%	13.4
W.S.Zrafi [28]	97.5%	2.5%	0
Orbach et al. [30]	97%	3%	0
Casanova [32]	89.1%	10.9%	0
Qiu et al. [56]	97.3%	2.7%	0
Notre étude	77%	19%	8%

3. Selon le stade clinique de la maladie :

Le stade global se base sur le regroupement de différentes composantes de la classification TNM :

Tableau 15. Stadification TNM [104].

Stade	Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
0	Tis		
I	T1	N0	M0
	T1	N1	
II	T2	N0/N1	
	T1/T2	N2	
III	T3	N0/N1/N2	
	T4	N0/N1/N2	M0
IVB	Tout T	N3	M0
IVC	Tout T	Tout N	M1

42% de nos patients (11 cas) ont consulté au stade IV de leur maladie, 5 au stade III (19 %) et 8 au stade II (31%).

Malgré tous les progrès qui ont pu vu le jour dans le domaine de l'oncologie, le retard diagnostique règne toujours et on continue à recevoir des malades à des stades évolués.

Tableau 16. Comparaison des stades cliniques des patients entre les séries

Etudes	Nombre de cas	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Liu et al. [31]	58	0	15.51%	37.9%	56.3%
Buehrlen et al. [66]	45	0	2%	97.7%	
Orbach et al. [30]	34	0	0	0	100%
M.Casanova [32]	46	0	13.04%	76.08% Stades III- IV B 10.68%Stades IVC	
Mouden k [29]	67	0	3%	35.8%	61.2%
Notre étude	26	4%	31%	19%	42%

D'après les résultats présentés dans le tableau ci- dessus, on note une concordance entre notre étude et les autres séries publiées.

L'amélioration de cette situation nécessite des mesures sur tous les plans, d'où l'intérêt de :

- Sensibilisation sociale sur le cancer de l'enfant en général et l'intérêt d'une consultation et d'un diagnostic précoce.
- Adopter des stratégies pour une prise charge rapide vu le pronostic sombre de cette affection.

- Etablir des protocoles thérapeutiques spécifiques pour les adolescents vu la spécificité de cette tranche d'âge.

VII. TRAITEMENT :

La stratégie et les différentes alternatives thérapeutiques doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de proposer au patient un programme personnalisé. Cette réunion est réalisée en présence des différents intervenants dans la prise en charge des patients atteints de l'UCNT (pédiatre, anatomopathologiste, radiothérapeute et radiologue).

L'UCNT est une tumeur classiquement chimio-radio-sensible voire radio-curable. La radiothérapie est la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique dans cette maladie. L'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante ou concomitante à la radiothérapie est toujours débattue en pédiatrie.

1. BUTS :

Les moyens thérapeutiques de l'UCNT ont pour but de :

- Enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales.
- Réduire le risque de récurrence locale et à distance.
- Augmenter la survie.
- Améliorer la qualité de vie.

2. Moyens :

2.1. La radiothérapie :

La radiothérapie reste le traitement de référence locorégional compte tenu d'une part de leur radiosensibilité et d'autre part de l'impossibilité de réséquer ces tumeurs adjacentes à la base du crâne avec une marge de sécurité suffisante. La radiothérapie pédiatrique se caractérise d'emblée par l'importance de la mise en condition psychologique afin d'obtenir une bonne coopération de l'enfant, une coopération indispensable au bon déroulement du traitement et au respect d'une stricte immobilité [67].

Les progrès considérables de l'informatique appliquée à la médecine ont permis des améliorations notables de la qualité et de la précision de l'imagerie médicale. Ces capacités accrues ont été très rapidement utilisées par la radiothérapie, technique thérapeutique balistique bénéficiant naturellement de l'amélioration de la visibilité des cibles qu'elle traite. On distingue plusieurs types de radiothérapie :

a. La RT conventionnelle ou classique :

Cette technique, qui a longtemps servi de référence, utilise deux faisceaux latéraux opposés également pondérés par des photons X d'accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV ou des photons γ de 1,25 MeV du cobalt 60. Les faisceaux latéraux couvrent également les aires ganglionnaires cervicales avec une attention particulière sur le traitement des ganglions des niveaux II et V en raison de la fréquence de leur envahissement. Un faisceau antérieur cervico sus claviculaire est utilisé pour irradier les ganglions cervicaux et sus claviculaire et un faisceau antérieur nasal complémentaire peut être utilisé en cas d'extension antérieure [68]. Chez l'enfant et le

sujet jeune la dose habituellement délivré selon Zubizarita varie entre 50à 65 Gy [53].

b. La RT conformationnelle 3D :

Il est devenu progressivement possible de représenter en volume « 3D » les cibles tumorales et les organes sains à risque et d'adapter en conséquence la distribution de la dose : l'ensemble des techniques correspondant à cette démarche est connu sous le nom de radiothérapie dite «conformationnelle3D», qui constitue le standard actuel le plus répandu, utilisant un fractionnement habituel de 1,8 à 2 Gy/séance pendant cinq jours par semaine [21, 25]. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions pour réaliser un complément d'irradiation après radiothérapie classique a été évaluée par leibel et al.

Au cours d'une étude non randomisée, comparant un boost de type conformationnel de 20 Gy à la même irradiation par une technique conventionnelle bidimensionnelle. Il existait une augmentation du taux de contrôle local de 15% sans complication surajoutée avec la technique tridimensionnelle [69].

c. La RT conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) :

Plus récemment, d'autres avancées se sont faites jour, dont la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) ou Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), qui n'est en fait qu'une évolution sophistiquée de la radiothérapie conformationnelle 3D. Son principe général consiste à réaliser une TDM dosimétrique de la région affectée pour établir les contours exacts de la tumeur et des tissus sains environnants et déterminer ainsi la dose de rayonnement. Sur la base de ces données, le faisceau de rayonnement est modulé à différents niveaux d'intensité par un collimateur multi-lames contrôlé par ordinateur ; Les « lames » du dispositif

entrent et sortent périodiquement, autour du faisceau de rayonnement pour suivre la forme de la tumeur. Les faisceaux sont dirigés selon des angles différents afin de cibler la tumeur avec le maximum de dose possible [70].

Son utilisation en pédiatrie semble particulièrement intéressante en raison de la complexité des volumes cibles à traiter et de la proximité des organes à risque. Dans les cancers du cavum de l'enfant et du sujet jeune, la RCMI a montré son intérêt dans la réduction significative de la xérostomie [71].

La radiothérapie est principalement délivrée au nasopharynx (comprenant la base du crâne en cas d'envahissement initial). Les chaînes ganglionnaires cervicales bilatérales sont aussi traitées de façon systématique :

- En prophylactique si non envahies initialement ;
- En curatif si envahies au diagnostic.

La détermination du volume à irradier diffère de l'adulte en fonction de l'âge de l'enfant et de la dose à délivrer.

La dose optimale de la radiothérapie dans les cancers du cavum de l'enfant reste un sujet de débat. Les analyses des anciennes séries ont montré que les doses inférieures à 50 Gy étaient associées à des taux élevés de rechute locale [25]. Cela a été confirmé par deux autres études qui ont montré une baisse significative de la survie globale et sans maladie avec des doses inférieures à 60 Gy [72, 73].

De nombreuses études ont mis en évidence chez l'enfant et l'adulte une augmentation de la survie avec des doses supérieures à 66 Gy [74, 75].

Par ailleurs, en prenant en considération le bon pronostic et le risqué élevé des toxicité tardives sévères, plusieurs études récentes ont rapporté la possibilité de réduire les doses de radiothérapie pour les bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction afin de limiter les toxicité à long terme de la radiothérapie chez les enfants ou les adolescents et les jeunes adultes qui présentent le NPC [30, 66, 67, 76].

