



PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récidence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

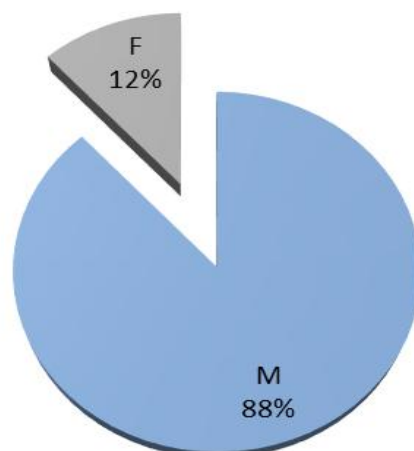


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

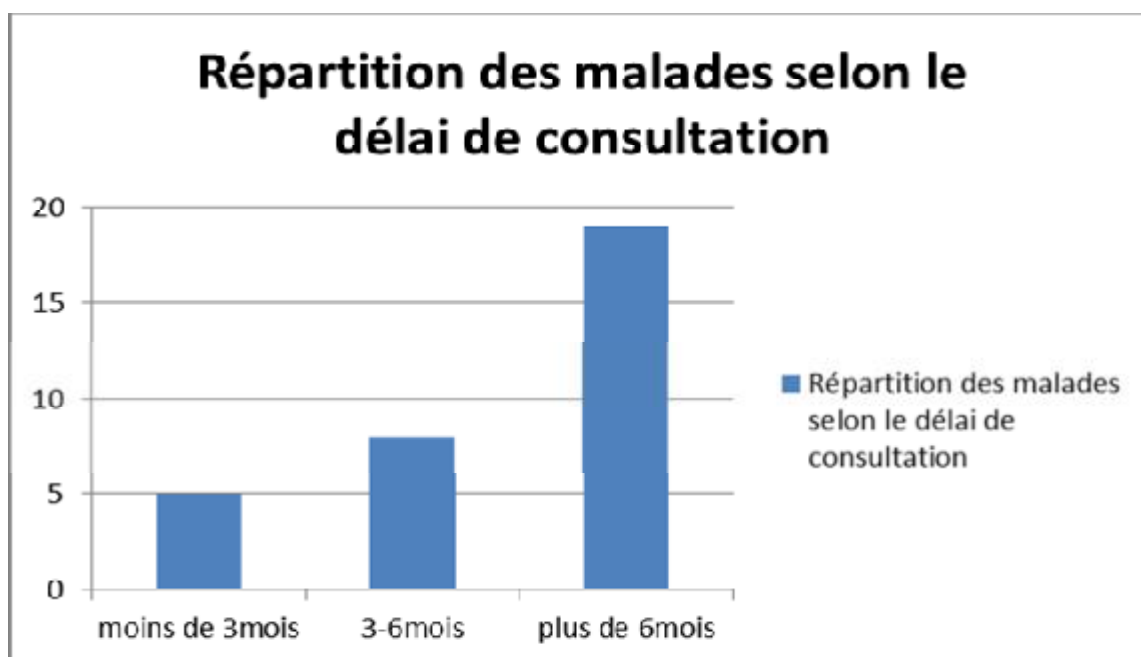


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4-Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

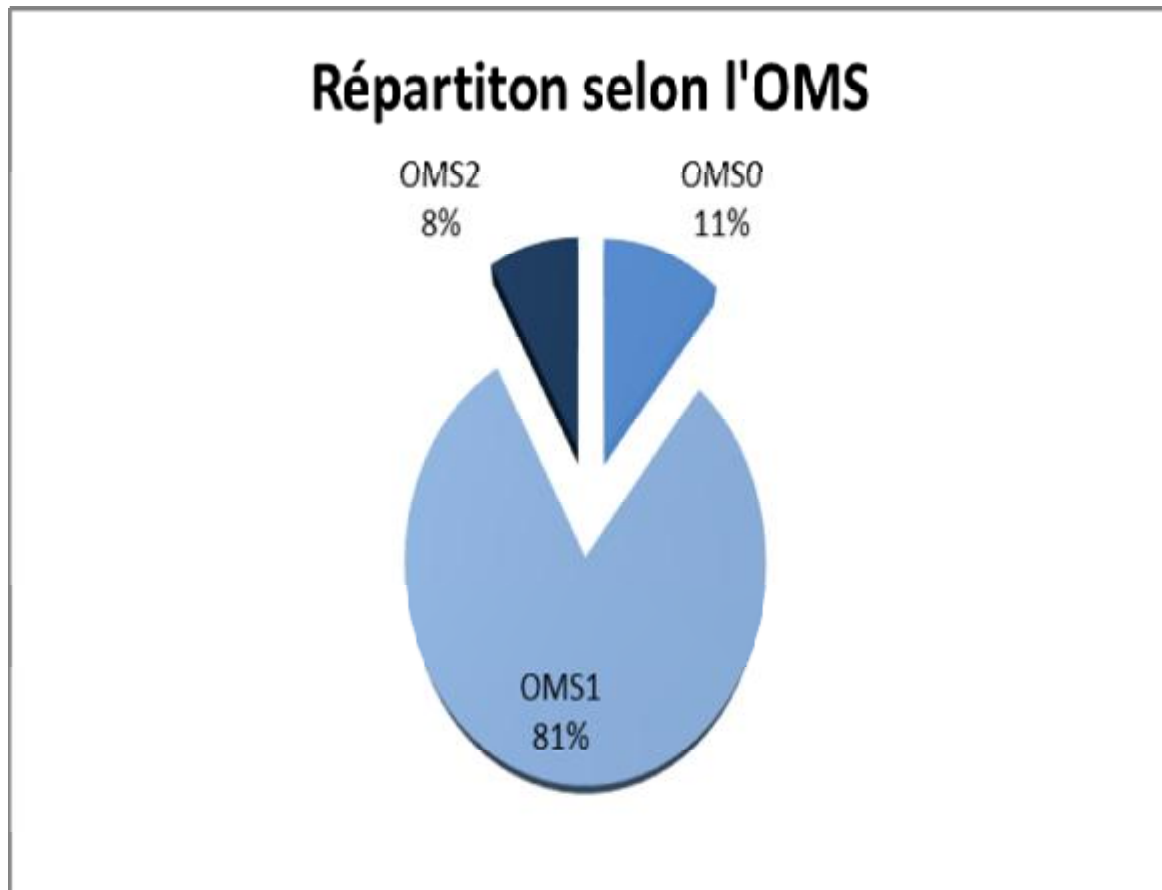


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

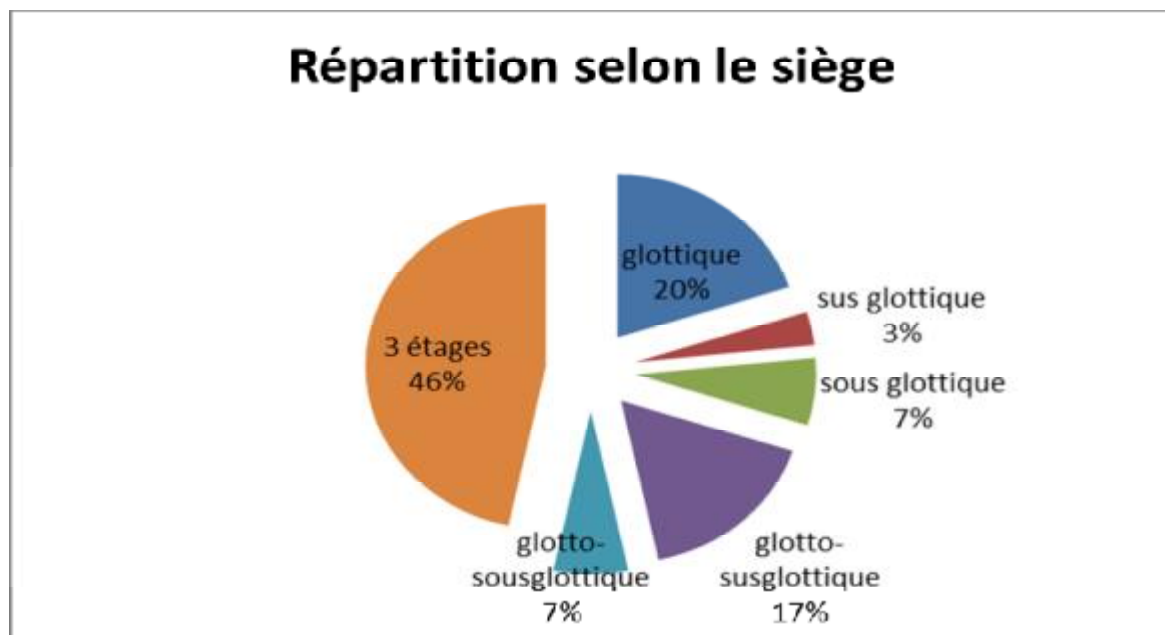


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclus toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

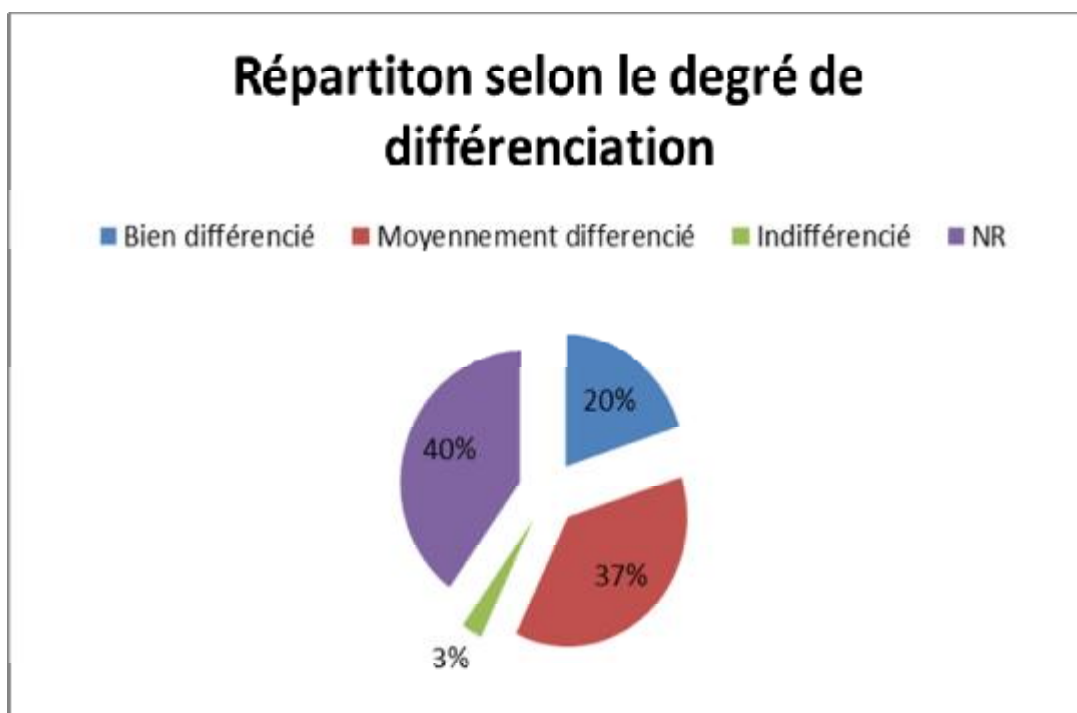


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

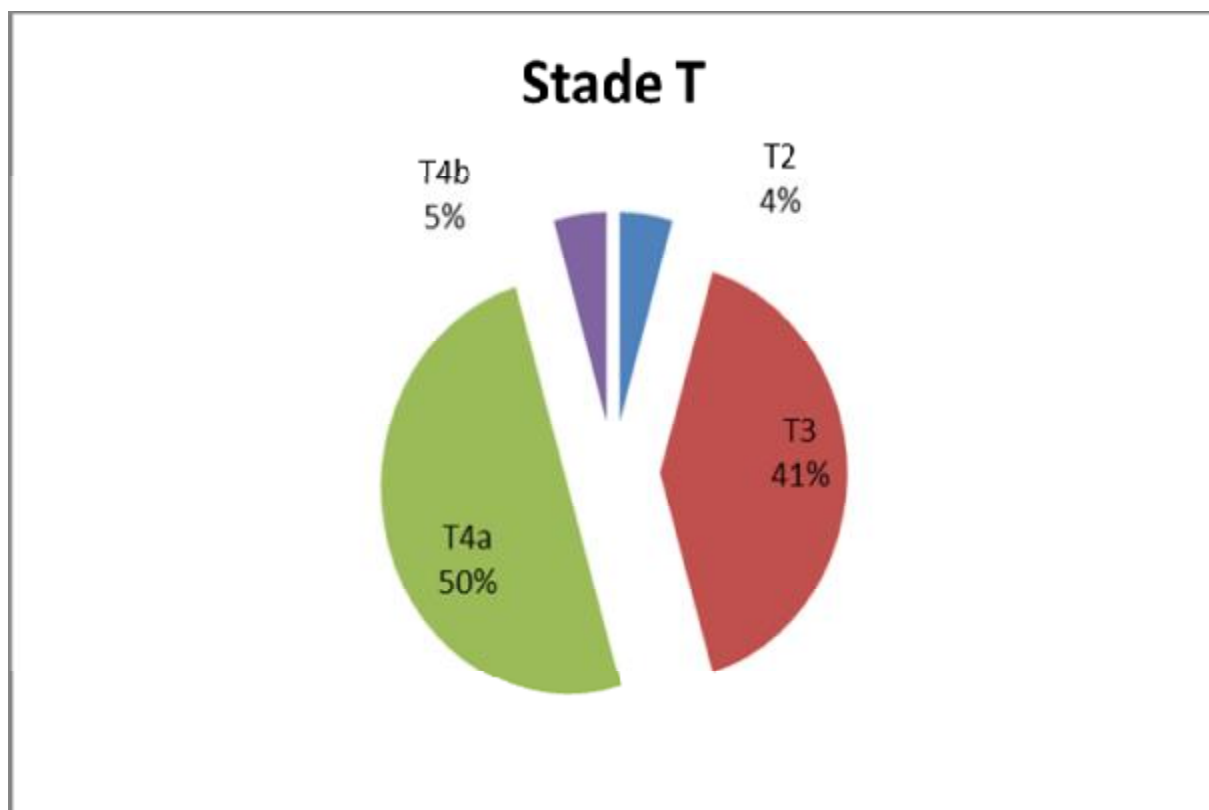


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

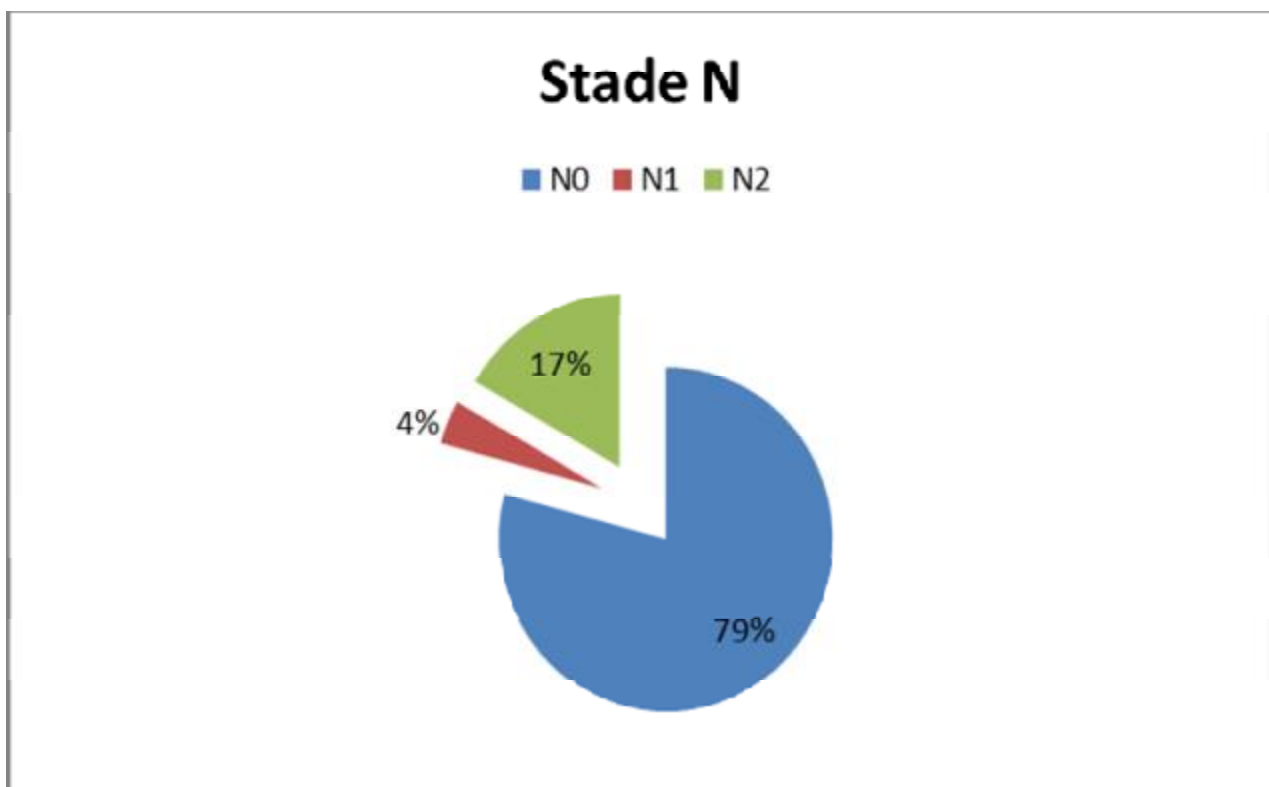


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9 cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