La modification du fractionnement de la radiothérapie a prouvé son intérêt dans les tumeurs de la sphère ORL [75]. Dans les tumeurs du cavum, deux essais randomisés de phase III [77, 78] n'ont pas montré de différence en terme de survie globale ni de survie sans maladie entre la radiothérapie classique et la radiothérapie hyper fractionnée.

Dans le cancer du cavum pédiatrique, il n'y a pas d'études randomisées testant la modification du fractionnement.

Dans notre étude, 19 patients ont reçu une radiothérapie :

12 patients ont reçu une radiothérapie de type conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT), la dose de 70 Gy a été délivrée sur la lésion le volume selon un fractionnement de deux Gy par séance soit 35 séances et cinq jours par semaine, le reste des patients (sept cas) ont reçu une radiothérapie du type conformationnelle 3D.

Un seul patient (présentant des métastases osseuses d'emblée) a reçu une radiothérapie prophylactique sur l'humérus et bassin faite d'une seule fraction de 8 Gy.

d. La curiethérapie endocavitaire :

Chez l'enfant et le sujet jeune, la curiethérapie est très peu utilisée. Elle constitue une bonne alternative pour les tumeurs de petit volume permettant une diminution des doses délivrées aux organes à risque, elle est utilisée essentiellement comme un complément à une irradiation externe [79].

e. Les complications de la radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses. La tolérance de la radiothérapie chez le sujet jeune est généralement médiocre par rapport au sujet âgé.

Les toxicités aiguës, survenant en cours de l'irradiation ou au décours immédiat

(dans les 3 mois), résolutive dans l'immense majorité des cas en moins de 6 mois. Les effets secondaires aigus pendant l'irradiation sont constants, mais leur intensité et leur durée varient selon la dose et la proportion de volume de l'organe concerné par l'irradiation.

Mucites:

Cette complication engendre : douleurs, problèmes nutritionnels, risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, surcroît d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

Troubles des glandes salivaires :

La xérostomie est une complication principalement de la radiothérapie de la sphère ORL. La xérostomie est un symptôme subjectif de bouche sèche qui reflète habituellement une raréfaction de la salive [80]. La radiothérapie cause une xérostomie par dommages indirects des structures épithéliales et tissus de soutien glandulaires, dont font partie les vaisseaux et nerfs, ou par des dommages directs des acini et canaux salivaires, qui participent à la production et la sécrétion. Le dysfonctionnement des glandes salivaires sont aussi à l'origine de surinfection buccale par diminution de la sécrétion des IgA.

Dysgeusie : La radiothérapie altère le goût dans 75 à 100 % des cas, avec une sévérité corrélée aux champs d'irradiation [80]. La sensation sucrée est typiquement perdue en premier lieu, résultant alors en une exacerbation des goûts amer et salé, puis en une perte de la discrimination.

Radiodermite :

Le premier effet de la radiothérapie est sur les cellules proliférantes basales dont la déplétion conduit à une altération du turnover des cellules de la peau. Cet effet se répercute sur les différentes couches fonctionnelles et induit un amincissement cutané, et une diminution de la production de lipides et de kératine, nécessaires au maintien de la barrière cutanée et à celui de l'état d'hydratation.

Toxicités tardives, survenant par définition après 6 mois de la fin de l'irradiation et jusqu'à plusieurs dizaines d'années après.

Sclérose sous-cutanée du cou :

Le syndrome de fibrose radio-induite regroupe les manifestations cliniques secondaires au développement de la fibrose radio-induite. Elle peut se manifester cliniquement plusieurs mois voire des années après le traitement. Dès qu'elle se manifeste, elle peut progresser rapidement même si le plus souvent son évolution est lente et insidieuse [81].

Complications dentaires :

Déminéralisation dentaire et caries radiques: La majorité des complications dentaires peuvent être attribuées à des modifications qualitatives et quantitatives de la salive. Une déminéralisation est observée en cas d'altération du pouvoir tampon de la salive, la raréfaction de substrats de l'émail (calcium et phosphate), une modification de la flore buccale au profit d'organismes cariogènes (*Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* en particulier), et de modifications alimentaires [82]. Cette déminéralisation progresse vers un stade de caries insidieuses avec maladie parodontale et ostéoradionécrose (ORN).

Diminution de l'acuité visuelle :

Possible lorsque la tumeur est proche de l'orbite, du chiasma ou des nerfs optiques.

L'hyperpigmentation cutanée**Complications endocriniennes :**

Séquelles liées à l'irradiation de la glande thyroïde : L'hypothyroïdie induite par la radiothérapie serait due à une atteinte de l'axe carotidien et des vaisseaux thyroïdiens par athérosclérose entraînant une ischémie relative du parenchyme glandulaire et une atteinte de la capsule par fibrose cicatricielle empêchant une hypertrophie compensatrice. Une atteinte directe des cellules du tissu thyroïdien par des lésions immunoinflammatoires (nécrose folliculaire, vascularite) aboutissant à une hyalinisation et une fibrose a aussi été évoquée [83, 84].

Séquelles liés à l'irradiation hypothalamo-hypophysaire : La différence d'incidence des types de déficits antéhypophysaires suggère une action directe des effets du rayonnement sur les cellules nerveuses hypothalamiques et les cellules pituitaires avec une susceptibilité différente en fonction de l'axe concerné. L'axe somatotrope (GH) est ainsi le plus vulnérable et le plus souvent retrouvé dans les déficits isolés pour des doses inférieures à 40 Gy. Les axes gonadotropes (LH, FSH) et corticotrope (ACTH) sont touchés pour des doses plus élevées (40-50 Gy). L'axe thyroïdienne est le plus résistant. Les déficits antéhypophysaires globaux n'apparaissent que pour des doses supérieures à 60 Gy. L'hyperprolactinémie par réduction de la libération hypothalamique de dopamine (neurotransmetteur inhibiteur) peut être transitoire par progression des lésions radio-induites sur les cellules lactotropes hypophysaires [85].

Le trismus:

Le trismus est une complication fréquente des tumeurs de la tête et du cou et de leur traitement [86]. Il survient après une irradiation incluant les ligaments de l'articulation temporo mandibulaire, les muscles ptérygoïdiens et les masséters.

Dans notre étude, La toxicité aigüe de la radiothérapie a été représentée essentiellement par la radiodermite et la radiomucite. Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient représentées par l'hypoacousie, le trismus et l'hyposialie.

Dans notre étude, La toxicité aigüe de la radiothérapie a été représenté essentiellement par la radiodermite et la radiomucite. Les séquelles tardives de la radiothérapie étaient représentées par l'hypoacousie, le trismus et l'hyposialie.

2.2. La chimiothérapie :

Les UCNT sont très chimio sensibles. Des monochimiothérapies furent d'abord utilisées : le méthotrexate (MTX), la bléomycine, le 5-fluorouracile (5FU), la doxorubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone et le cisplatine (CDDP). Ce dernier a été introduit dans les années 80 et a permis d'obtenir des résultats très encourageants [87]. Dans un deuxième temps, des polychimiothérapies contenant le cisplatine furent proposées, d'abord testées dans les formes récidivantes et métastatiques puis en néo-adjuvant dans les formes localement évoluées. La chronologie d'administration de la chimiothérapie (néoadjuvante, concomitante ou adjuvante) est un sujet de controverses [88, 89]. On distingue :

a. La chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectif d'améliorer le pronostic global en traitant les micro-métastases, d'améliorer rapidement l'état clinique de l'enfant en cas de fonte tumorale importante des adénopathies cervicales et surtout, chez l'enfant de diminuer les volumes d'irradiation à haute dose en cas de bonne réponse tumorale. Cette stratégie était basée sur les résultats encourageants observés chez l'adulte avec amélioration significative du taux de survie sans maladie avec chimiothérapie néoadjuvante [90, 91].

En pédiatrie, il n'y a pas d'études prospectives comparatives qui ont été performante en matière d'évaluation du rôle de la chimiothérapie néoadjuvante. L'adjonction de la chimiothérapie néo-adjuvante intéresse les UCNT localement avancés (T3 T4 quel que soit N et/ou N+ quel que soit T). Quelques larges études phase III et méta analyses qui ont comparé l'effet de la chimiothérapie d'induction chez l'adulte rapportent une amélioration en terme de survie globale en utilisant la chimiothérapie d'induction alors que d'autres études n'ont pas noté une amélioration des résultats [92 ; 93]. Toutefois, des études pédiatriques non randomisées ont menés à de très bons résultats en utilisant la chimiothérapie néoadjuvante [32, 66, 67, 75, 76].

Une étude de phase III multicentrique a été publiée en 1996 par l'INCSG (International nasopharynx cancer study group) [94] regroupant 339 patients atteints de cancer du cavum (86 % de type UCNT). Deux bras ont été comparés : un bras recevant la radiothérapie seule (70Gy) versus un bras recevant trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante à base de Bléomycine – épirubicine – cisplatine (Bléomycine 10 mg/m² de j1 à j5, épirubicine 70 mg/m² à j1 et le cisplatine 100 mg/m² à j1) tous les 21 jours. Cette étude était la première à démontrer un bénéfice lié à l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie

avec une différence très significative dans la survie sans récurrence à trois ans (52 % versus 34 %, $p < 0,01$) mais sans impact sur la survie globale après un suivi médian de 64 mois. L'absence de bénéfice en survie globale pouvait s'expliquer par un taux élevé de décès toxiques dans le bras recevant la chimiothérapie versus radiothérapie seule (8 % versus 1%).

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante a été utilisée chez tous les patients. Le protocole le plus utilisé associe Bleomycine, Epirubicine et Cisplatine (BEC). Les patients ont bénéficié de trois cures à 21 jours d'intervalle.

b. La chimiothérapie concomitante :

Outre l'action sur les micro métastases, la chimiothérapie délivrée en même temps que la radiothérapie joue un rôle radiosensibilisant. L'intérêt de la radiochimiothérapie concomitante dans le cancer du cavum de l'adulte a été initialement étudié dans l'essai américain de l'intergroup 0099 regroupant 147 patients présentant des cancers du cavum stade III et IV, tous les types histologiques étaient représentés (types 1 et 2 de l'OMS, 45 % de type 3 ou UCNT) [95]. Les deux bras ont bénéficié d'une radiothérapie sur le cavum à raison de 70 Gy en 7 semaines. Le bras expérimental consistait en l'administration de cisplatine (100 mg/m² tous les 21 jours) concomitant à la radiothérapie suivi par trois cycles adjuvants de cisplatine (100 mg/m²) et fluorouracil (1 g/m² de j1 à j5). La survie sans récurrence à 5 ans (29 % versus 58 %, $p < 0,001$) et la survie globale à 5 ans (37 versus 67 %, $p = 0,005$) étaient significativement plus importantes en faveur du bras radiochimiothérapie concomitante. Il n'y a eu aucun décès toxique dans les deux bras, mais une incidence significativement plus élevée de leucopénies (leucopénies grade 3-4 = 29,5 % versus 14,1%) et vomissements dans le bras

combiné ; aboutissant à une compliance au traitement chez uniquement 63 % des patients.

Ces résultats ont été confirmés par une autre étude asiatique qui a montré la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule [96]. Ainsi, la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine est devenue le standard thérapeutique des formes localement évoluées du carcinome du cavum de l'adulte [95]. En l'absence d'études randomisées, ce schéma thérapeutique a été tenté chez l'enfant avec des résultats encourageants [71 ; 97].

Toutefois, la chimiothérapie concomitante peut être responsable des effets indésirables aigus, spécialement la mucite et toxicités cutanées. Les patients doivent bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle avant et tout au long du traitement [66, 98–100].

Dans notre étude, la chimiothérapie concomitante a été réalisée chez l'ensemble des patients, par la Cisplatine 30 mg/m²/semaine.

c. Chimiothérapie adjuvante :

L'objectif essentiel de la chimiothérapie adjuvante était de diminuer la probabilité de dissémination métastatique à distance. Elle est délivrée après le traitement local [101]. L'intérêt de l'adjonction d'une chimiothérapie après la radiothérapie est débattu avec des résultats contradictoires chez l'adulte [102]. Elle a été pratiquement abandonnée car n'a pas montrée clairement de bénéfices en termes de control local et de survie globale.

d. Chimiothérapie palliative :

Elle est indiquée en cas de rechute locorégionale et/ou métastatique. Les doublets à base de sels de Cisplatine sont les plus efficaces avec des taux de réponses élevés (70 à 80 %) [103]. Cependant les taux de réponse varient d'une étude à l'autre selon le type de patient, avec en particulier des réponses plus fréquentes pour les métastases ganglionnaires, pulmonaires et osseuses, on note également des variations selon le type de chimiothérapie, avec notamment des taux de réponse rapportés souvent plus faibles pour les combinaisons sans Cisplatine [95].

e. Complications de la chimiothérapie :

Les toxicités des chimiothérapies sont multiples et très variables selon les classes thérapeutiques employées. De plus, les risques de toxicités augmentent avec les poly chimiothérapies et certains effets secondaires sont souvent inacceptables par le patient. Les toxicités aiguës mettent parfois en jeu le pronostic vital.

Toxicité hématologique :

- Anémie et transfusions: La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (Cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.
- Thrombopénie et transfusions plaquettaires: Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (déticène, carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment tôt la thrombopénie dangereuse.
- Leucopénie: La leucopénie n'est pas en soi un problème majeur, si elle est de courte durée. Il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes.

- La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération formule sanguine, et s'il existe une leucopénie faire proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

Toxicité digestive :

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient.

- Constipation : Elle est souvent dû aux traitements associés tel que les morphiniques et les antiémétiques.
- Diarrhées : Eliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fongique) et carcinomateuse [104].

Toxicité rénale :

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. Les sels de platines, l'ifosfamide, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques [104]. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs).

Toxicité neurologique :

L'apparition de manifestations neurologiques au cours d'un traitement par chimiothérapie doit faire évoquer plusieurs possibilités: une étiologie liée à la maladie cancéreuse (méningite carcinomateuse, syndrome paranéoplasique, métastases, compression médullaire), troubles ioniques, infections intercurrentes ou une étiologie iatrogène.

- Les neuropathies périphériques
- Syndrome cérébelleux
- Les encéphalopathies

- Méningites aseptiques

Toxicité cardiaque :

Toxicité cardiaque du 5FU : Le 5 FU est un anti métabolite faisant partie de très nombreux protocoles de chimiothérapie notamment dans le cadre des tumeurs ORL (cisplatine-5FU) [104]. Clinique : Cette toxicité aigüe revêt plusieurs formes cliniques : angor, ischémie silencieuse, troubles de rythme (ESV), insuffisance cardiaque globale, voir mort subite. Sa fréquence s'est accrue pouvant atteindre 10% et est plus fréquente ne perfusion prolongée, principalement en association avec le cisplatine.