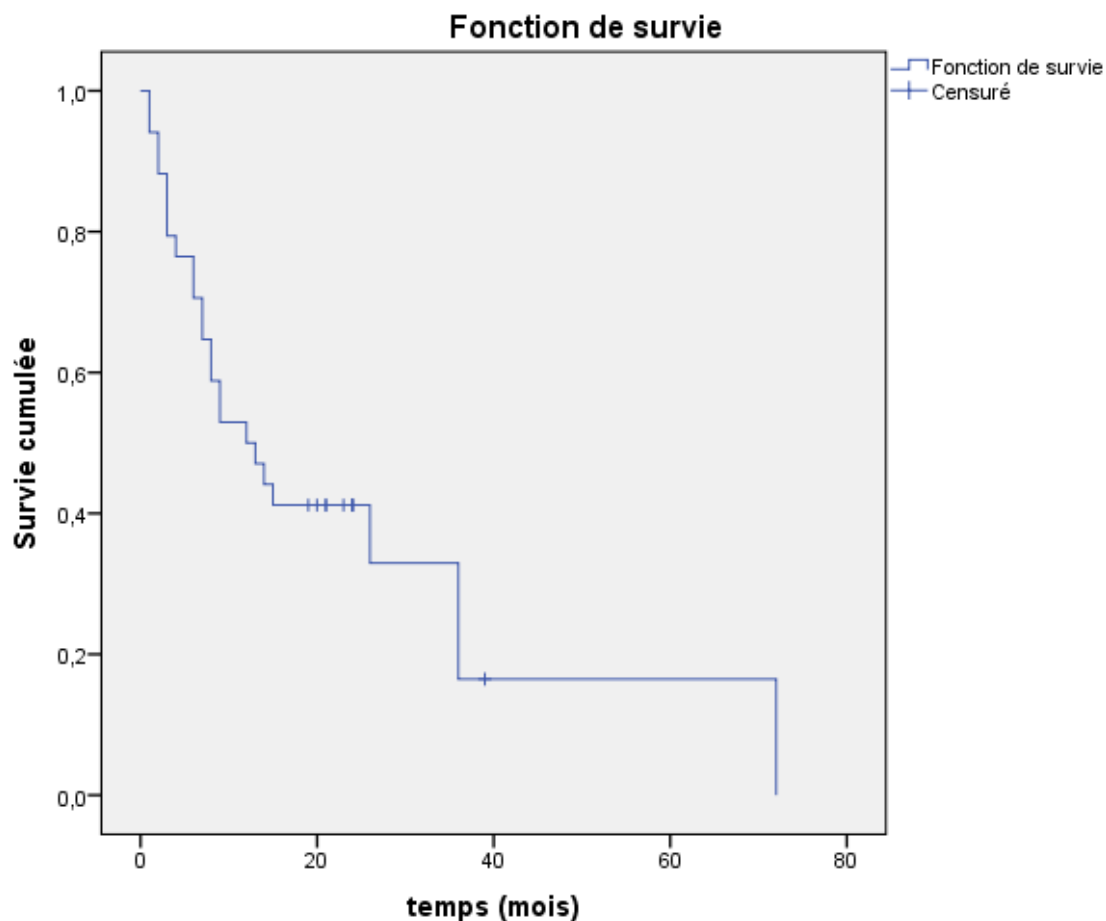


Figure 8 : Survie globale des patients

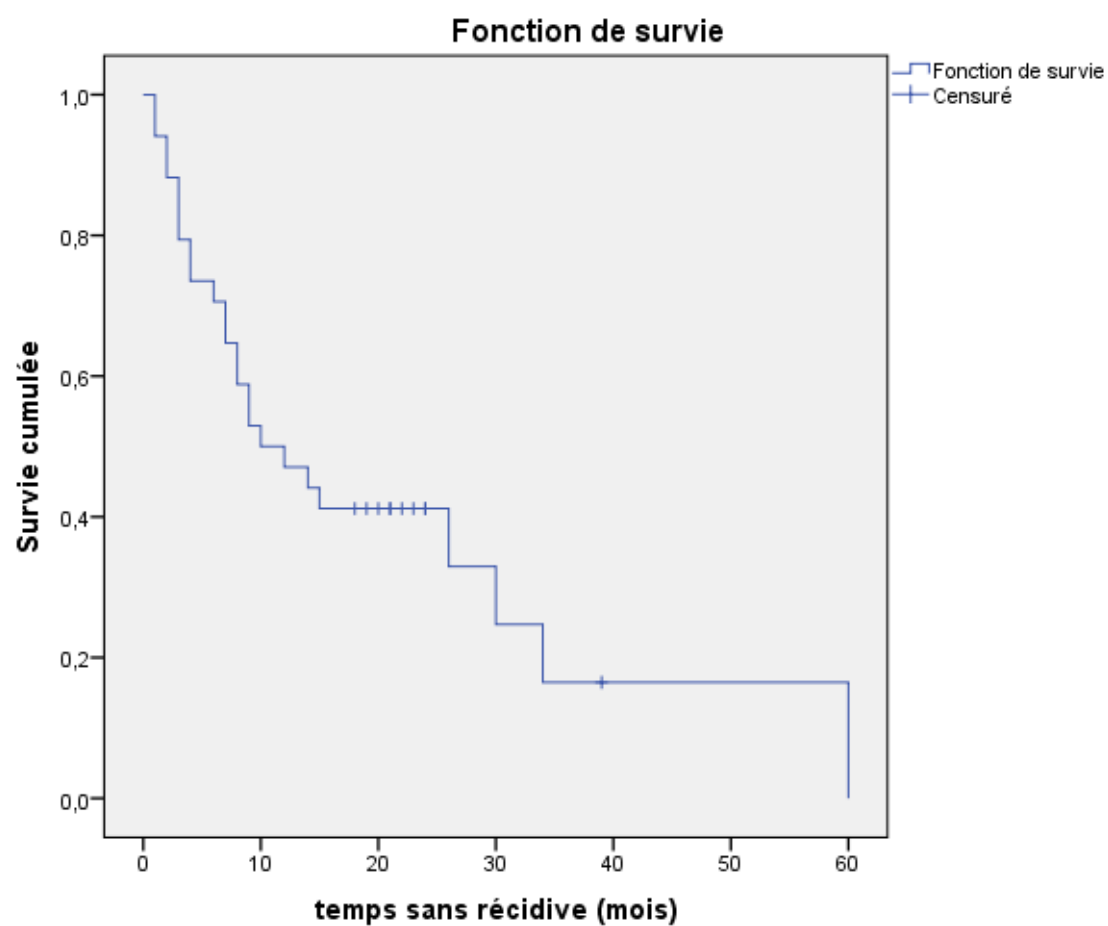


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapportée chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récurrence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récive

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

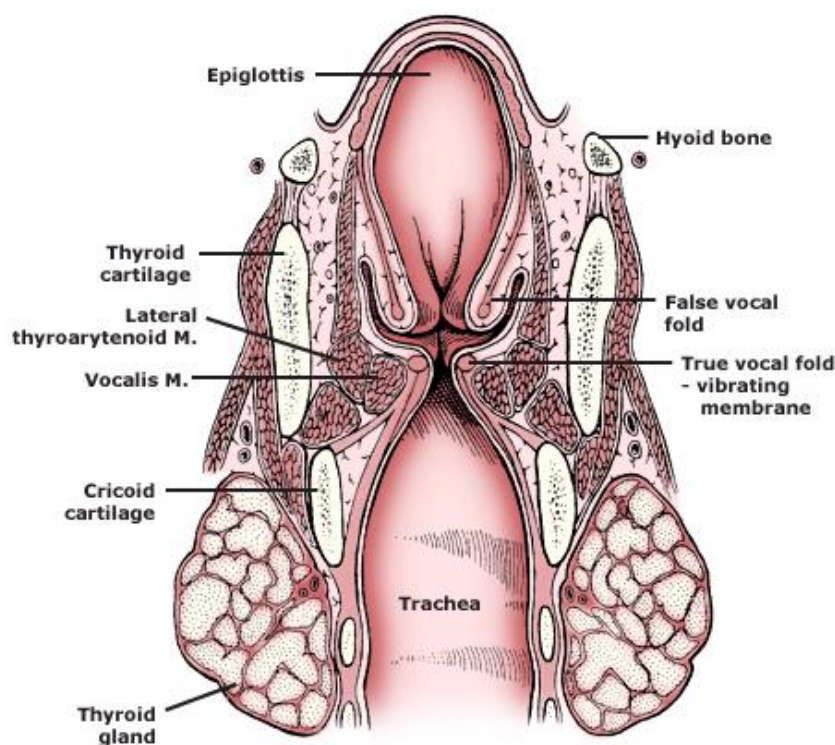
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

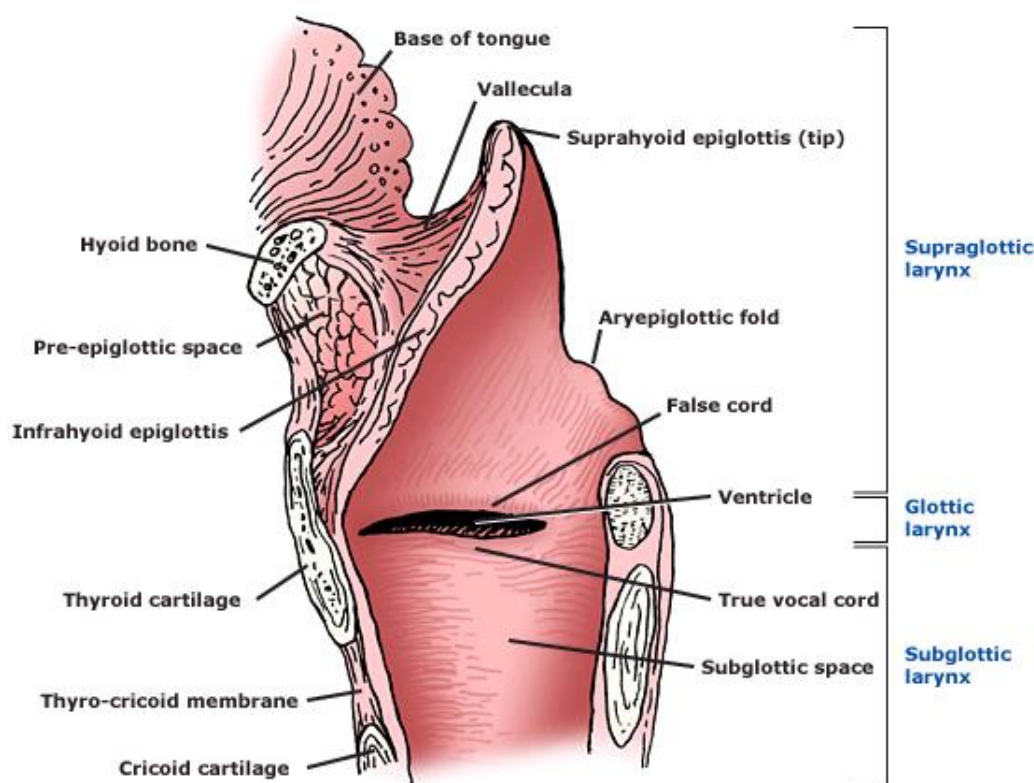
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryénoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glotté après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%.[3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines.[3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres. Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autres virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glottite, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséeux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

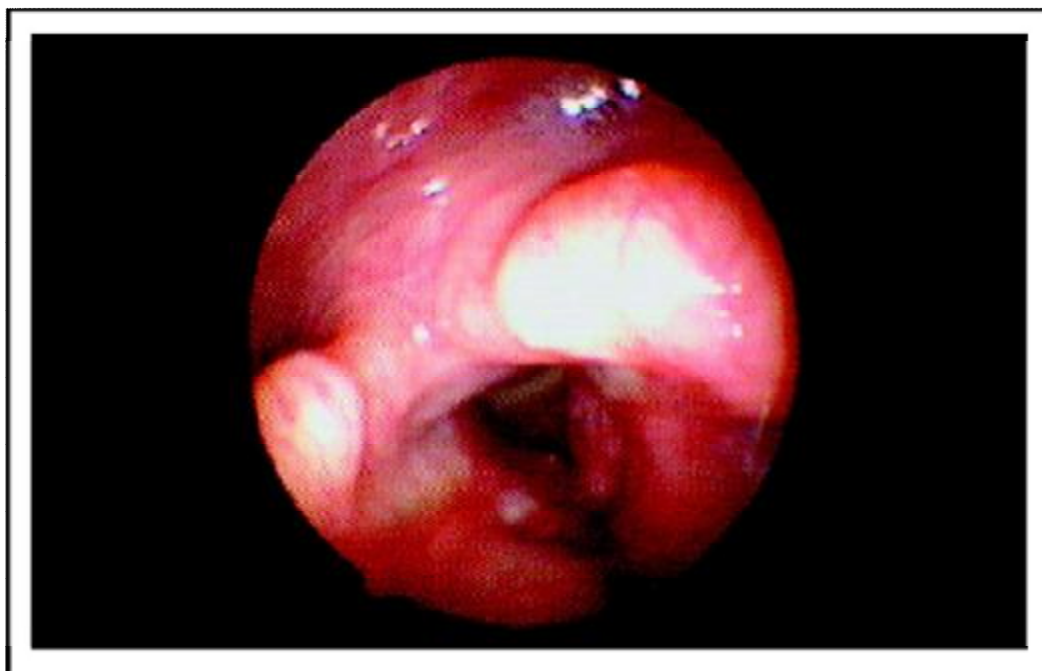


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaissement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

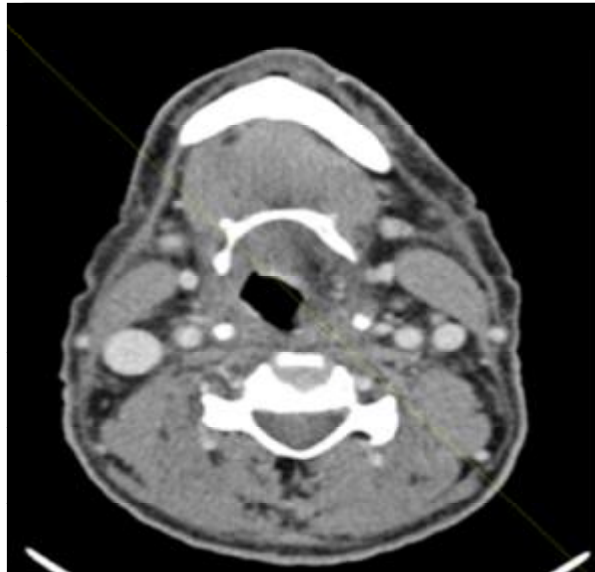


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaissement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10ème jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

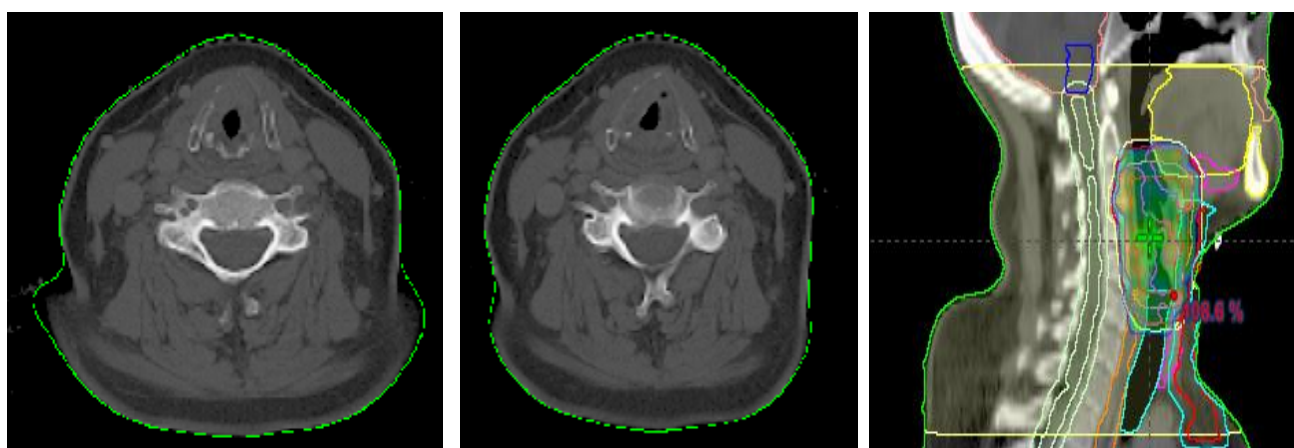


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandations du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