Toxicité cardiaque liée aux anthracyclines : Il existe trois types de cardiotoxicité aux anthracyclines :

- De façon très rare des phénomènes per-thérapeutiques, probablement sous-estimés, sont des troubles du rythme transitoire à type de tachycardie ventriculaire en salve ou des troubles de conduction.
- La complication la plus fréquente survient environ dans l'année suivant chimiothérapie sous la forme d'une dysfonction diastolique du ventricule gauche suivie dans les cas les plus sévères d'une diminution de la fonction systolique.
- Une cardiotoxicité peut apparaître plusieurs années après le traitement sous la forme d'arythmies et d'anomalies d'éjection du ventricule.

Ototoxicité :

Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

Alopécie :

Le degré d'alopecie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation, bolus ou continue.

Dans notre série, la toxicité aigüe de la chimiothérapie est représentée essentiellement par les complications digestives qui ont été observées 16 malades, une toxicité hématologique chez neuf malades et une insuffisance rénale chez deux malades.

2.3. L'interferon β :

Un traitement par Interferon β , de part son activité viro-modulatrice associée aux UCNT EBV-positif (activation de macrophages, monocytes, cellules T et cellules natural-killer), a des effets antiprolifératifs et directement cytotoxiques sur les cellules tumorales et a été décrit comme permettant d'améliorer le pronostic de ces maladies avec des survies publiées supérieures à 90%, notamment par les équipes pédiatriques allemandes [66, 67]

Dans une étude prospective multicentrique incluant 59 patients d'âge inférieur ou égal à 25 ans, une immunothérapie adjuvante par l'interféron bêta a été administrée pendant une durée de dix mois après une chimiothérapie néoadjuvante et une radiothérapie. 72% des patients étaient en rémission complète. A la fin du traitement 98% des patients ont atteint la rémission complète. La survie globale et la survie sans maladie étaient respectivement de 95 et 91 % [67].

2.4. Chirurgie :

La chirurgie n'a pas de place dans le traitement curatif en raison de la topographie profonde du nasopharynx et sa proximité avec la base de crâne. Son rôle est limité dans la biopsie lors du bilan initial pour obtenir du matériel histologique adéquat pour faire le diagnostic. Les indications de la chirurgie se limitent donc à un complément thérapeutique par curage ganglionnaire cervical en cas de persistance d'adénopathies et aux rares cas de récidives ganglionnaires [103, 105].

3. Indications :

a. Stade I :

Le taux de contrôle local par radiothérapie exclusive sans chimiothérapie est excellent pour les patients qui se présentent avec une tumeur localisée sans métastase (T1N0M0) [106]. Ainsi U. Kontny, S. Franzén recommandent pour traiter ces patients (comme l'étude NPC 93) une radiothérapie par une dose totale de 45 Gy fractionné en 1.8 Gy dose quotidienne 5 jours par semaine suivie d'une augmentation des doses sur la tumeur primaire de 14.4 Gy, puis une thérapie d'entretien par l'interféron- β [67].

b. Stade II, III et IV :

Le stade II est également très rare chez les enfants et les adolescents, avec seulement 2 patients enregistrés dans les 2 études NPC-GPOH, ces patients ont été traités avec succès uniquement par la radiothérapie. Cependant, depuis la grande étude rétrospective de Hongkong (comprenant 141 patients ayant une tumeur stade I et II), les patients qui présentent un stade II T2N0 et T1, 2 N1 traité par radiothérapie seule avaient une survie globale(OS) et une survie sans maladie (DFS) de seulement 72% et 55%. Ainsi Kontny, S. Franzén recommandent un même protocole pour traiter les patients stade II, III et IV et qui constitue en 3 cycles de chimiothérapie néoadjuvante faite de cisplatine et de 5-fluorouracile, suivie d'une radio chimiothérapie concomitante suivie d'un traitement d'entretien par l'interféron pendant 6 mois [67, 107].

c. Les formes Métastatiques :

Les formes métastatiques sont rares au moment du diagnostic. Ils sont habituellement sensibles à la chimiothérapie au début du traitement. Le traitement consiste donc en une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie. Les cellules T cytotoxiques spécifiques d'EBV (CTLs) ont été montrées comme ayant une activité anti tumorale [108]. Récemment, l'utilisation de CTLs chez ces patients atteints de NPC métastatique a entraîné une augmentation de survie par rapport aux patients ne recevant pas ces cellules [109].

d. Traitement des rechutes :

Dans les études NPC-91 et 2003 la plupart des patients qui ont récidivé ont répondu à la chimiothérapie renouvelée, mais la survie globale était médiocre [66]. Par conséquent, la stratégie de traitement des rechutes devrait englober l'application de nouvelles méthodes de radiothérapie pour les rechutes locales et les cellules T spécifiques d'EBV pour les récurrences systémiques ou transplantation de cellules souches allogéniques [110, 111].

VIII. Surveillance et évolution post thérapeutique :

1. Surveillance :

But :

Elle permet de détecter les récurrences locorégionales et les métastases, ainsi que les complications tardives et les séquelles de traitement.

Moyens :

Examen clinique : tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant cinq ans.

Une TDM de contrôle doit être pratiquée Tous les 6mois pendant les 2 premières années puis annuellement.

Radiographie thoracique, échographie abdominale : peuvent être réalisées une fois par an pendant cinq ans ou indiquées en cas de signes cliniques de rechute métastatique.

Scanner thoracique et/ou abdominal, scintigraphie osseuse ou Pet scan: en cas de présomption de métastase. Surveillance endocrinienne : 1 fois par an à vie.

2. Evolution post thérapeutique :

Rechutes locorégionales :

Il existe un nombre non négligeable de récurrences locales et locorégionales. La majorité des récurrences tumorales survient durant les 3 ans qui suivent le traitement mais la surveillance doit être prolongée.

Le diagnostic de récurrence est évoqué devant la réapparition d'un syndrome de masse et/ou d'une prise de contraste. Une biopsie guidée par l'imagerie pourrait être réalisée en cas de doute diagnostique [112].

Il existe un nombre non négligeable de récurrences locales et locorégionales (2.1% à 15.12%). Dans notre série, le taux de récurrences locorégionales est de 12%.

Tableau 17. Comparaison des résultats de rechute locorégionale selon les séries

Etude	Récidive locorégionale
Wen-Ze-Qiu [54]	9 (11.5%)
W.S.Zrafi [28]	1 (2.5%)
Mouden k. [29]	15.12%
Notre étude	12%

Métastases :

Les sites métastatiques les plus fréquents sont les os, les poumons et plus rarement le foie. La plupart des rechutes métastatiques sont dans les trois ans suivant le traitement [113].

Le taux de rechute métastatique varie entre 12.5% et 27.4% selon les séries pédiatriques [28, 29, 54]. Dans notre série, le taux de métastases est de 12% (3 patients) dont 2 patients sont décédés. La survenue des métastases peut être expliquée par le stade avancé de la maladie chez nos patients.

Tableau 18 . Comparaison des résultats de métastases selon les séries

Etude	Métastases
Wen-Ze-Qiu [54]	23 (27.4%)
W.S.Zrafi [28]	5 (12.5%)
Mouden k. [29]	18.72%
Notre étude	12%

IX. Facteurs pronostiques :

Plusieurs facteurs peuvent influencer le pronostic de ces tumeurs.

1. L'âge et le sexe :

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement aux stades [114], bien que des résultats contraires aient également été rapportés.

BAKER et MARTIN ont trouvé que les patients de plus de 20 ans ont un plus mauvais pronostic comparativement aux malades plus jeunes [33, 115].

Le sexe féminin est un facteur de bon pronostic dans la majorité des séries [116].

2. Le délai de prise en charge :

Le délai de prise en charge est un facteur pronostique qui a déjà été mis en évidence dans les séries publiées, notamment dans celle de Orbach et al [30].

3. Le stade TNM de la classification de l'OMS :

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

En effet, pour les formes non métastatiques l'atteinte ganglionnaire est de loin le facteur pronostique déterminant pour la survie aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [115].

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

4. Facteurs liés au traitement :

Le type du traitement, la dose de la radiothérapie ainsi que l'étalement de la radiothérapie jouent un rôle important dans le pronostic de l'UCNT, sans oublier la technique d'irradiation l'IMRT qui a permis d'atteindre des taux de contrôle locaux supérieurs à 90% tous stades confondus [117].

5. La sérologie du virus Epstein Barr :

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

Au total la classification TNM reste le facteur pronostic de l'UCNT le plus important et le plus décrit dans les différentes séries faites dans les pays d'endémie.

X. Résultats thérapeutiques : [118]

Le gain thérapeutique est manifeste depuis une trentaine d'années avec des survies globales à 5ans actuellement de l'ordre de 70 à 75 % :

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

XI. Prévention et dépistage :

La détection précoce et le dépistage sont testés dans les zones d'endémie asiatique chez les sujets sains ou des parents de patients atteints de CNP .Ils font appel au dosage des taux sériques des anticorps anti-EBV ou à la recherche des protéines et de l'ADN viral sur les produits d'écouvillonnage nasopharyngé.

CONCLUSION

Le carcinome indifférencié du cavum représente une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL par son évolutivité, son haut potentiel métastatique et par sa relation évidente avec le virus Epstein-Barr (EBV) signée par des taux élevés en IgA de type EA (Early Antigen).

Chez l'enfant, cette affection maligne reste rare. Elle se caractérise par un polymorphisme clinique. La gravité est due à un diagnostic souvent tardif et la fréquence des rechutes métastatiques qui constituent la principale cause de décès chez l'enfant malgré l'excellent contrôle locorégional de ces cancers. La prise en charge thérapeutique repose sur l'association chimiothérapie-radiothérapie essentiellement dans les formes localement évoluées. Même si la dose d'irradiation optimale demeure un sujet de controverses, les doses élevées sont associées à d'excellents taux de contrôle local avec cependant une majoration des séquelles tardives qui risquent d'affecter la qualité de vie des enfants et jeunes patients. Les techniques innovantes de radiothérapie, notamment la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, semblent prometteuses et pourraient pallier aux problèmes de toxicité tout en conservant un excellent taux de contrôle local.

Malgré les progrès dans le traitement des cancers du cavum, le pronostic reste sombre, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prise à charge améliorée, par l'introduction de nouvelles thérapies, notamment, la curiethérapie et l'immunothérapie qui sont des perspectives prometteuses, supplémentaires à la radio-chimiothérapie pour diminuer les séquelles tardives chez l'enfant.

Les résultats de cette étude étaient en général compatibles avec ceux de la littérature, qu'il faudrait compléter par la suite par une étude prospective pour mieux codifier la prise en charge thérapeutique de ces jeunes patients.

RESUMES

RESUME

Les carcinomes indifférenciés (UCNT) sont les cancers les plus fréquents du nasopharynx chez l'enfant quoiqu'ils représentent de rares tumeurs en pédiatrie.

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques de l'UCNT chez l'enfant.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les patients diagnostiqués porteurs d'un UCNT entre Janvier 2011 et Juin 2020 et qui ont été pris en charge à l'unité d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II Fès.

Durant cette période d'étude nous avons colligés 26 cas. L'âge des patients varie entre 8 et 15 ans, avec une moyenne d'âge de 10.5 ans. La tranche d'âge la plus touchée est de 10 à 15 ans (77%). Le sex-ratio était de 1.16. Le diagnostic est souvent tardif avec un délai de consultation de 1 à 7 mois et une moyenne de 2 mois. La symptomatologie révélatrice est dominée par les adénopathies cervicales (88%). 57% des patients sont classés T3-T4 et 58% N2-N3 avec 5 patients métastatiques d'emblée. Le traitement est basé sur la chimiothérapie néoadjuvante (96%) suivie de la radiochimiothérapie concomitante (73%).

L'évolution est marquée par un Bon control locorégional chez 62% des patients, une récurrence locorégionale chez 12%, et des métastases à distance chez 12%.

Le pronostic de l'UCNT reste mauvais vu les formes localement avancées (fréquence élevée des stades III et IV) et la fréquence des récurrences métastatique. L'amélioration du pronostic de ce cancer doit passer essentiellement par un diagnostic précoce.

SUMMARY

Undifferentiated carcinomas (UCNT) are the most frequent cancers of nasopharynx although they represent rare pediatric tumors.

The aim of our study is to investigate the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic particularities and to determine prognostic factors correlated with outcome and features of pediatric undifferentiated carcinoma nasopharyngeal tumors (UCNT).

This is a retrospective study of all patients diagnosed with a UCNT between January 2011 and June 2020 in the department of pediatric oncology of the CHU Hassan II of Fez.

During this period we had collected 26 cases. The age of our patients was between 8 and 15 years, with a middle age 10.5 years. The most affected age group was 10 to 15 years (77%). The sex ratio was 1.16. Diagnosis is often delayed with a .The revealing symptoms are dominated by cervical adenopathy (88%). 57% of patients are classified T3–T4 and 58% are classified N2–N3 with 5 metastatic patients. Treatment is based on neoadjuvant chemotherapy (96%) as well as on concomitant radiochemotherapy (73%).

The evolution was marked by a good loco regional control in 62%, a locoregional recurrence in 12%, and remote metastasis in 12%.

The prognosis of this cancer remains poor considering the locally advanced forms (high frequency of stages III and IV) and the frequency of recurrences. Improving the prognosis of this cancer requires early diagnosis.

المخلص

يتميز السرطان الغير المتمايز بكونه سرطان البلعوم الانفي الاكثر شيوعا عند الاطفال على الرغم من كونه من السرطانات النادرة لدى الاطفال.

ان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو رصد الميزات الوبائية والسريرية والاشعاعية والعلاجية والتطورية للسرطان الانفي غير المتمايز لدى الاطفال.

ان هذه الدراسة هي دراسة رجعية حول المرضى الحاملين للسرطان الانفي غير المتمايز في الفترة الممتدة ما بين يناير 2012 ويونيو 2020، والذين تلقوا العلاج بوحدة امراض الدم والاورام السرطانية بمصلحة طب الاطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

في هذه الفترة، درسنا 26 حالة مرضية. كان سن المرضى يتراوح ما بين 8 و 15 عاما، وكان يبلغ متوسط العمر 10.5 سنة، اما الفئة العمرية الاكثر تضررا فكانت تلك التي تمتد من 10 الى 15 سنة (77%) و كانت نسبة الذكورة 1.16. وغالبا ما كان تشخيص المرض يتم في مراحل متقدمة. و اغلب الاعراض كانت تتمثل في التهاب الغدد اللمفاوية (بنسبة 88%). تم تصنيف 57% من المرضى في المراحل الثالثة و الرابعة و 58% من المرضى المصابين بتورم الغدد اللمفاوية في مرحلته الثالثة و الرابعة في حين 5 مرضى كانوا يعانون من السرطان الانفي غير المتمايز المنتشر. واستند العلاج لدى المرضى (96%) على العلاج الكيماي السابق المساعد وكذلك على العلاج الكيماي المصاحب للاشعة (73%). في حين فقد 5 مرضى متابعتهم. وقد نتج عن العلاج سيطرة محلية جيدة في 58%، و في رجوع المرض محليا في 12%، وعن بعد كذلك في 12%.