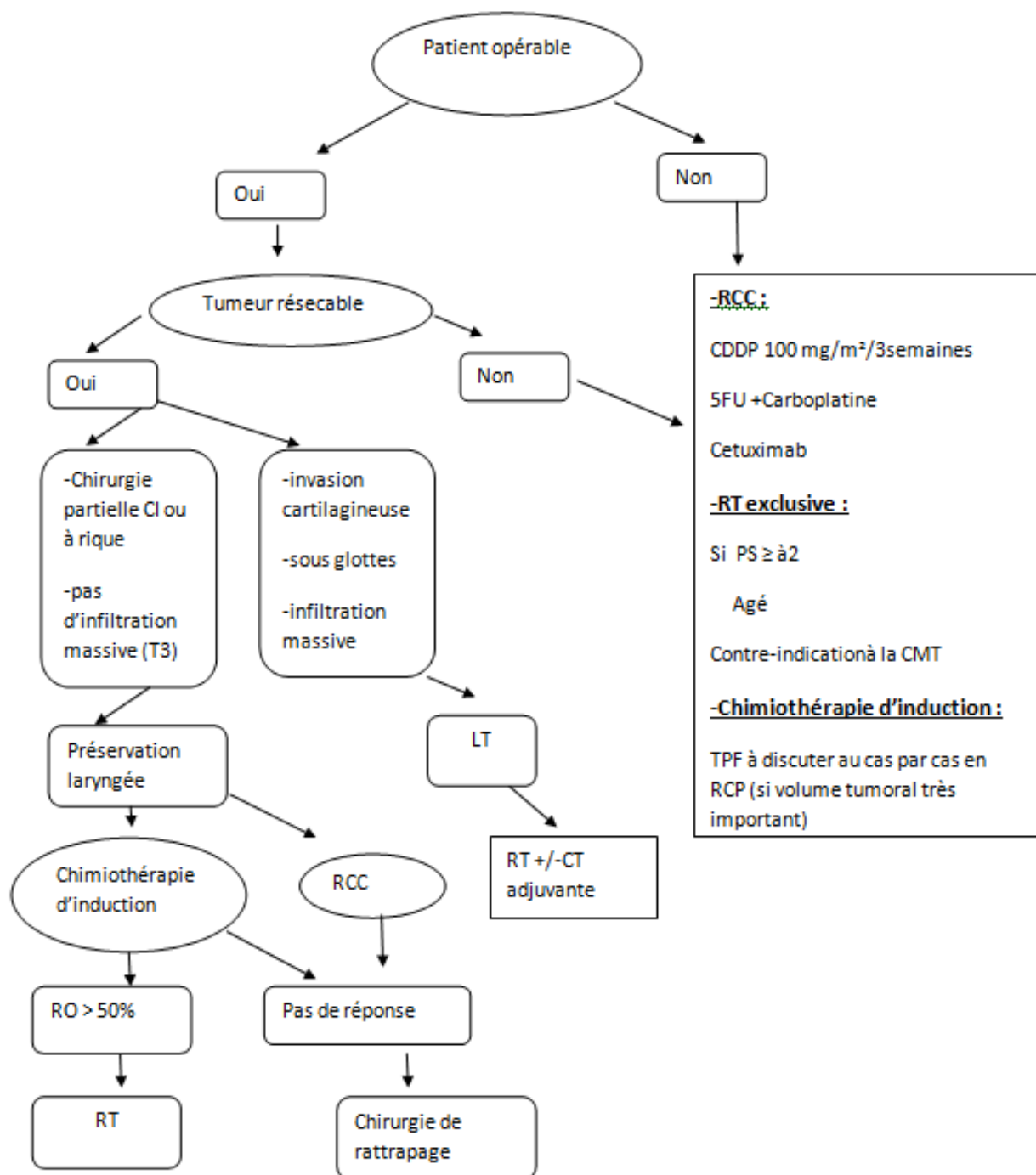


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique, la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطى

سرط اللحنجر هؤانى أكثأشك لالسرط لاشيوعا فى الرأوالرقبة افلىعالم، يؤثر افلىعالب على الرجا لالذينة تراوأم لمهم بين 45 و 70 سنة منالعمر.ويعد لدهلك الكحولالتبغ املىالخطر الرئىى.

وشد ملنولدنال 34الة منسرط اللحنجلومقد ممةللى اللىتجمعهال فىمصلالأكولوجىال فى المةتشاللىامعى الهللنثالانى فى فىلن بىنزاىر 2014 دىدمبر 2016.

كانم توسطلوقتلال فص8أشهر و 58%نش لى فقطبعد 6أشهربعدهور الأعرطس وقدهىمن على أعرطس الموض خللنطىق.تبرال نوعالنسىحى carcinome épidermoïde الولىلاذىوجد. فىالتشخىص، تم تصنىف 55% منالأورام لعلىالمرحللأربعة.

أجريتالجرادة فى 14% منالذلات. تم إجراء العلاجلإشعاعى فى 63% منالذلات: العلاج الكىمىاللىالرادىوى فى 19مرىضالوحصرى فى 3مضى.وأجرى الالعلاجمىاللى فى 24مرىضال، وذلك لىلدا فى الضالغسدىق (العلاجمىاللى تأهىلى)أولاممع معالعلاجلإشعاعى. مرفدموع المضىابعمكانم تالسلطقاء علىفىحىللعقوما 18أشهر.

سرط اللحنجر قىملى 1 إلى 2%الطنطالذاتاللىىتمخىصدهاللىعالم. ولا تزل معظم الذلاتمشخصة فىوقتتأخر فىاللقىالجمد علاجشكلىقدممةللىلدا علىنظراىلفاظ على الذنجر قونطوىالسىطرة علىهذاالسرطان،الذىرللقبظباطولىقباللدهلك الكحولالتبغ، إعطىالامة حملاثقىفىة فىملللىعلوم ولتلتلثقىف الصفىشأأنمالللىالالخطر.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICATION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	ID	Prénoms	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade(s) (TUMOR)	ADADOM	expériences (papier/début)	usage (droit)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCDS RÉSULTATION CERVICALE	ATCDS CERVICALE	expositions (IL dans la prison) après et la prison	SYMPTÔME	ÉTAT DES SYMPTÔMES
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AL	AM
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUFAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/NERVE) I	ES CERVICALE I	AGE	AMR	AUTRES DOULEURS de rebat	TPE DE TPE	RTE	sauf	la d'aval	TRUSCOPE INDE	TRUSCOPE DRE	DISE	ADJECTIFS DES CORDES VOCALES	la	PENETRE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF
1	MEDECIN TUMORAL	OU	PS	grade	INC	ANCRAGE	TYPE	CT	CM	CM	trab	MOX	ROP	Trachéotomie	TRUSCOPE	TRUSCOPE	TRUSCOPE	TRUSCOPE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

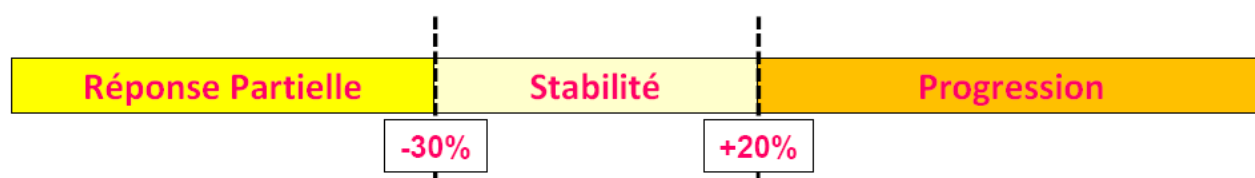
A24																		
	BR	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY	BZ	BA	BB
1	effraction capotale	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf	sauf
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BR	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY	BZ	BA	BB
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CLIN EN ROUSSE/TE/GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000

1- Lésion cible mesurable:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



2- Lésion non mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph mode involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ.Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson ,Official topic from Up to Date ,laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D.Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics,treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx.Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the hand and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

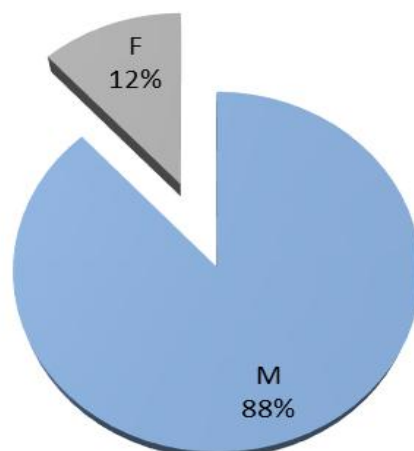


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

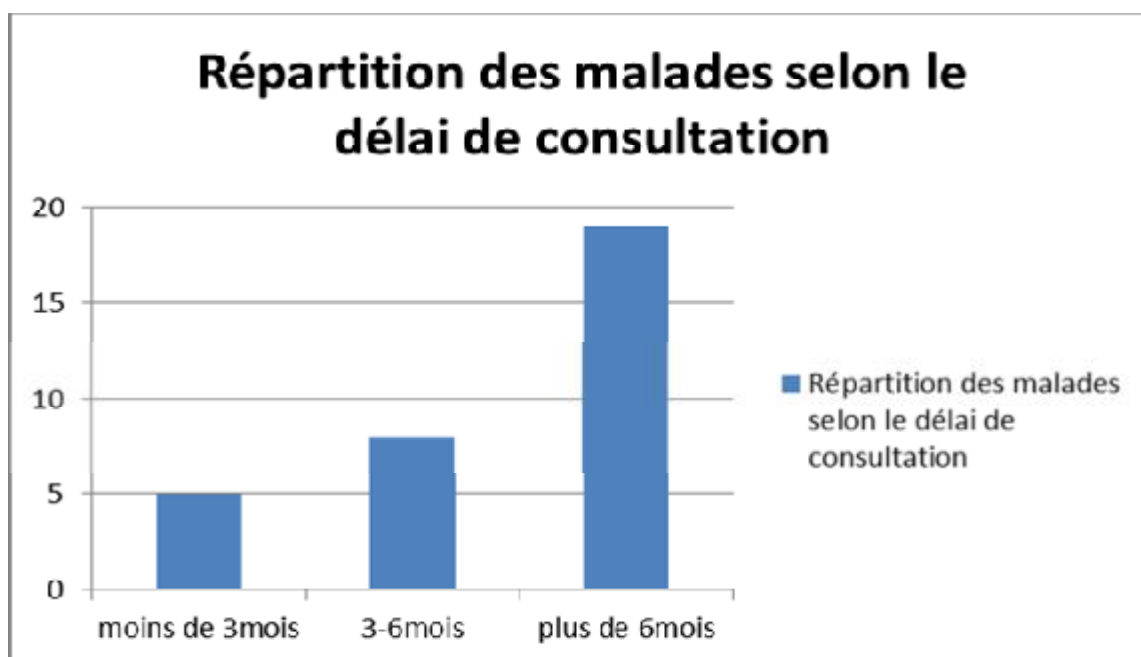


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4-Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

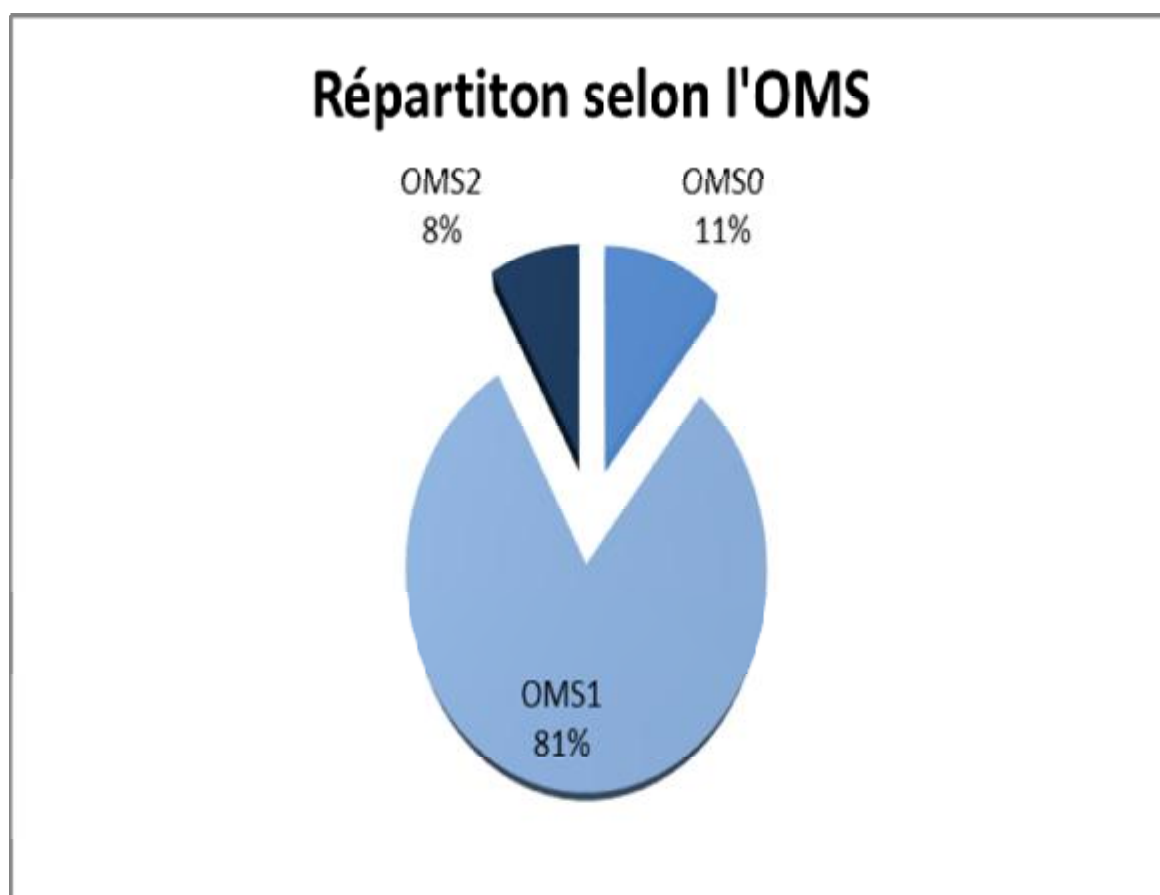


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

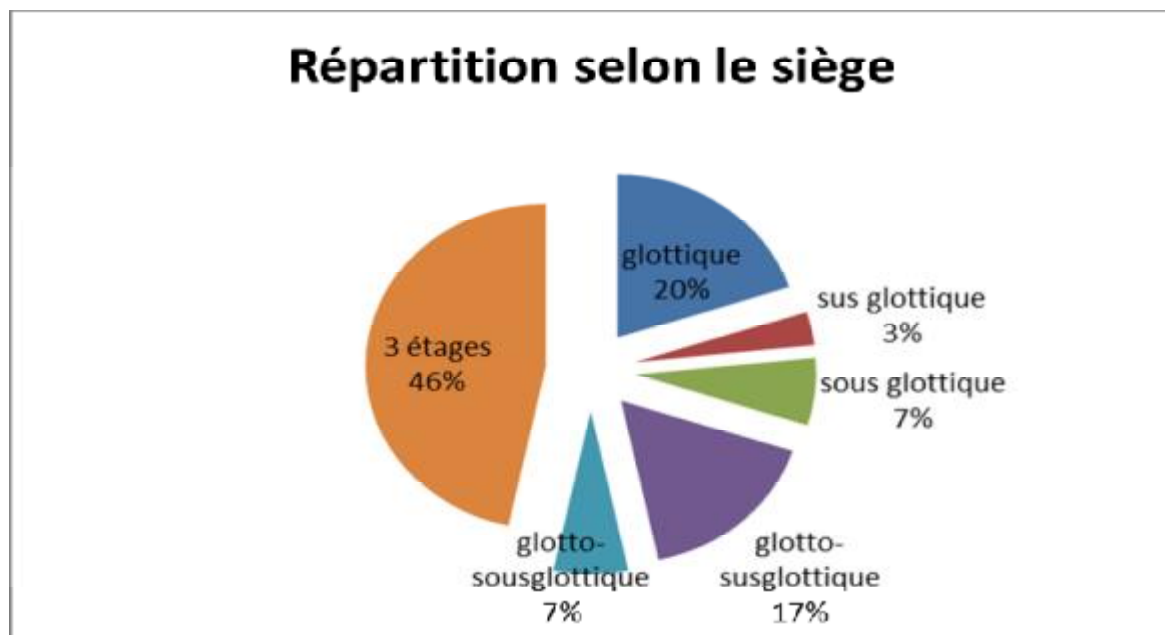


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclus toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