و تظل النتائج المحصل عليها بعد علاج هذا السرطان ضعيفة وذلك يرجع الى ان معظم المرضى في مراحل متقدمة محليا (نسبة عالية في المرحلتين الثالثة و الرابعة) او في مرحلة السرطان العائد. تحسين نتائج علاج هذا السرطان يتطلب التشخيص المبكر.

ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche d'exploitation

A-Identité :

Nom : Prénom : Origine : IP :

Sexe : F M Date de naissance : Age du diagnostic :

Lieu de résidence : Rural Urbain Région :

Couverture sociale : Payant RAMED CNOPS CNSS Assurance privé

Autres

N° tel :

B-Antécédents :

1-Personnels : +Tabagisme passif : Oui Non

+Infection ORL : Oui Non

+Prise de corticoïdes : Oui Non

2-Familiaux : +Cancer du cavum : Oui Non

+Cancer dans la famille : Oui Non

+Consanguinité : Oui Non

3-Autres ATCD : Oui Non

C-Signes cliniques :

-signes rhinologiques : obstruction nasale Epistaxis Hyposmie Rhinorrhée

Sans

-signes otologiques : otalgie otorrhée hypoacousie Acouphènes Sans

-signes neurologiques : Céphalées Cervicalgies Trismus Hypoesthésie

Dysphonie Douleur faciale Sans

-Troubles de déglutition : Oui Non

-Signes généraux : +Fièvre : Oui Non

+AEG : Oui Non

+Amaigrissement : Oui Non

-Autres signes : Oui Non

Si oui lesquels :.....

-Examen clinique :

-syndrome tumoral : + Adénopathies : Oui Non

Droite Gauche Bilatérales

Taille en cm :

Localisation : JC Spinal sous
mandib sus clav

+Autre tumeur

-Fièvre : Oui Non

-Autres symptômes : Oui Non

Si oui, lesquels.....

-Motif de consultation :

-Début des symptômes :

-Durée d'évolution :

-Durée entre le début de la maladie et la première consultation :

-Durée entre la première consultation et le diagnostic :

-Durée entre le diagnostic et la prise en charge :

-Examen ORL :

D-Paraclinique :1-Imagerie :

-scanner du cavum :

*siège de la tumeur : Droite Gauche

*Mensurations en mm :.....

*Adénopathies cervicales : Oui Non

*Autres anomalies :.....

*Stade : T N M

-Radio du thorax : Normale Anormale Non faite

-Echo abdominale : Normale Anormale Non faite

-Scintigraphie osseuse : Normale Anormale Non faite

-TDM thoraco abdominale : Normale Anormale Non faite

-IRM : Normale Anormale Non faite

2-Bilan biologique :

-NFS : GB : Hb : plaquettes :

-Sérologie EBV : Positive Négative Non faite

3-Histologie :

-Siège de la biopsie :

*Biopsie du cavum : Faite Non faite

*Biopsie ganglionnaire : Faite Non faite

-Immunohistochimie : Faite Non faite

E-Traitement :1-Chimiothérapie :

*Faite : Oui Non

*Type : Néo adjuvante+RCC RCC d'emblée Chimiothérapie seule

*Protocole :

*Toxicité : Hématologique Rénale Digestive Auditivité autres sans

2-Radiothérapie :

*Faite : Oui Non

*Date du début : (intervalle par rapport à la dernière cure de chimio)

*Volume tumoral irradié : Cavum Aires gg cervicales

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

*Dose quotidienne : gray/fraction

*Fractionnement : séance

*Etalement : en jours

*Toxicité de la radiothérapie : Mucite Hyposialie Hypoacousie

Radiodermite Fibrose cervicale

Trismus

Sans

F-Le suivi et évolution :

*Précisée NP

*rémission totale : oui non

* rémission partielle : oui non

REFERENCES

- [1]. Noël G, Dessard–Diana B, Vignot S, Mazon JJ. Treatment of nasopharyngeal cancer: literature review. *Cancer Radiother* 2002;6:59–84
- [2]. Al–Sarraf M, Leblanc M, Giri P. Superiority of chemotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer : preliminary results of intergroup 0099 (SWOG, RTOG, ECOG). *Proc Am Soc Clin Oncol* /1996 :15 ;882
- [3]. International Nasopharynx Cancer Study Group (INCSG) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy alone in stage IV (N2–N3, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma ; a positive effect on progression –free survival . VUMCAI Trial . *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 ; 35 ;463–469.
- [4]. Ayan, I., Kaytan, E., & Ayan, N. (2003). Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *The lancet oncology*, 4(1), 13–2
- [5]. Kao, W. C., Chen, J. S., & Yen, C. J. (2016). Advanced nasopharyngeal carcinoma in children. *Journal of Cancer Research and Practice*, 3(3), 84–88.
- [6]. Cannon, T., Zanation, A. M., Lai, V., & Weissler, M. C. (2006). Nasopharyngeal carcinoma in young patients: a systematic review of racial demographics. *The Laryngoscope*, 116(6), 1021–1026
- [7]. Dehesdin D, et Choussy O. Anatomie du pharynx. EMC. Traité d'Oto-rhinolaryngologie: 20–491–A–10
- [8]. Lahlaïdi A. Anatomie topographique: tête, cou, organes de sens. Editions: livres Ibn Sina 1986: 231–245 / 409–410
- [9]. Rouvière H, Delmas A. Anatomie : descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 1: Tête et cou. Edition Masson, 1997: 536–55
- [10]. BONFILS (Pierre), CHEVALLIER (Jean–Marc), Anatomie Tome 3 ORL, Lavoisier (4ème édition), Octobre 2017

- [11]. Jean Marc Chevalier, Pierre Boufils. Le rhinopharynx et la trompe auditive. Anatomie ORL3,8-11/226- 285,1998,10c
- [12]. BONFILS.P, CHVALIER.J, Anatomie ORL, Paris (France), Flammarion (2^eédition), 482p, 2005.
- [13]. BOUCHET.A, CUILLERET.J, Anatomie topographique : descriptive et fonctionnelle, tome 2 : le cou, le thorax, Elsevier Masson (2^eème édition) ,655-685, 1999.
- [14]. FRANC H .NETTER, MD, Atlas of human anatomy, Elsevier Masson (4^eème édition), July 7 2006.
- [15]. www.pinkybone.com/anatomie-aies-ganglionnaires-cervicales
- [16]. El Gueddari B. et Chaouki N., 1991. Bull cancer Paris 1991 Approche épidémiologique descriptive du cancer au Maroc à travers l'activité de l'Institut National d'Oncologie. (1986- 1987). Bull cancer Paris, 78: 603-609.
- [17]. American joint committee on cancer(AJCC) TNM Staging system for the pharynx (7th ed, 2010)
- [18]. Houria, K., Kheira, L., & Fethi, D. A. (2011). À propos de 95 cancers du nasopharynx chez l'enfant traité à Oran, Algérie. Cancer/Radiothérapie, 15(6), 589
- [19]. Sahli, B., Bali, M. S., Meziane, A., Merikhi, T., & Djemaa, A. (2009). Le cancer indifférencié du cavum chez l'enfant et l'adolescent de l'Est algérien. À propos de 284 cas traités au centre hospitalier universitaire Benbadis de Constantine. Résultats à long terme. Cancer/Radiothérapie, 13(6), 657-658
- [20]. Rouge M-È, Brisse H, Helfre S, Teissier N, Freneaux P, Orbach D. [Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in adolescent and children]. Bull Cancer (Paris). 2011 Mar;98(3):337-45.

- [21]. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002;12:421–9.
- [22]. Lee JT, Ko CY. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:303–8
- [23]. Jmal A. Boussen H. Gara S. Ghanem A, Abaza H. Gara S. et al. Le cancer du nasopharynx de l'enfant en Tunisie : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique à propos de 48 cas. *Bull Cancer* 2005 ;92 ;977–81.
- [24]. Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, Ghorbel A, Jlidi R, Drira MM, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2349–54
- [25]. Lee AW. Sze WM, Au JS. Lung SE Chua DT. Zee BC et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1107–16.
- [26]. Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004;31:784–801.
- [27]. Gharbi MK. Gritli S. Boussen H. Benna F, Ben Abdallah M. El May A. et al. Rétrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988. *Proceedings ASCO* 1996;15:197 (American Society of Clinical Oncology)
- [28]. Zrafi WS, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type in children: Clinical features and outcome. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* (2017)
- [29]. Mouden K. UCNT chez l'enfant : Expérience du centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de rabat. Thèse n° :193, année 2012. Rabat

- [30]. Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Apr;50(4):849-53
- [31]. Liu W, Yi J, Gao L, Huang X, Luo J, Li S, et al. Nasopharyngeal Carcinoma in Childhood and Adolescence: A Single Institution's Experience of 158 Patients. *Int J Radiat Oncol*. 2014 Sep 1;90(1, Supplement):S525
- [32]. Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cecchetto G, Di Cataldo A, Basso E, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer*. 2012 May 15;118(10):2718-25
- [33]. Martin D, Shah K.J. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1994 ;28 : 991-999.
- [34]. Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Carranza A, et al. Treatment and outcome of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx in childhood: a 13-year experience. *Med Pediatr Oncol*. 1986;14:6-11
- [35]. Fernandez CH, Cangir A, Samaan NA, Rivera RA. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Bull cancer* 1976;37:2787-2791.
- [36]. Deutsch M, Mercardo R, Parsons A. Cancer of the nasopharynx in children. *Cancer* 1978;41:1128-33.
- [37]. Haute Autorité de la Santé, Examens biologiques de recherche du virus EpsteinBarr dans la prise en charge du carcinome indifférencié du rhinopharynx, 2016
- [38]. Mueller NE, AS Evans, London WT. Virus. Dans: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., éditeurs. *Epidémiologie et prévention du cancer*. 2e éd. New York: Oxford University Press; 1996. p. 502-3

- [39]. Boussem, H., Bouaouina, N., Daldoul, O., Benna, F., Gritli, S., & Ladgham, A. (2010). Actualités des traitements médicaux des cancers du nasopharynx. *Bulletin du Cancer*, 97(4), 417–426.
- [40]. Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Rosé M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein I abundance correlates with patient age but not with metastatic behaviour in North African nasopharyngeal carcinomas. *Virology* 2005; 2 : 39.
- [41]. Stoker, S. D., Novalić, Z., Wildeman, M. A., Huitema, A. D., Verkuijden, S. A., Juwana, H., & de Boer, J. P. (2015). Epstein–Barr virus–targeted therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 141(10), 1845–1857
- [42]. Karray H, Ayadi W, Fki L, Hammami A, Daoud J, Drira MM, et al. Comparison of three different serological techniques for primary diagnosis and monitoring of nasopharyngeal carcinoma in two age groups from Tunisia. *J Med Virol* 2005 ; 75 : 593–602
- [43]. Feng B], Huang W, Shugart YY, Lee MK, Zhang F, Xia JC, et al. Genoma–wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet* 2002;31:395–9.
- [44]. Rodriguez S, Khabir A, Keryer C, Perrot C, Drira M, Ghorbel A, et al. Conventional and array–based comparative genomic hybridization analysis of nasopharyngeal carcinomas from Mediterranean area. *Cancer Genet Cytogenet* 2005 ; 157 : 140–7.
- [45]. Liu Z, Fang F, Chang ET, Ye W. Cancer risk in the relatives of patients with nasopharyngeal carcinoma—a register–based cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2015 May 26;112(11):1827–31

- [46]. MAATALLAOUI S. LE CARCINOME INDIFFERENTIE DU NASOPHARYNX (UCNT) CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE JEUNE Expérience à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Thèse n° :117 ,année 2018.Fes
- [47]. BENDJEMANA.K, SATTAK.D, ADJABI.A. MIALI.S. AIDDOUDI.A, KADRI, Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien, Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer, pp 59-62, February 2011.
- [48]. Feng BJ, Jalbout M, Ben Ayoub W, Khyatti M, Dahmoul S, Ayad M, et al. Dietary risk for nasopharyngeal carcinoma in Maghrebian countries. Int J Cancer 2007 ; 121 : 1550-5.
- [49]. Fandi A, Altun M, Azli N. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutiques. Bull cancer 1994; 81:571-586.
- [50]. Altun M, Azli N, Armand J.P, Fandi A, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging and treatment. Semin Oncol 1994; 21:382-397.
- [51]. Tsai MH, Raykova A, Klinke O et al. Spontaneous lytic replication and epitheliotropism define an Epstein-Barr virus strain found in carcinomas. Cell Reports 2013; 5: 458-470.
- [52]. Ayan I, Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. Lancet Oncol 2003 ; 4 : 13-21
- [53]. Zubizarita PA, D'antonio G, Rsalowski et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single institution experience with combined therapy. Cancer 2000; 89(3):690-695.
- [54]. Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35:485-492.
- [55]. H.Boussen, N.Bouaouina, A.Gamoudi, N.Mokni, F.Benna, I.Boussen, A.Ladgham .Cancers du nasopharynx

- [56]. Wen-Ze Qiu^{1,2} · Xing-Si Peng^{1,2} · Hai-Qun Xia^{1,2} · Pei-Yu Huang^{1,2} · Xiang Guo^{1,2} · Ka-Jia Cao^{1,2} A retrospective study comparing the outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional conventional radiotherapy for the treatment of children and adolescent nasopharyngeal carcinoma March 2017.
- [57]. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, Marks JE, Simpson JR, Kucik. Carcinoma of the nasopharynx: Factors affecting prognosis. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 1992;23:271-280.
- [58]. Chan JKC, Pilch BZ, Kuo TT, Wenig BM, Lee AWM. Tumours of the nasopharynx. In : Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *Head and neck tumours*. Lyon IARC press. 2005 : 81-106.
- [59]. Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W et al. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma and Nasopharyngeal-Type Undifferentiated Carcinoma : Two Clinically, Biologically, and Histopathologically Distinct Entities. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26(3):371-376
- [60]. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2002 Mar;15(3):229-54.
- [61]. Pedro A. Zubizarreta, Gabriela D'Antonio, Elsa Raslawski, Guillermo Gallo, Maria V. Preciado, Sandra J. Casak, Marcelo Scopinaro, Guillermo Morales, Federico Sackmann-Muriel. Nasopharyngeal Carcinoma In Childhood And Adolescence. A Single-Institution Experience With Combined Therapy. August 1, 2000; 89 (3), 690-695.
- [62]. Bar-Sela G, Ben Arush MW, Sabo E, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma : better prognosis and increased c-Kit expression as compared to adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:291-297.