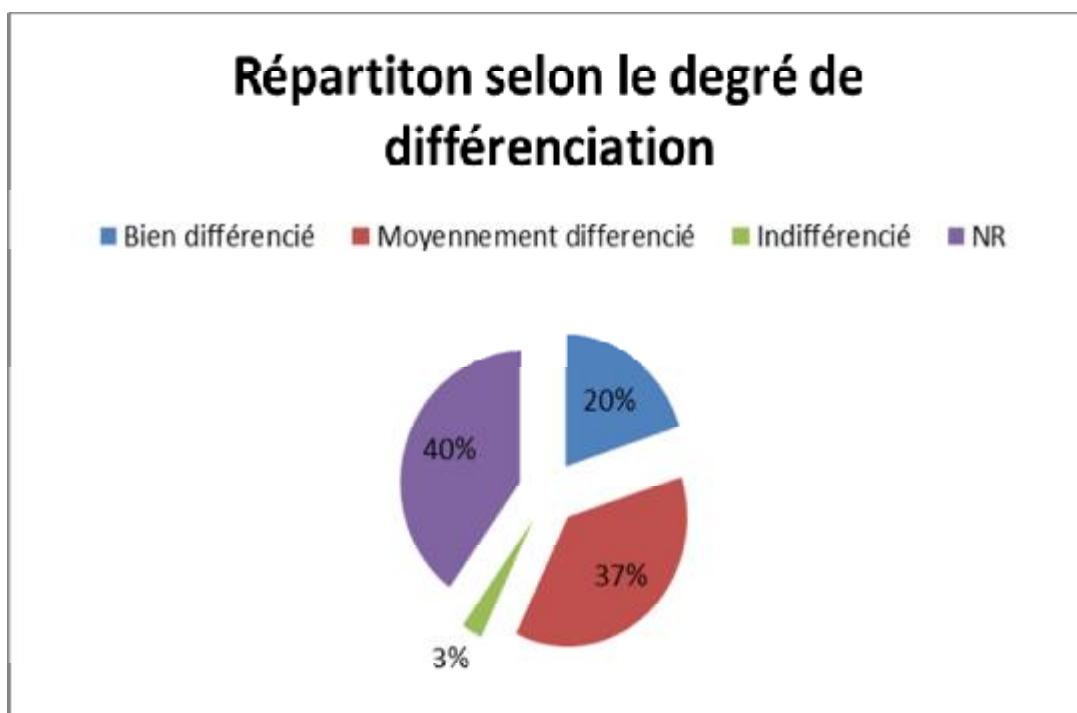


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

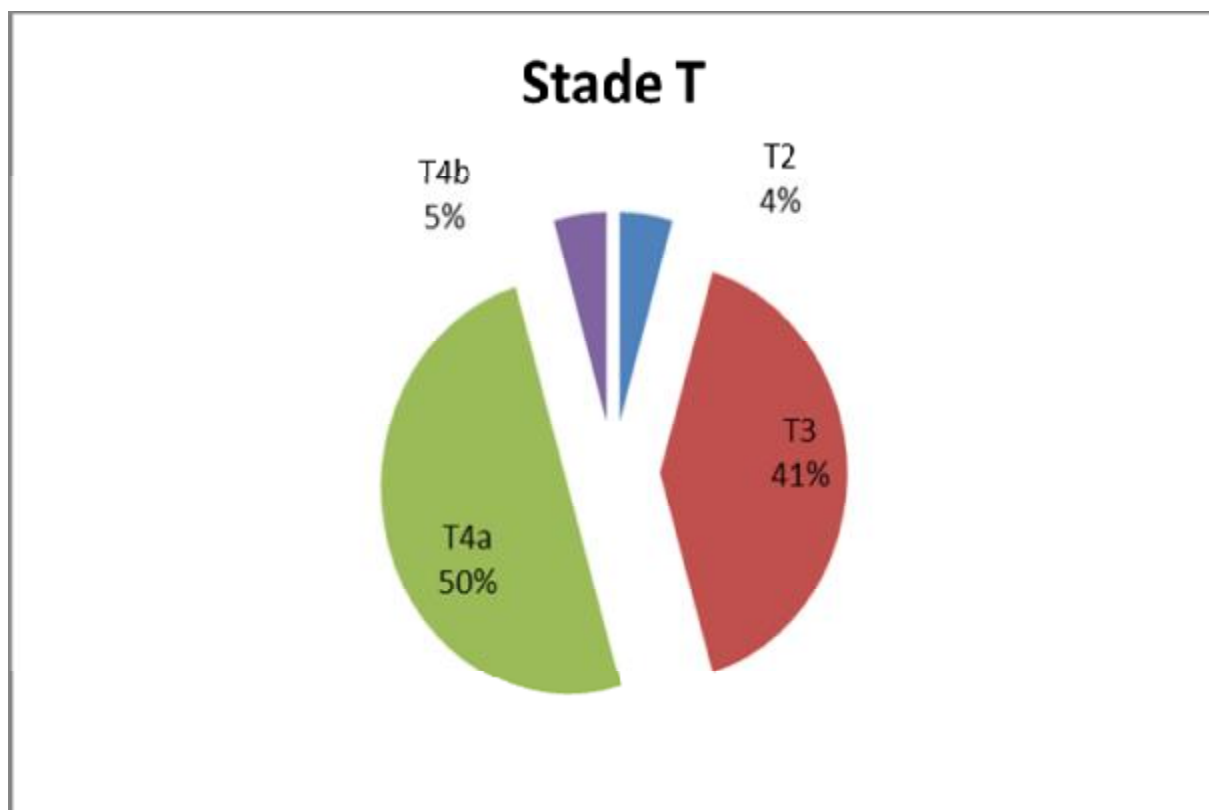


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

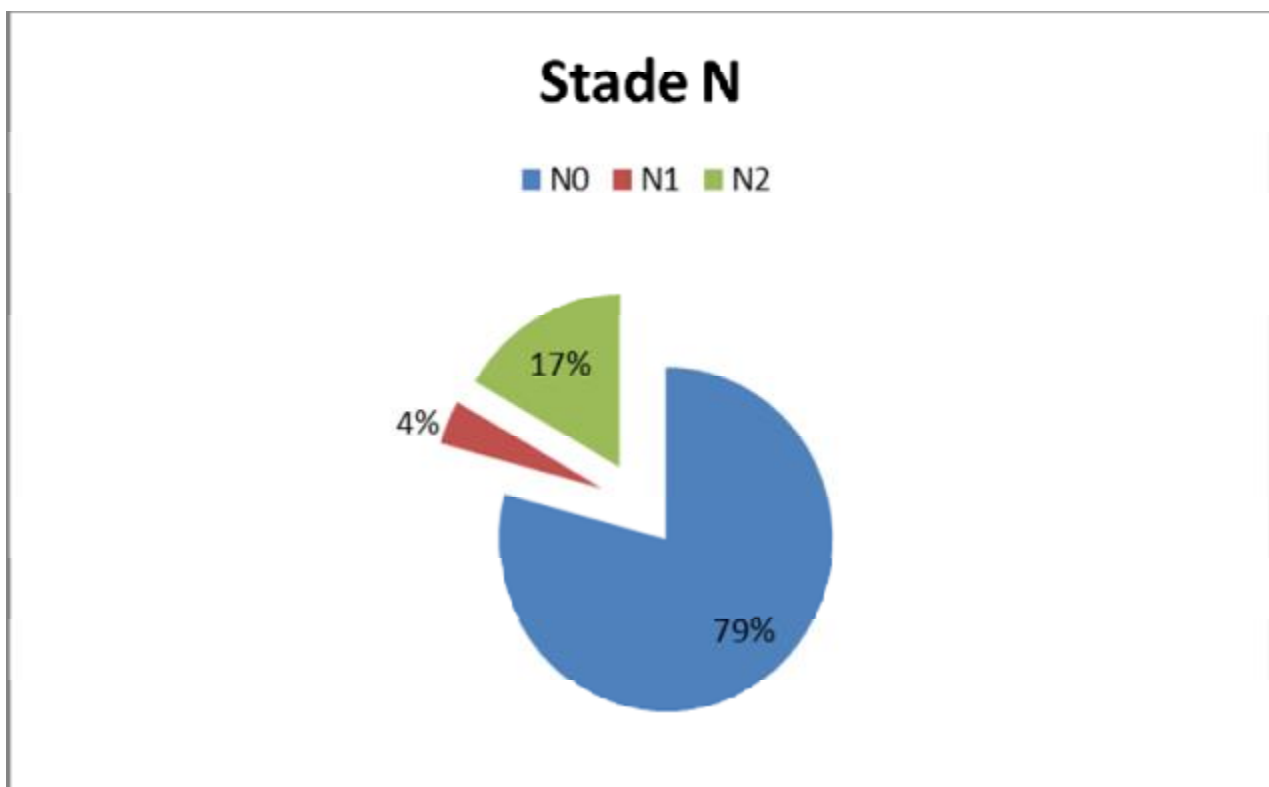


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9 cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

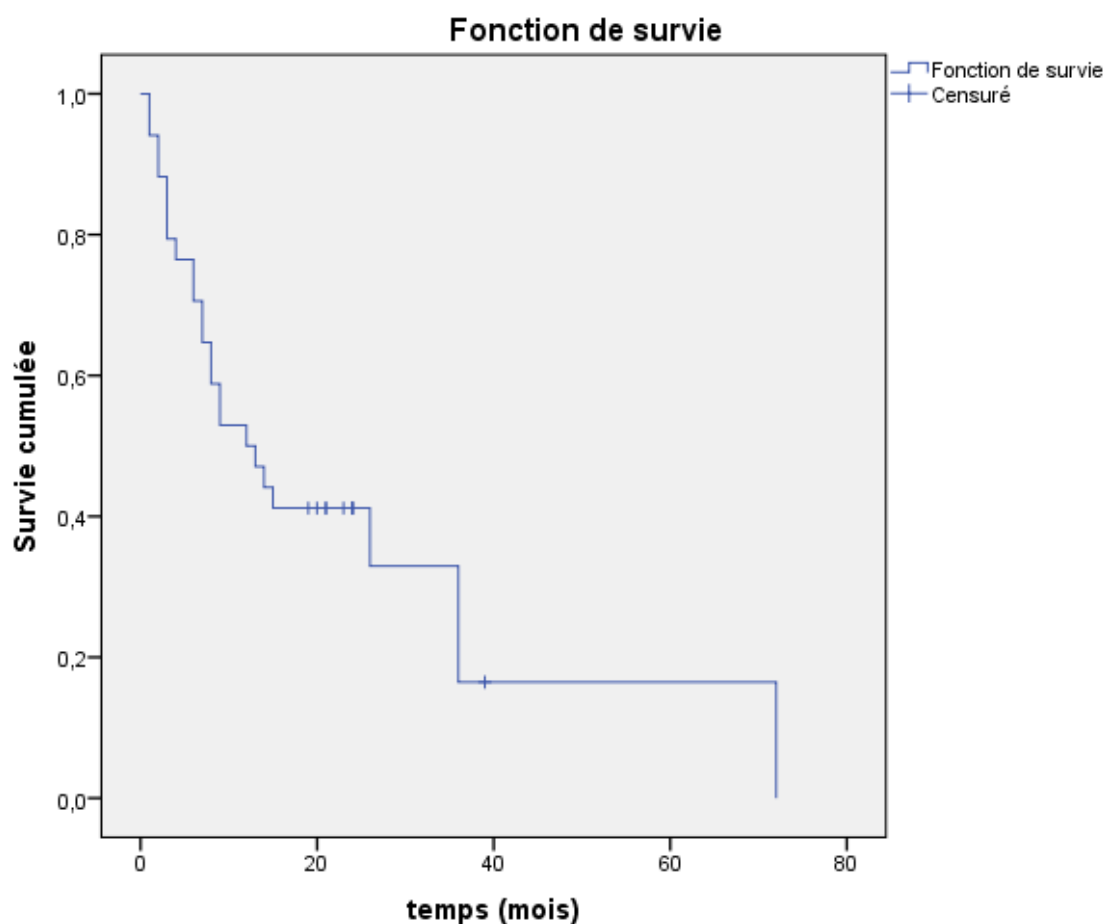


Figure 8 : Survie globale des patients

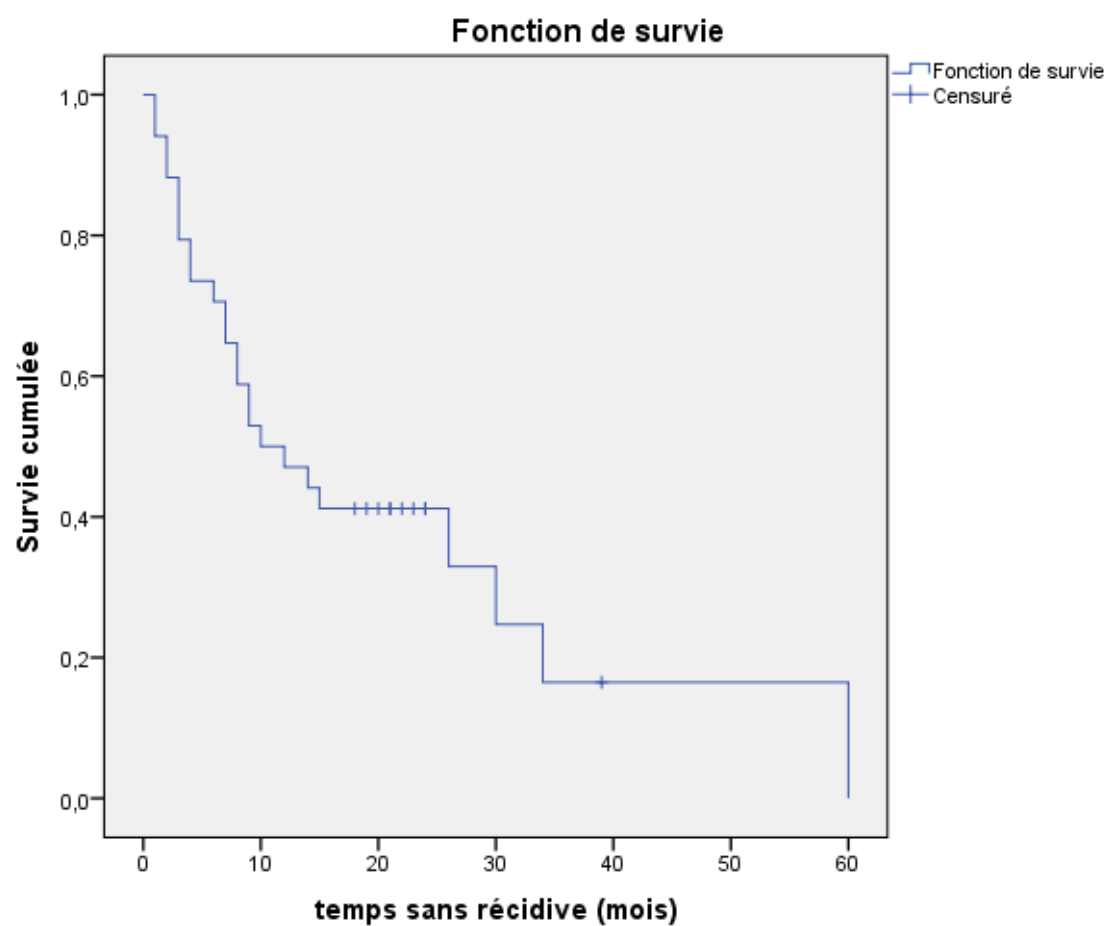


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapporté chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récidence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récive

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

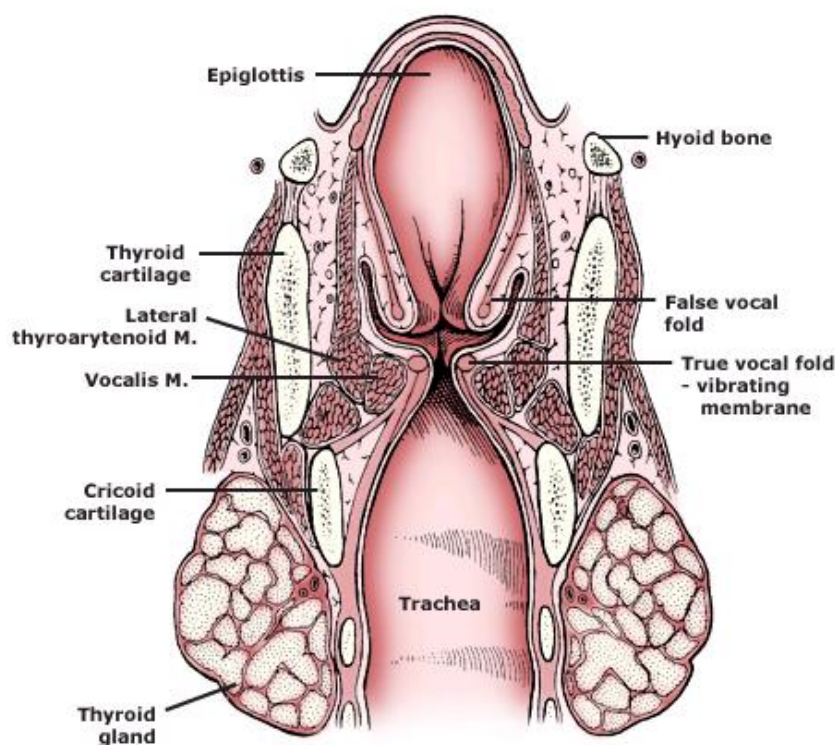
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

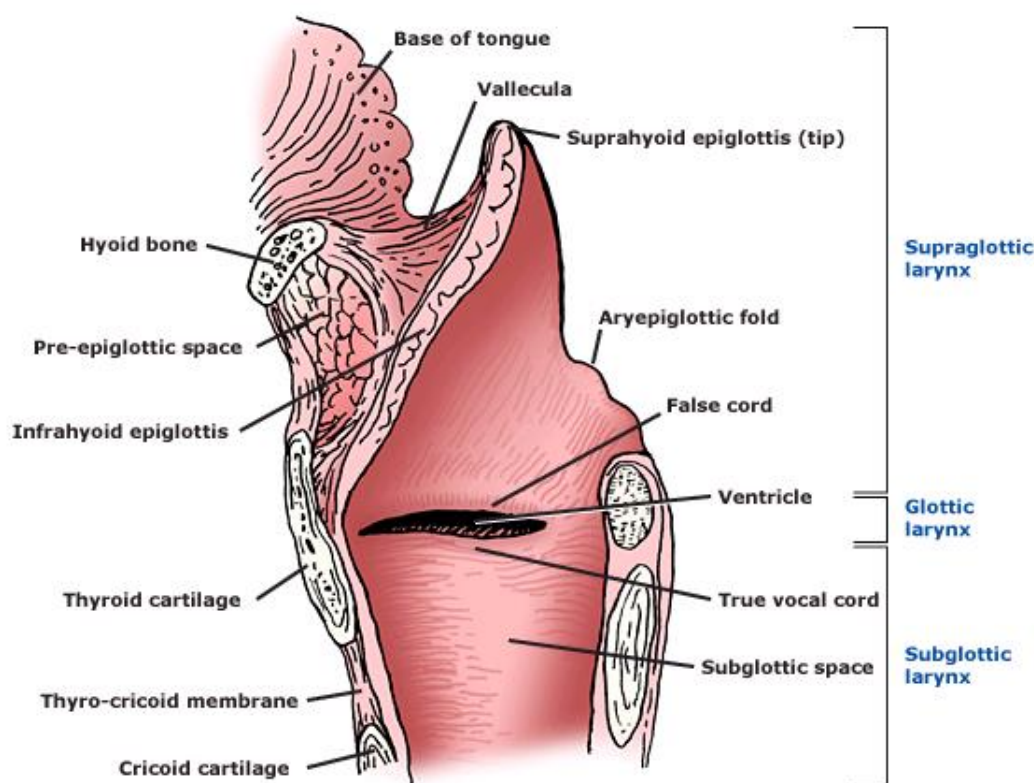
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryténoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glote après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%. [3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines. [3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres. Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autres virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glote, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

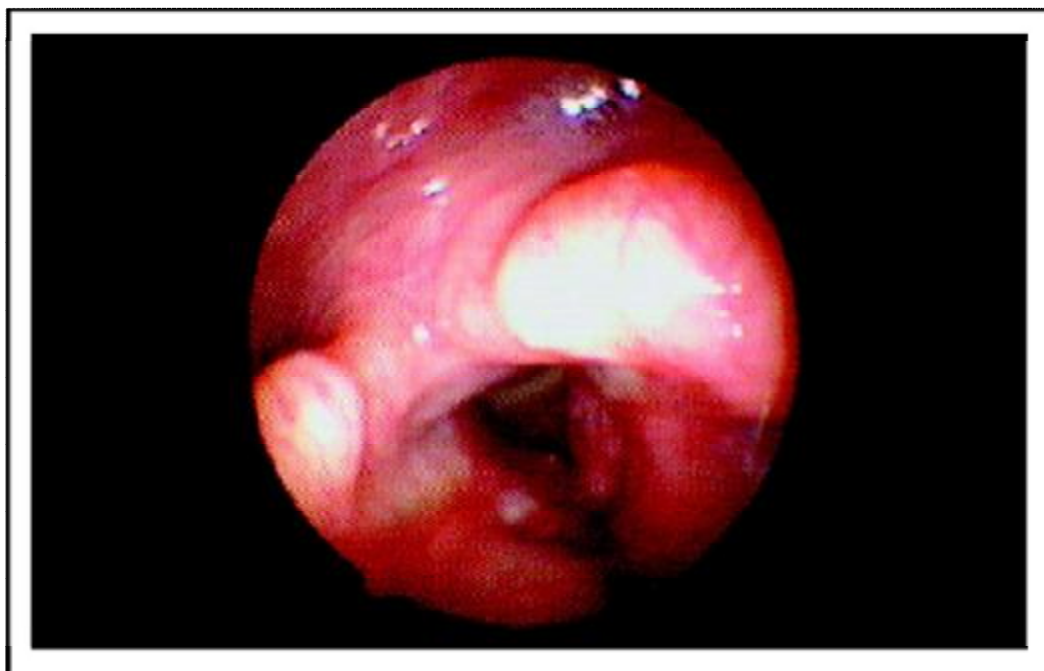


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaissement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

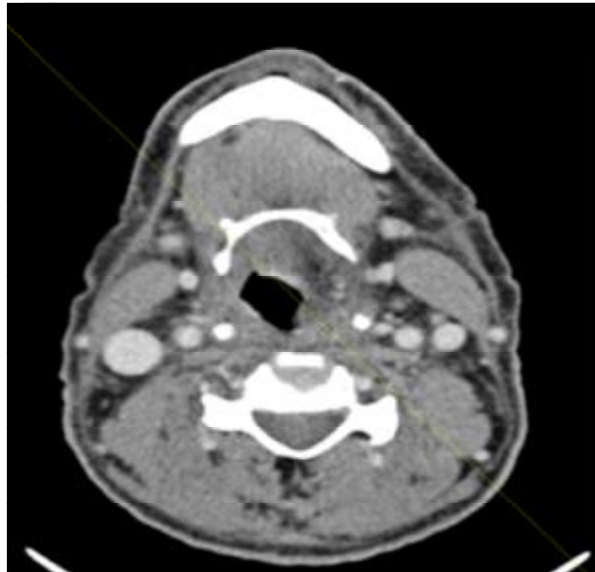


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaississement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10^{ème} jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

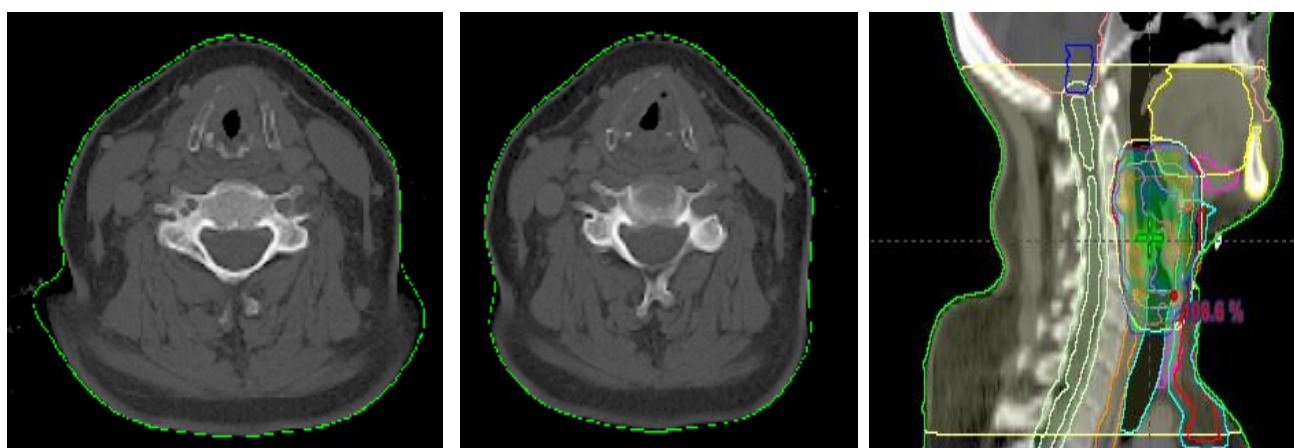


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandations du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

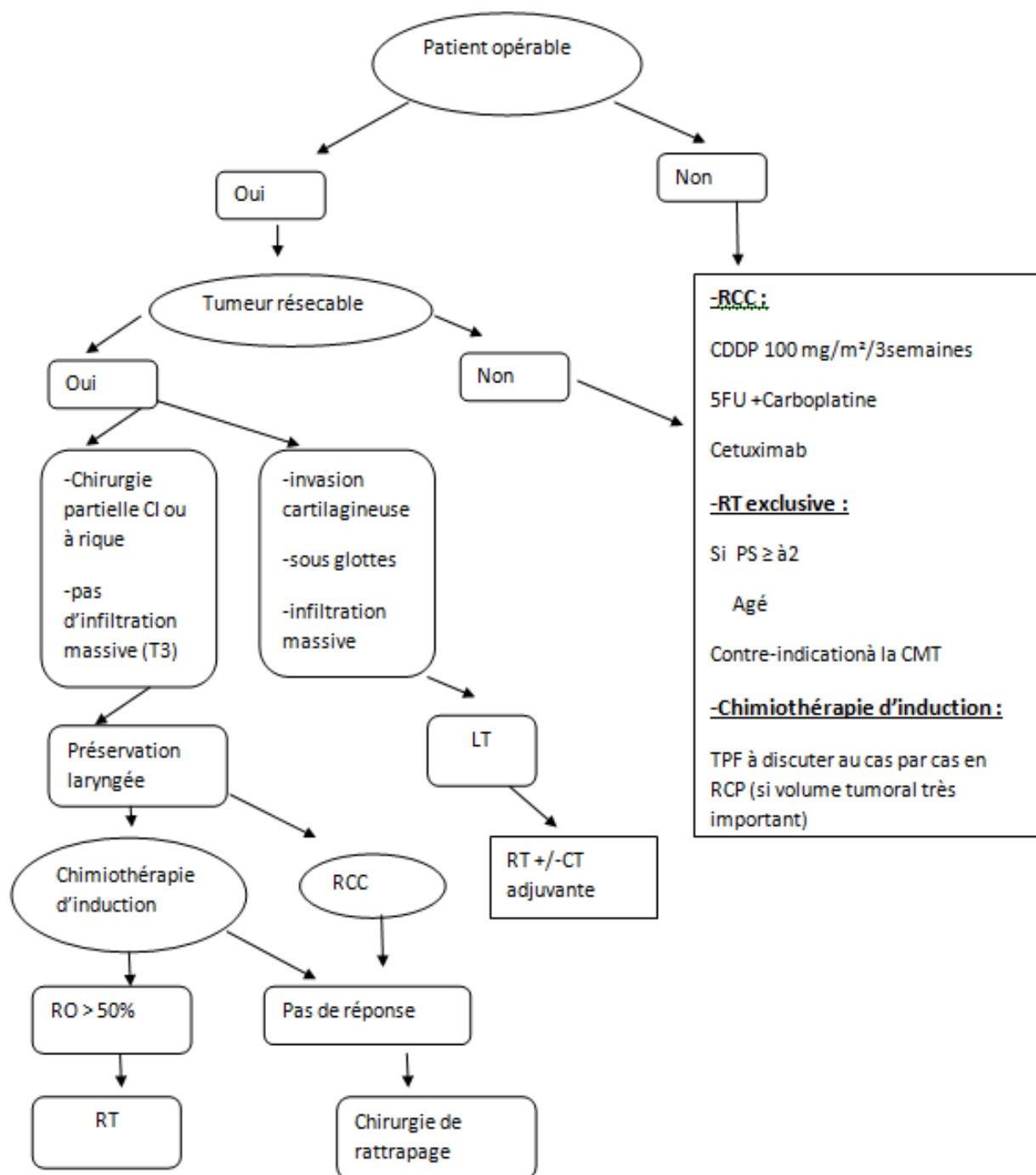


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique ,la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطى

سرط اللحنجر ة هؤانىأكثأشك لالسرط لاشيوعا فى الرلوالرقبة افلىعالم، يؤثر افلىعالب على الرلوالالذينة تراوأملمهم بين 45 و 70 سنة منالعمر.ويعد لدهلكالكحولالتبغ املىالخطر الرللىلى.

وشدملنلندنا 34الة منسرط اللحنجللمقدقممعللىاللتىتمعها فىمصللألكلوجىا فى المهدتشاللىجامعىالهللنلثانى فىفلسلبيزنأبر 2014 دىدمبر 2016.

كانمتوسطالوقتلالفص8أشهر و 58%نشلمر فلقطبعد6أشهربعدظهور الأعرطسوقدهىمن على أعرطسالموضخللنطىق.تبرالانوعالنسىحى carcinome épidermoïde الولىلاذىوجد. فىالتشصى، تم تصنىف 55% منالأورام لعللها المرحلللاربعة.

أجريتالجرادة فى 14% منالذلات. تم إجراء العلاللشعاعى فى 63% منالذلات: العلال الكىمىاللىالرادىوى فى 19 مريضالوحصرى فى 3 مضى.وأجرىالالعلاللمىاللىفى 24 مريضال، وذلك لملللا فى الضاللمسبق (العلاللمىاللىتأهلى)أولاممع مع العلاللشعاعى. مريضاموع المضىابعدكانمتوسطقلاء علىفىحىلعقوما 18شهر.

سرط اللحنجر قىملى 1 إلى 2%الطنلطانذالتىلتنمخىصدها لىلمافلىعالم. ولا تنللمعظم الذلاتمشخصة فىوقتتأخر فىلقىالامتد علاشكمللقدقممعللىلللا علىنظراىلفاظ على الذنجر قونطوىالسىطرة علىهذاالسرطان،الذىلرلنطبطلوطلقباللدهلكالكحولالتبغ، إعلىامة حملاثقىفىة فىملللملعلوم ولتلتلثقىالصحىشأنمالللىالالخطر ة.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICATION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	ID	Prénoms	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade (TUMOR)	ADADOM	expériences (papier/déc)	compte (déch)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCD RÉSULTAT CERVICAL	ATCD CERVICAL	consentement au suivi à distance	opé et le grade	STADIUM
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AL	AM
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUFAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/NERVE) I	ES CERVICAL I	AGE	AGE	AUTRES DOULEURS de rachis	TPE DE TPE	ITE	sauf les d'endroits	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI	TRUSCOPE INDI
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF
1	MEDECIN TUMORAL OU	PS	grade	AGE	ANCIEN TUM	AGE	CT	CM	CM	grade	AGE	AGE	AGE	AGE	AGE	AGE	AGE	AGE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

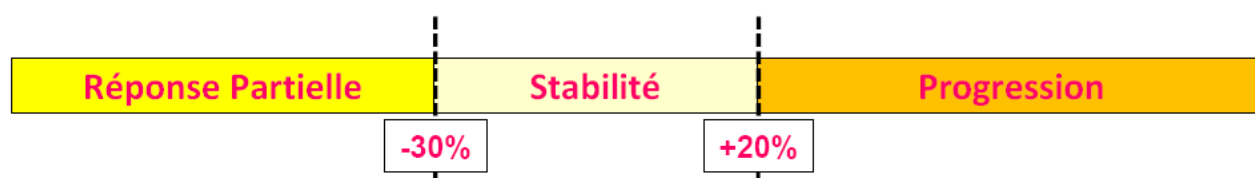
A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	effraction capotale	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles	sauf les sautelles
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BU	BV	BW	BX	BY	BZ	CA	CB	CC	CD	CE	CF	CG	CH	CI			
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CLIN EN ROUSSE/TE/AGE/GRAD	CHIMIOTHERAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHERAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000

1- Lésion cible mesurable:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



2- Lésion non mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph node involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ. Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson , Official topic from Up to Date , laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx. Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the head and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récidence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

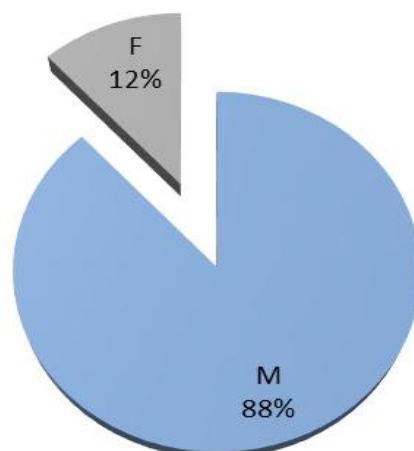


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

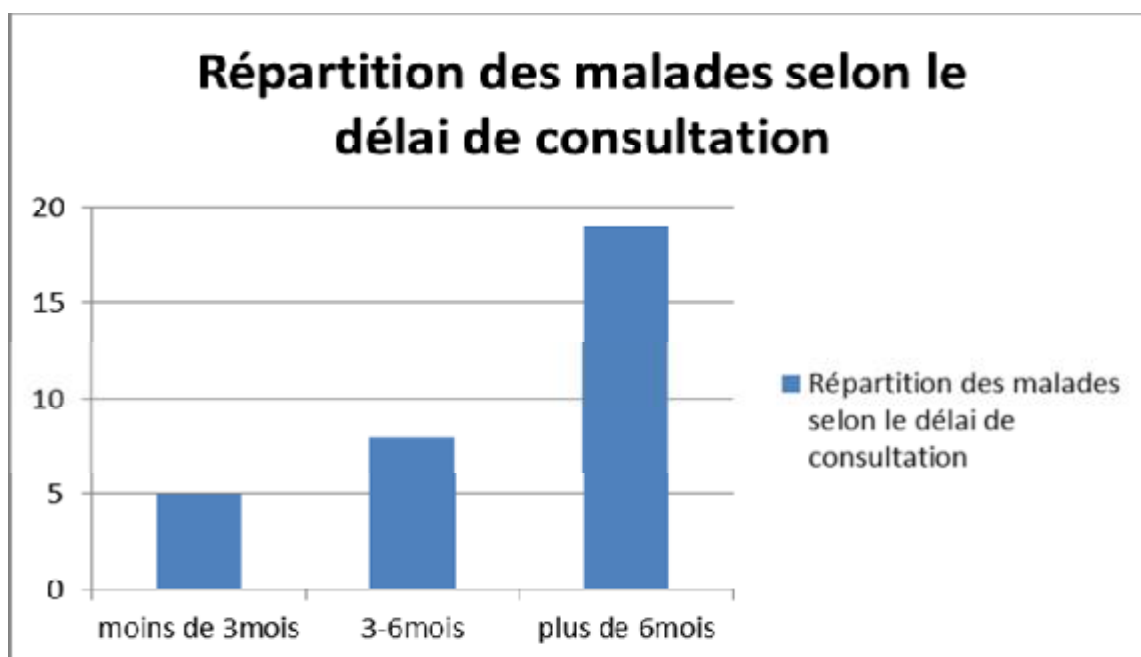


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4-Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