- [63]. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma : CT evaluation of patterns of tumor spread. AJNR 1991;12:265–70.
- [64]. Sham JS, Cheung YK, Choy D, Chan FL, Leong L. Nasopharyngeal carcinoma: CT evaluation of patterns of tumorspread. AJNR 1991 ; 12 : 265–270
- [65]. 242 P.-Y. Marcy et al. / Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 240–250
- [66]. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults. Cancer [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2017 Sep 26];118(19):4892–900.
- [67]. Mertens R, Granzen B, Lassay L et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Definitive results of a multicenter study (NPC–91–GPOH). Cancer 2005; 104: 1083–1089.
- [68]. Siala W, Mnejja W, Khabir A, Ben Mahfoudh K, Boudawara T, Ghorbel A, et al. Toxicité neurologique tardive après traitement des carcinomes nasopharyngés. Cancer Radiother 2009; 13:709–14.
- [69]. Yeh Sa, Tang Y, Lui Cc, Huang Ey. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:672–9.
- [70]. www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/video/imrt_fr, 9 Mars 2018.
- [71]. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, et al. Improved long–term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:859–864
- [72]. Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, Ghosh S, Bhalla V, Banavali S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years experience at the TATA Memorial Hospital, Mumbai. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ; 58 : 189–95.

- [73]. Martin WMO, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000 ; 46 : 859–64.
- [74]. Laskar S, Bahl G, Muckaden M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: comparison of conventional and intensitymodulated radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 2008;72:728–736.
- [75]. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7–1
- [76]. Rodriguez–Galindo C, Wofford M, Castleberry RP, Swanson GP, London WB, Fontanesi J, et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5–fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2015 Oct 30];103(4):850–7.
- [77]. Daoud J, Toumi N, Siala W, Ghorbel A, Drira MM, Frikha M. Results of a prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85:17–23
- [78]. Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, et al. Final report of a randomized trial on altered–fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1311–2
- [79]. Leseur J, Carrie C, Le Prise E, et al. Intensity–modulated radiotherapy for cancers in childhood. *Cancer Radiother* 2009 ; 13 : 536–42.

- [80]. Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005 ; 77 : 157-63
- [81]. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome : neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R* 2011 ; 3(11) : 1041-54.
- [82]. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, Rebuena NC, Garcia J, Kies MS, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 747-55.
- [83]. Hancock SL, Mc Dougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1165-70.
- [84]. Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients : experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 1994 ; 104 : 1-21
- [85]. Lam KS, Tse VK, Wang C, et al. Effects of cranial irradiation on hypothalamic-pituitary function—a 5-year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Q J Med* 1991 ; 78 : 165-76.
- [86]. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. *Oral Oncol* 2004 ; 40(9) : 879-89.
- [87]. H. M'Rabti, Y, Sbiti, H. Errihani, La chimiothérapie dans les cancers du cavum. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2006; 123, 2, 59-64.
- [88]. B. Sahli, M.S. Bali, A. Meziane, T. Merikhi, A. Djemaa Service d'oncologieradiothérapie, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

- [89]. M. Frikhaa, N. Toumia,*, L. Ghorbelb, H. Ben Salahb, A. Khabirc, H. Karrayd, R. Gargourie, T. Boudawarac, A. Ghorbelf, J. Daoudb Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune : aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives.
- [90]. Clark JR, Norris CM, Dreyfuss AI, Fallon BG, Balogh K, Anderson RF. Nasopharyngeal carcinoma : the Dana-Farber Cancer Institute experience with 24 patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:608-14.
- [91]. Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, Gasmi J, Cortes-Funes H, Housen H. High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:616-20.
- [92]. Sun Y Li W-F, Chen N-Y, Zhang N, Hu G-Q, Xie F-Y, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2019 Jan 28];17(11):1509-20.
- [93]. Hareyama M, Sakata K, Shirato H, Nishioka T, Nishio M, Suzuki K, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2015 Oct 30];94(8):2217-23.
- [94]. CVITKOVIC E and the International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (~ N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal

- carcinoma :A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1996; 35 :463-9.
- [95]. Al Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7
- [96]. Chan AT, Leung SF, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ; 97 : 536-9.
- [97]. Venkitaraman R, Ramanan SG, Sagar TG. Nasopharyngeal cancer of childhood and adolescence: a single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:493-502.
- [98]. Sahai P, Mohanti BK, Sharma A, Thakar A, Bhasker S, Kakkar A, et al. Clinical outcome and morbidity in pediatric patients with nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Sep 26];64(2):259-66.
- [99]. Guo Q, Cui X, Lin S, Lin J, Pan J. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: Analysis of 95 patients treated with combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* [Internet]. 2015 Apr
- [100]. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Feb 10 [cited 2019 May 15];35(5):498-505

- [101]. CHI. KH, CHANG.Y, GUO. W, et al , a phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients ,Int J Radiat Oncol Biol phys.52 :1238–1244 , 2002
- [102]. Rao M, Yang W, Chen F, Sheng K, Ye J, Mehta V, et al. Comparison of Elekta VMAT with helical tomotherapy and fixed field IMRT : plan quality, delivery efficiency and accuracy. Med Phys 2010 ; 37 : 1350–9
- [103]. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 1997; 350: 1087–91.
- [104]. Meadows A.T, Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. Ca C.J.C 1985 ;85 :271–286
- [105]. Fee W, Robertson J.B, Goffinet D.R. Long–terme survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal failure. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1233–1236
- [106]. GrégoireV, AngK, BudachW, Grau C,HamoirM, Langendijk JA et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA,EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol 2014; 110:172–81
- [107]. Chua DT, Sham JS, Kwong DL et al. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I–II nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2003; 98: 74–8
- [108]. Louis CU, Straathof K, Bollard CM et al. Adoptive transfer of EBV–specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. J Immunother 2010; 33: 983–990
- [109]. Smith C, Tsang J, Beagley L et al. Effective treatment of metastatic forms of Epstein–Barr virus–associated nasopharyngeal carcinoma with a novel adenovirus–based adoptive immunotherapy. Cancer Res 2012; 72: 1116–112

-
- [110]. Chia WK, Teo M, Wang WW et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2014; 22: 132-139
- [111]. Toh HC, Chia WK, Sun L et al. Graft-vs.-tumor effect in patients with advanced nasopharyngeal cancer treated with nonmyeloablative allogeneic PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46: 573-579
- [112]. Fong D, et al. *Oral Oncol.* 2010;46(8):603-6.
- [113]. Sham J.S.T, Cheung Y.K, Chan F.L, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases. *Br. J. Radiol* 1990;202-205.
- [114]. Kaasa S, Kragh-Jensen E, Bjordal K, Lund E, Evensen J.F, Vermun H. Prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1993 ;32 :531-536.
- [115]. Baker S.R, Wolf R. Prognostic factors of nasopharyngeal malignancy *Cancer* 1982 ;49 :163-169.
- [116]. Ho FCH, Tham IWK, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012 ; 12 : 98.
- [117]. Manuel de Cancérologie/société Marocaine de cancérologie 2013; 250-253.
- [118]. Leibel SA, Phillips TL. *Textbook of Radiation Oncology* 2nd Edition 2004. Pp 579-600.

سرطان البلعوم الأنفي غير المتمايز عند الأطفال

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/01

من طرف

الآنسة نهى السناح

المزداة في 03 مارس 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان غير متمايز - البلعوم الأنفي - سرطان - طفل

اللجنة

الرئيس	السيد المصطفى حيدة..... أستاذ في طب الأطفال
المشرف	السيدة بنميلود سارة..... أستاذة في طب الأطفال
أعضاء	السيد نجيب بنمنصور..... أستاذ مبرز في علم أمراض الأنف والأذن والحنجرة
	السيدة ثريا بوحافة..... أستاذة في علم المعالجة بالأشعة
	السيدة حماس نوال..... أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي
عضو مشارك	السيدة إلهام تدموري..... أستاذة مساعدة في طب الأطفال