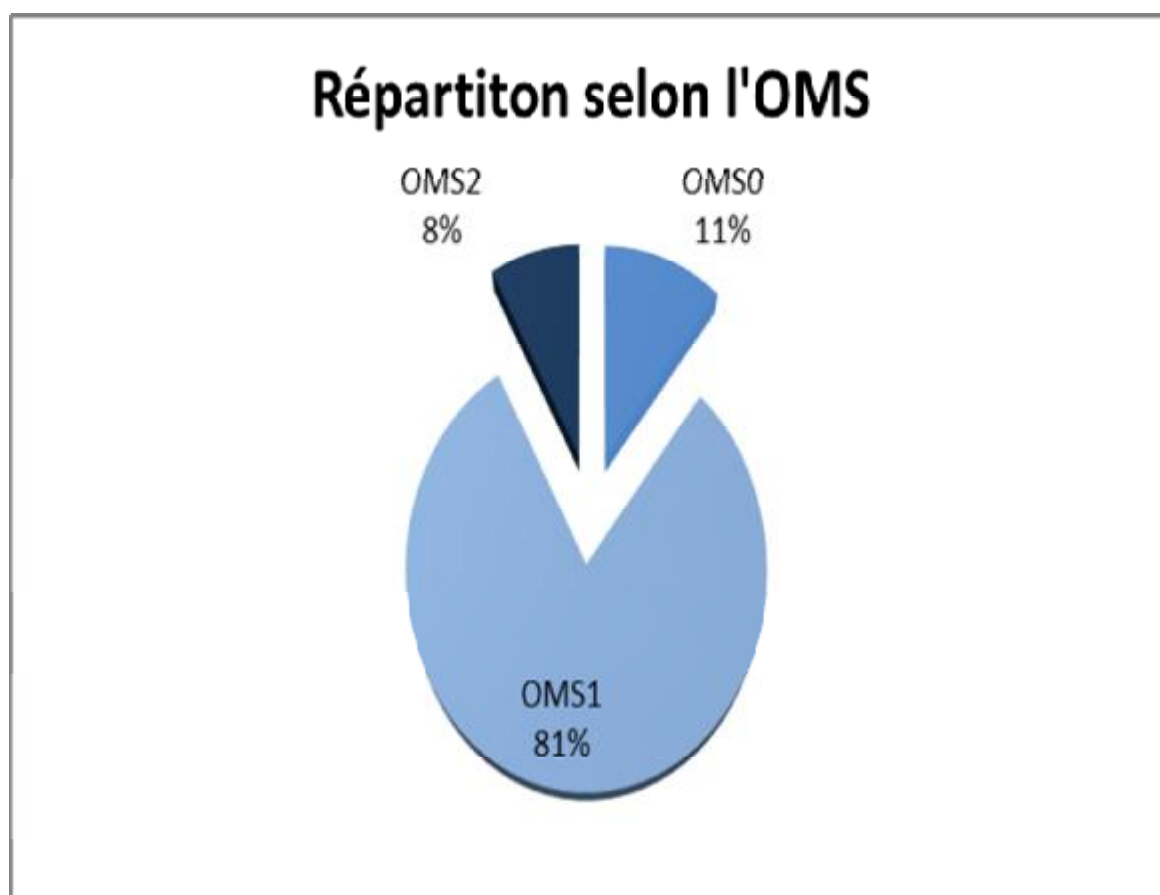


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

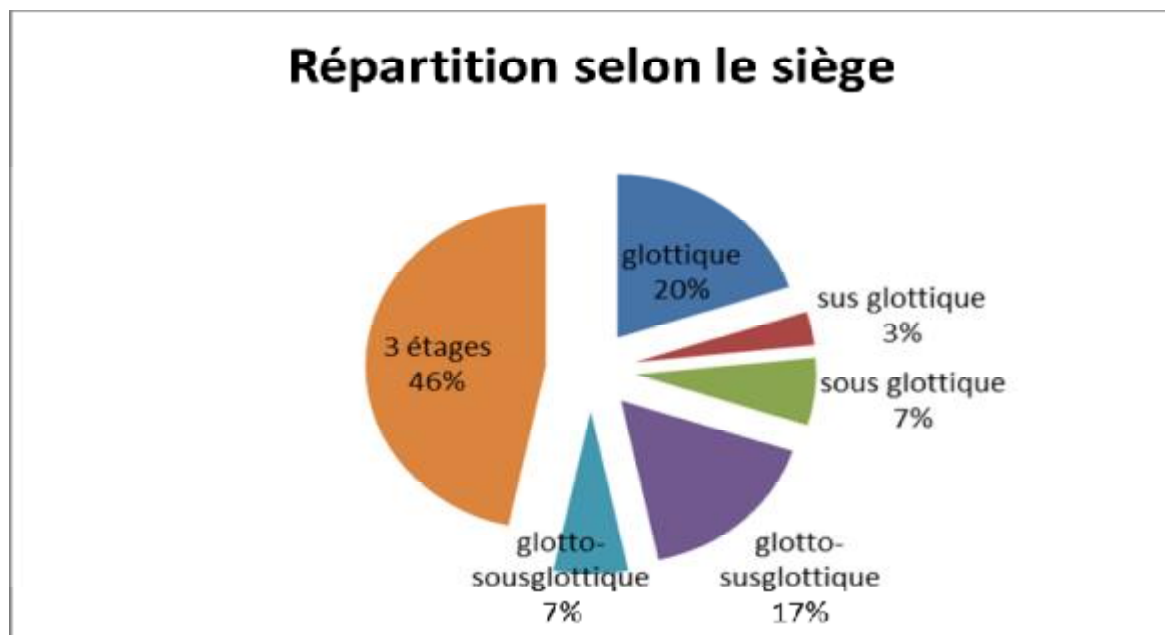


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclu toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

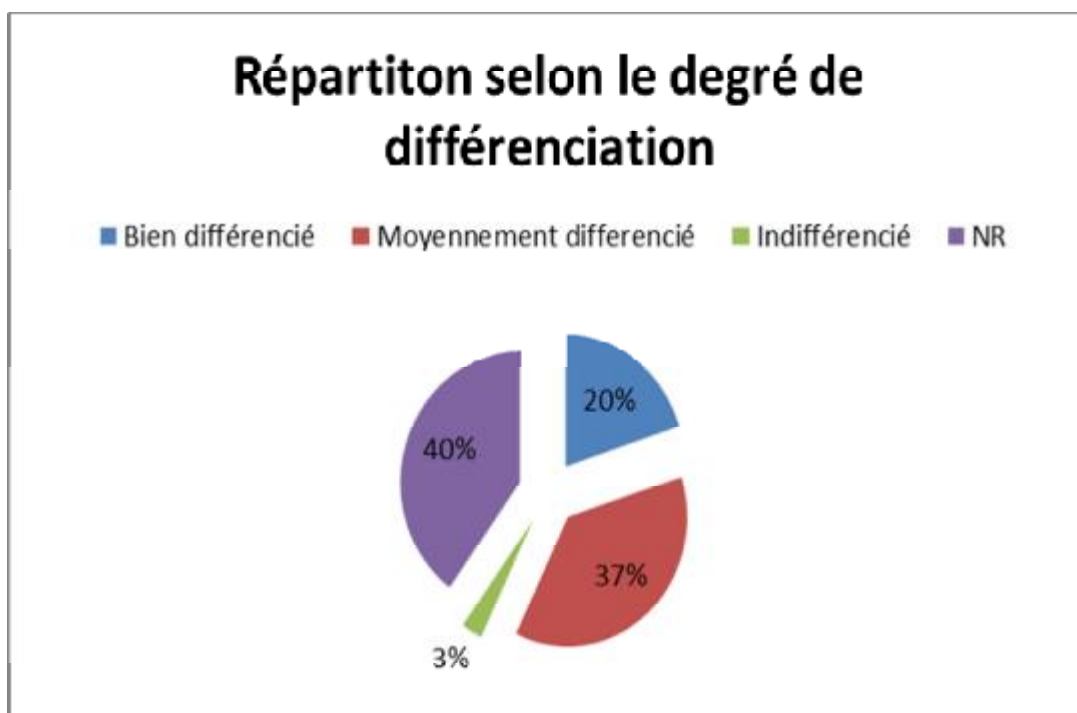


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

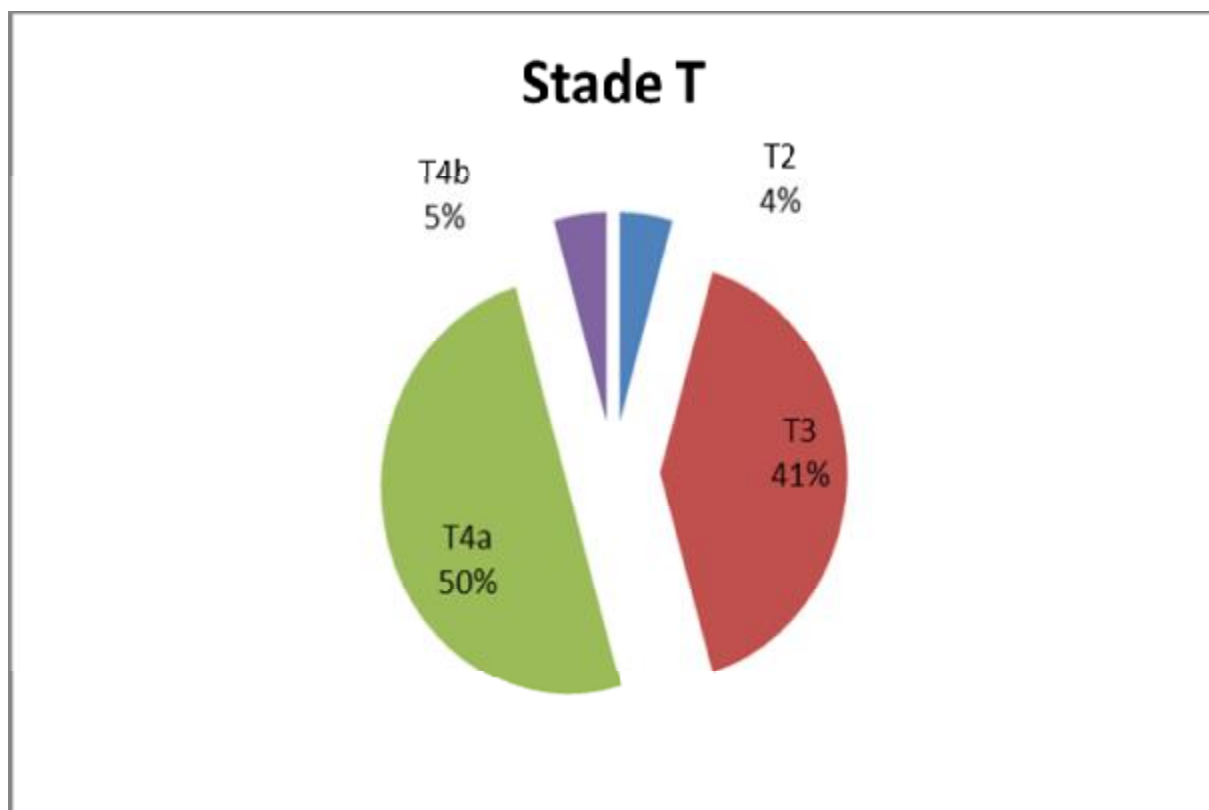


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

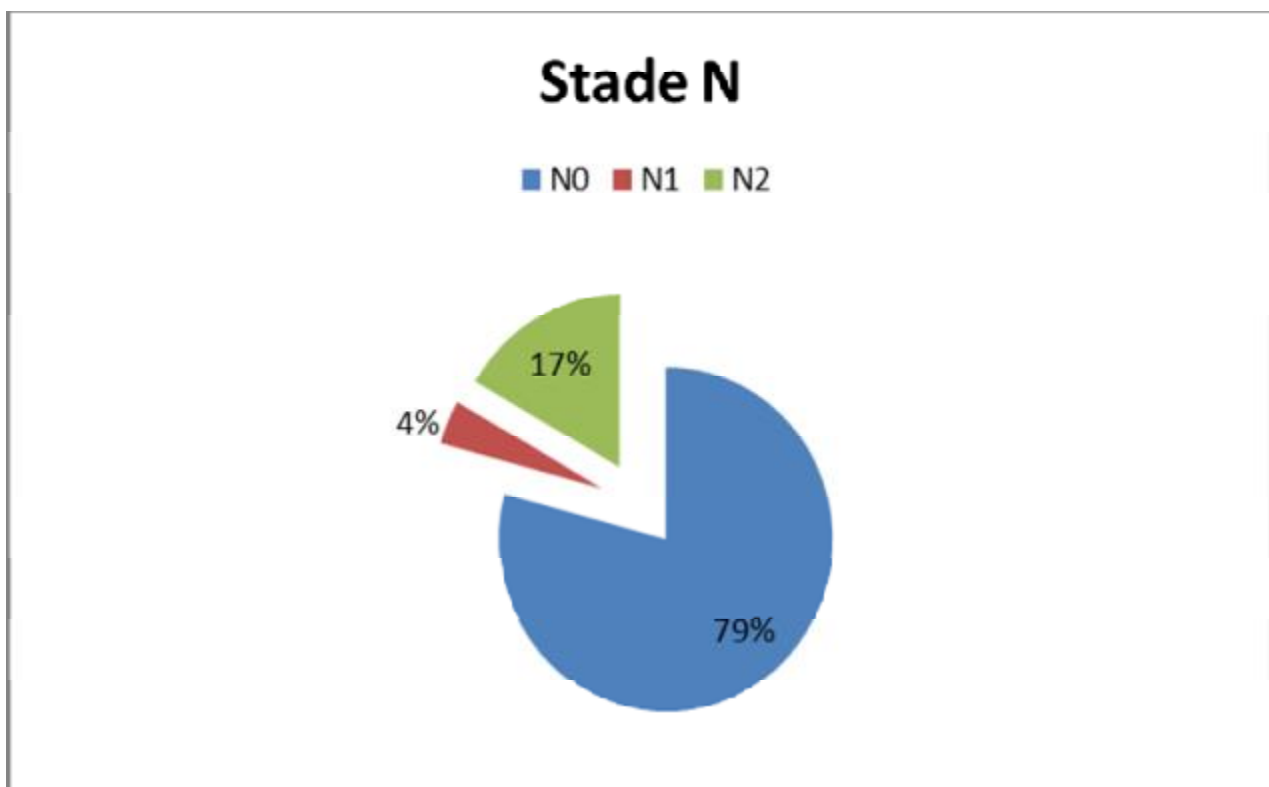


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

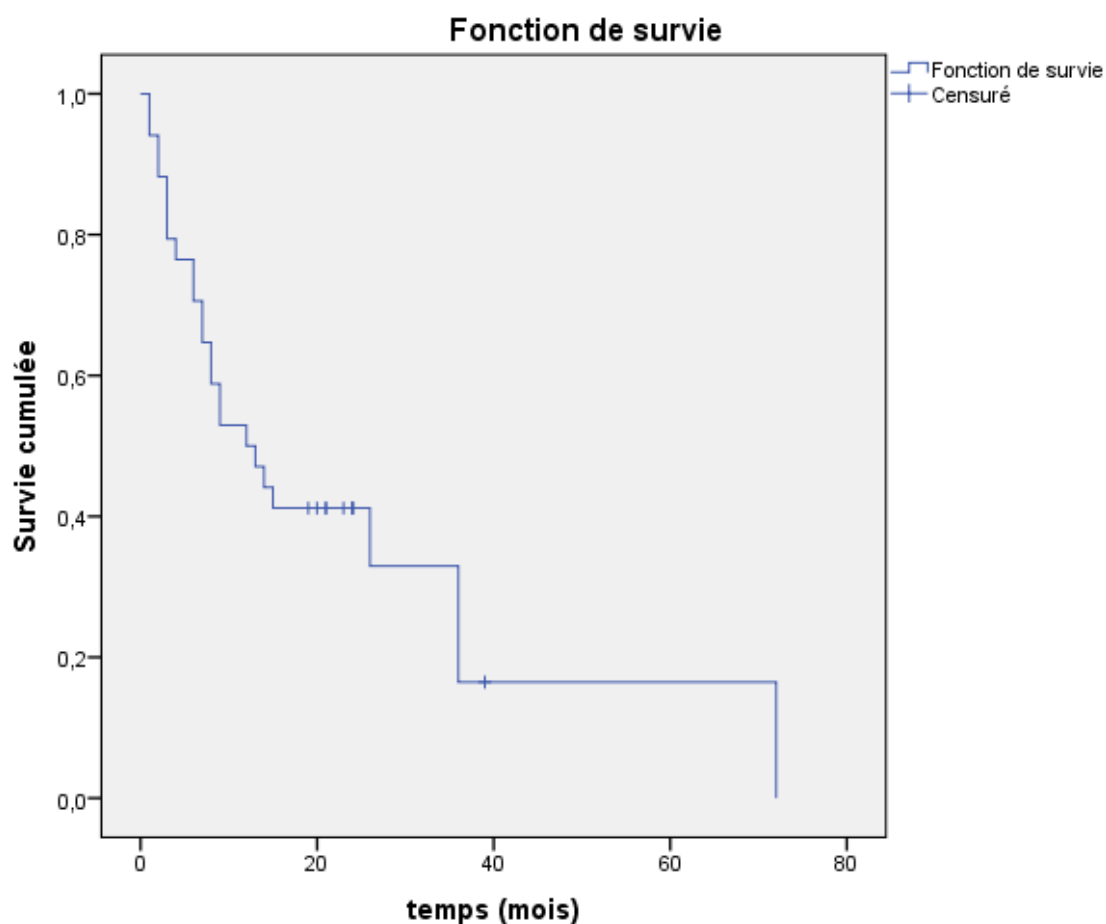


Figure 8 : Survie globale des patients

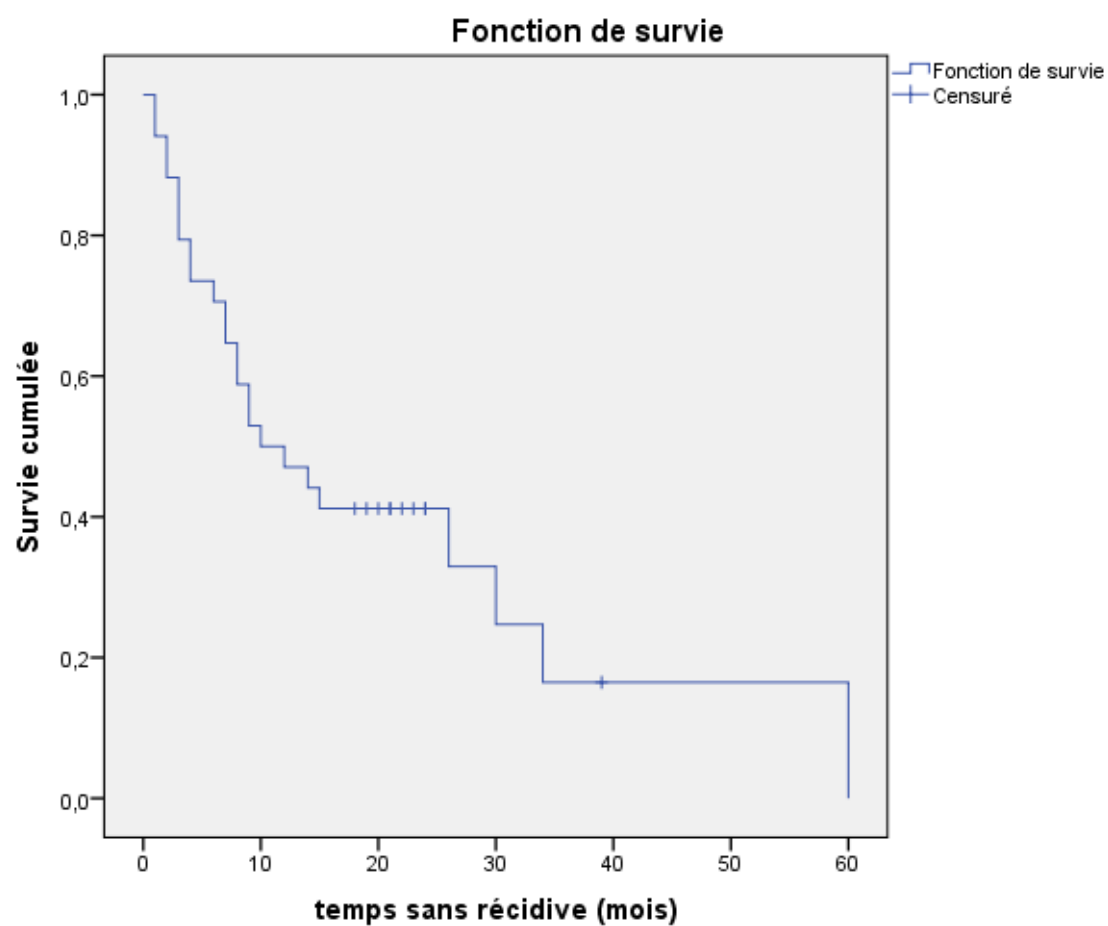


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapporté chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récidence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récurrence

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

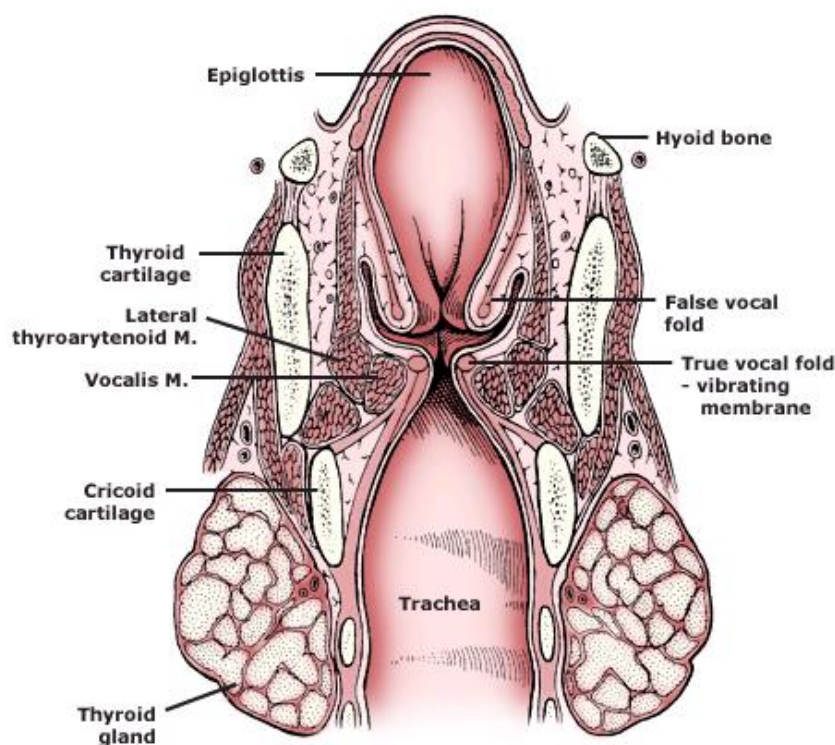
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

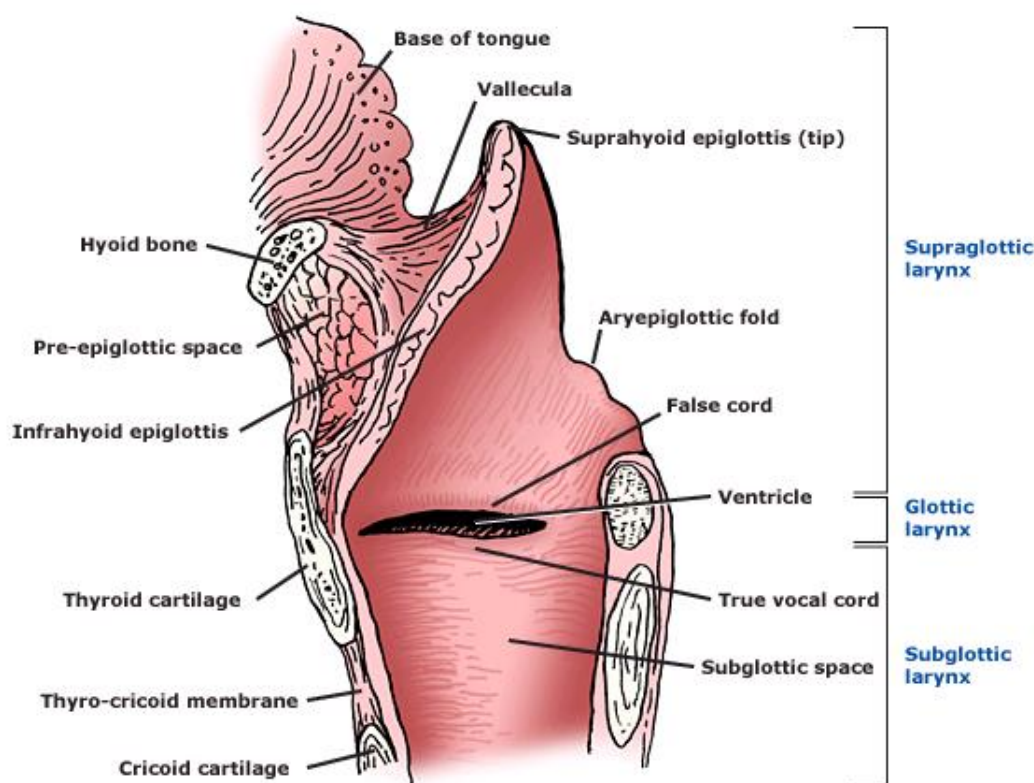
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryénoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glote après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%.[3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines.[3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres .Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autre virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glottite, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

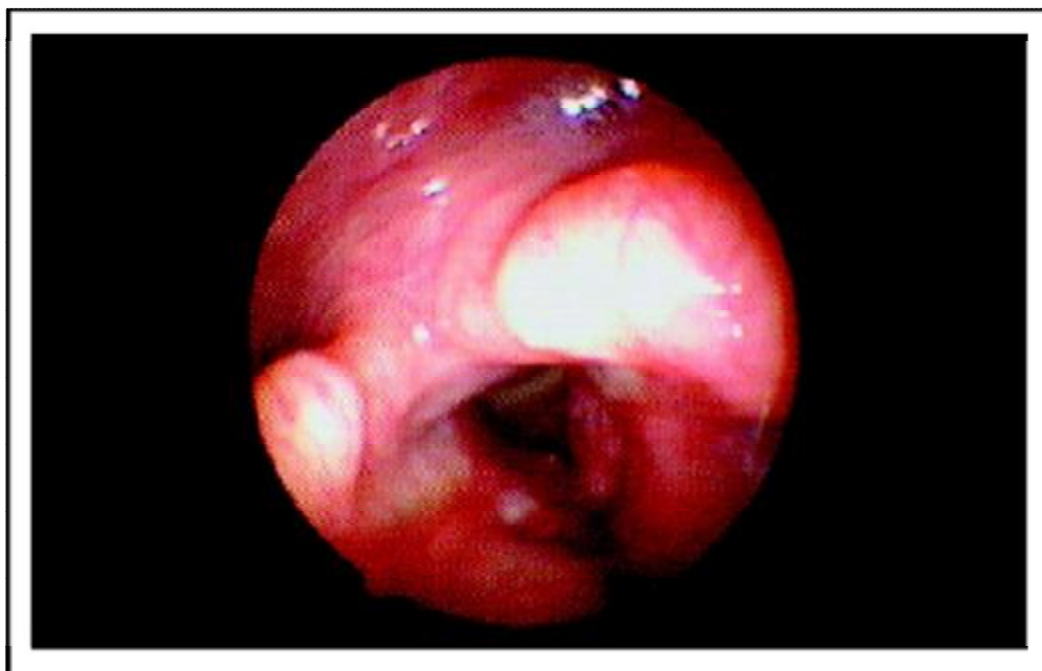


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaissement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

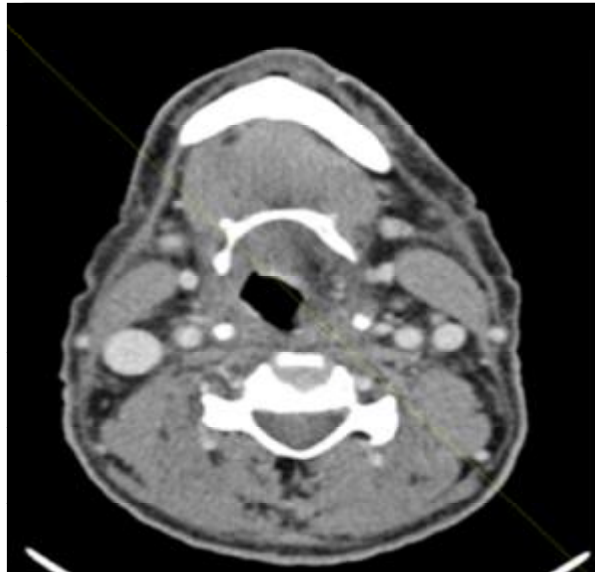


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récurrences (apparition d'une masse, épaississement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10^{ème} jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

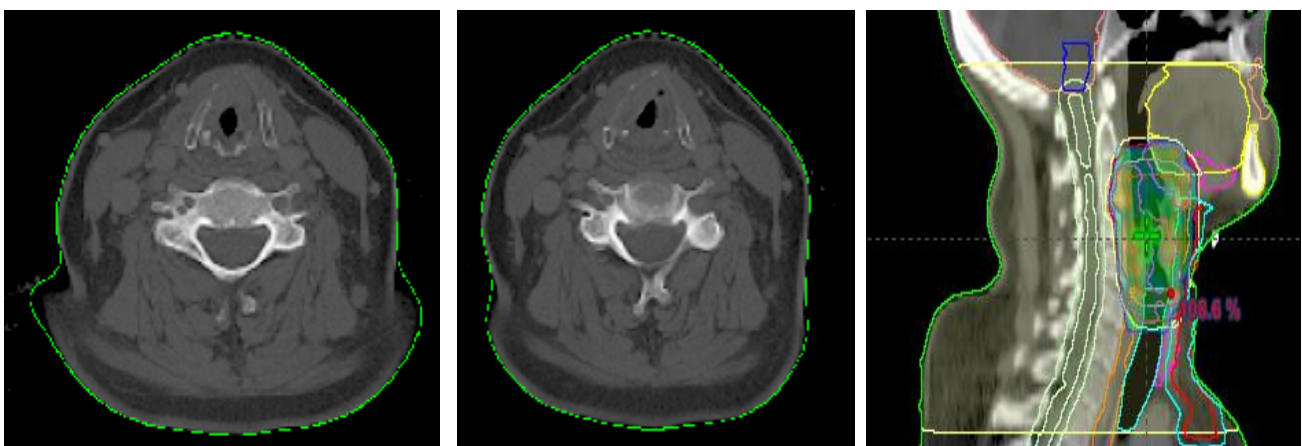


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contres indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandation du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

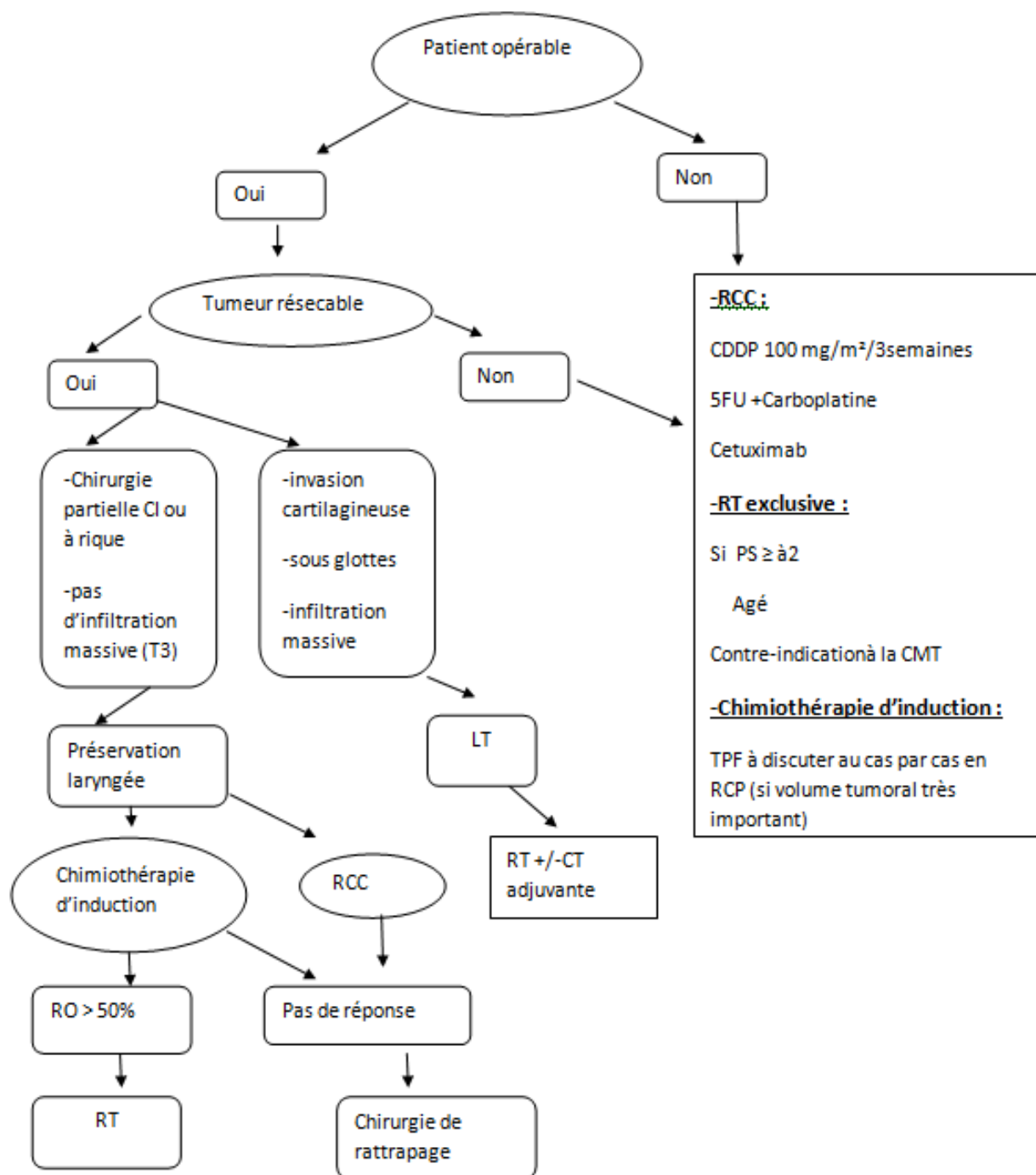


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique ,la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطلق

سوط النجدر ههؤا نيا كنؤاشك لالسط اشيوعا في الرئالرقبة لقع الم، يؤثر اقليع الب على
الرج لالذين تراو احم لرم بين 45 و 70 سدة من العمو. ويعد لدها كالكولالتبع الما لخطر
الرئبي.

و شد ملتکد تذا 34 الة من سرت المزد نجل مقة قد ممق دلي التي جمعه ا في مصلحة كلوجيا في
الهد تشالفي امعي الحلقثاني في فلينين اير 2014 ديد مير 2016.

كان متوسط وقت العلاج 8 أشهر و 58% تشخيص قبل قطب بعد 6 أشهر بعد ظهور الأعراض وقده من على أعراض المرض خلال نطقه. تبرأ النوع النسيجي carcinome épidermoïde الوحيد الذي وجد.

في التشخيص، تم تصنيف 55% من الأورام على أنها المرحلة الرابعة.

أجريت الجراحة في 14% من لدات. تم إجراء العلاج لإشعاعي في 63% من لدات: العلاج الكيماوي أو الراديوي في 19 مريضاً وحصري في 3 مريضاً. وأجري العلاج مبدئياً في 24 مريضاً، وذلك لدلدا في الضلع مبدئياً (العلاج مبدئياً أو تأهيلي) أو لدمع مع العلاج لإشعاعي.

من مجموع المرضى ابعثك أنما تالسطق ماء على فيجيداع قومما 18 شهر.

سوط المنحدر قيمته 1 إلى 2٪ الطول انما التي يتسم خيصة الحصى لم اقلع الم. ولا تنزل معظم الدالات مشددة في وقتنا آخر فيد اقلع تمد علاج شكك في قد ممه دايلا لدا على نظرا لث ف اظ على الدنجر قوتنطوي السيطر ة على هذا السوط ان، الذي يرتبط بطول ثقب لست هلاك الكحول التبغ، إعطى اامة دمنلا شقية فيملا مل معلوم والتا تثقف الصحيح بدأ أن مالطي االخطر ة.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICATION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	ID	Prénoms	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade (TUMOR)	ADADOM	expat (pays/départ)	compte (dép)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCDS RÉSULTAT CERVICAL	ATCDS CERVICAL	consentement au suivi à distance	STADIUM	STADIUM TYPAGE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AL	AM
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUFAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/NERVE) I	ES CERVICAL I	AGE	AGE	AUTRES DOULEURS de rachis	TPE DE TPE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

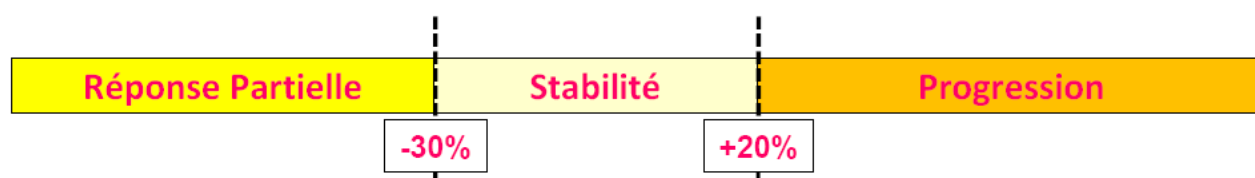
A24																		
	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP	AO	AP
1	MEDECIN TUMORAL OU	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL
1	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL	BO	BL
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CURS EN ROUSSE/TE/GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CURS TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CURS TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CURS TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CURS TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CURS TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000**1 - Lésion cible mesurable:**

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>

**2 - Lésion non mesurable :**

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph mode involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ.Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson ,Official topic from Up to Date ,laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D.Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics,treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx.Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the hand and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récidence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

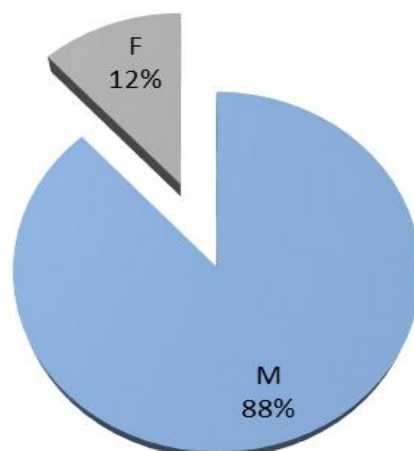


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

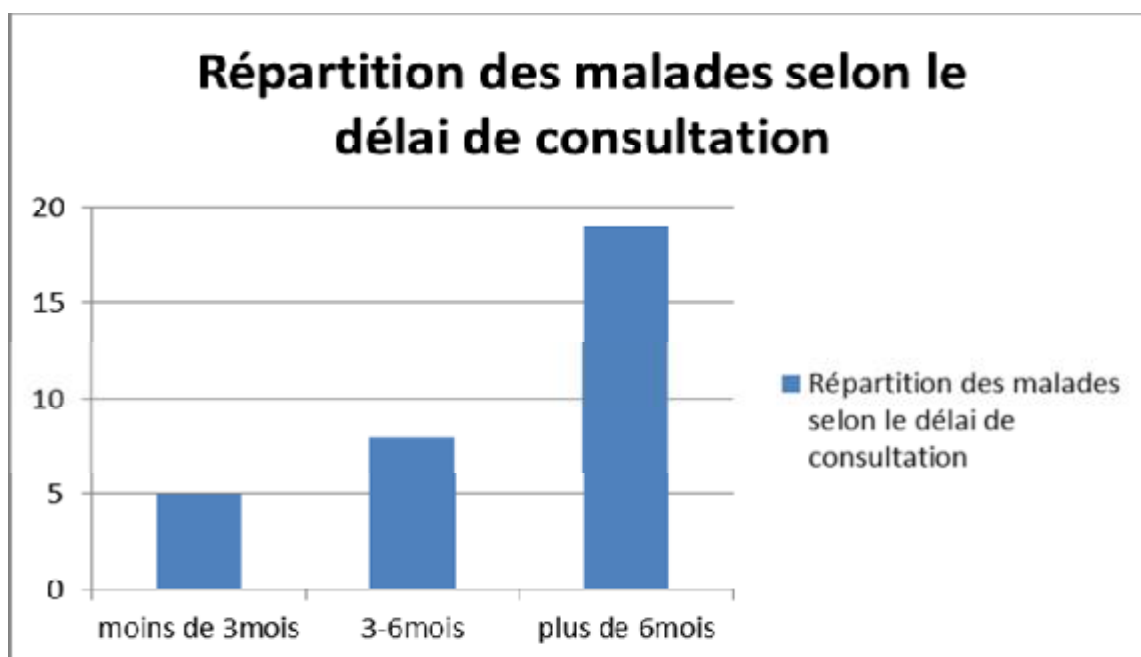


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4-Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

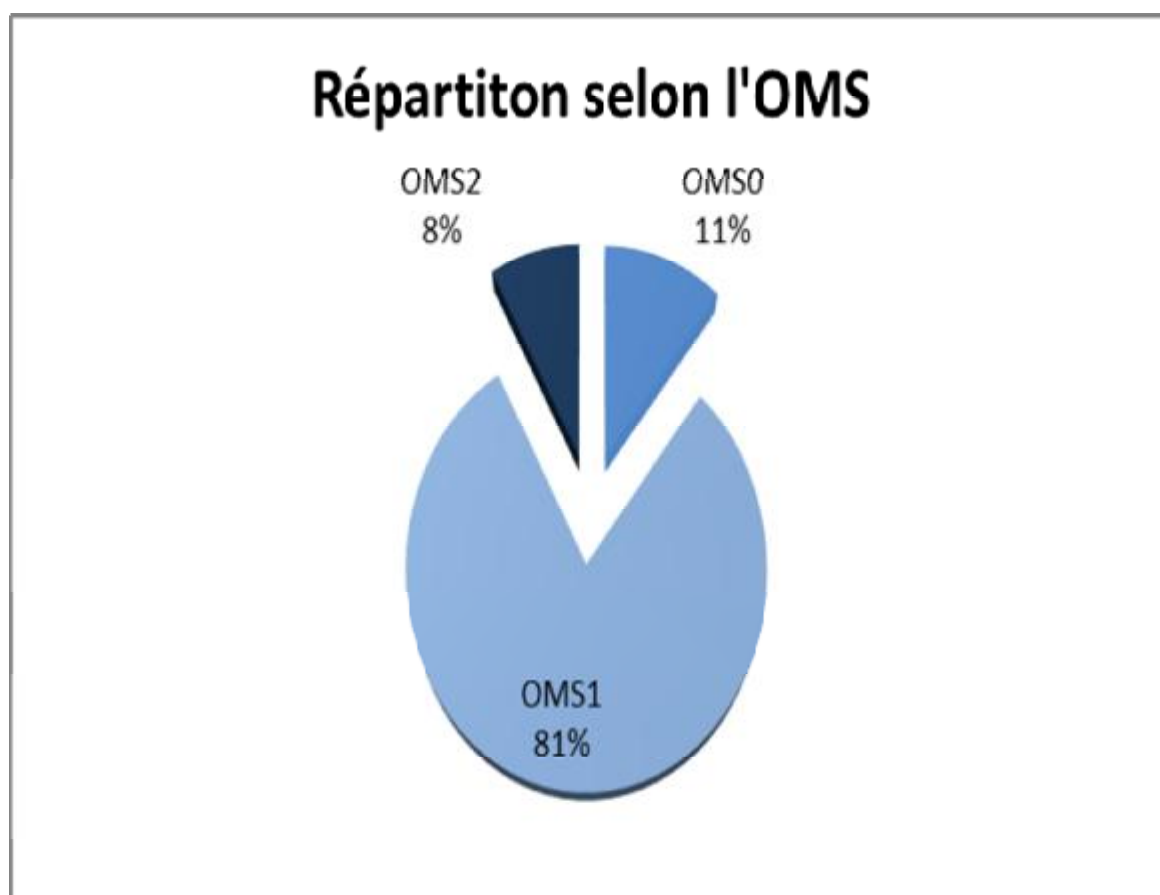


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

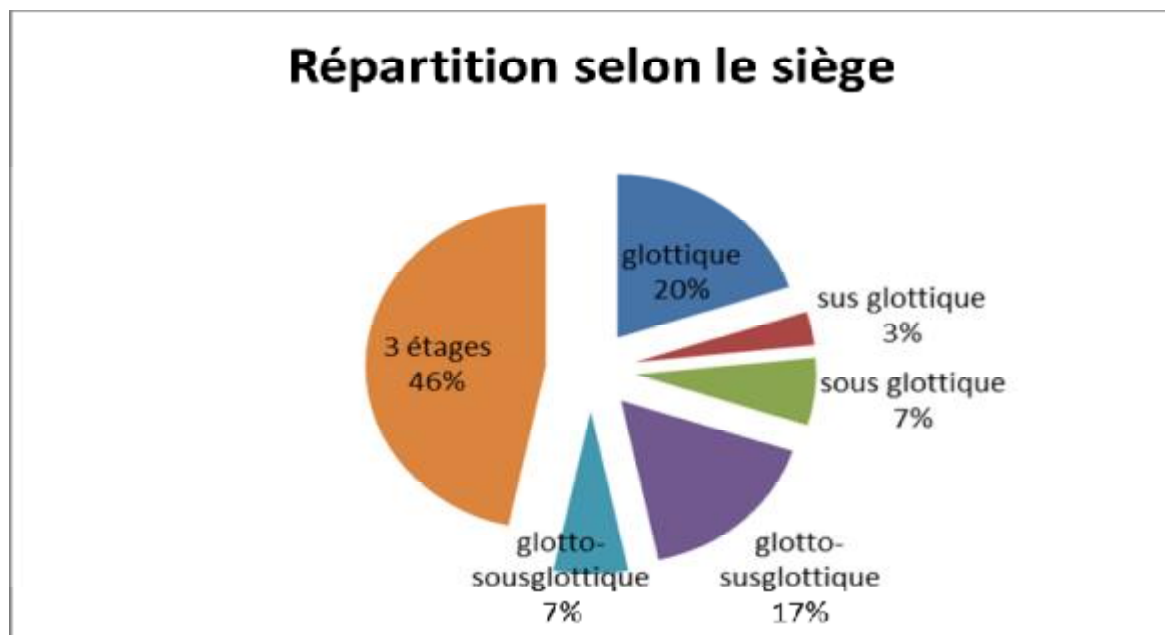


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclus toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

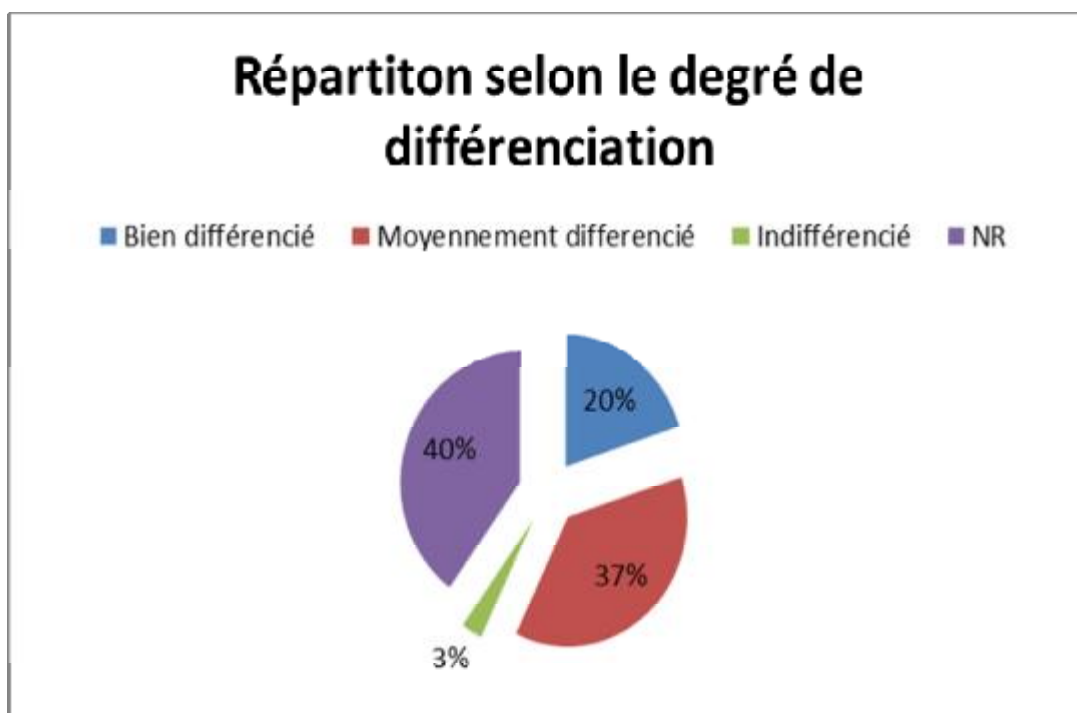


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

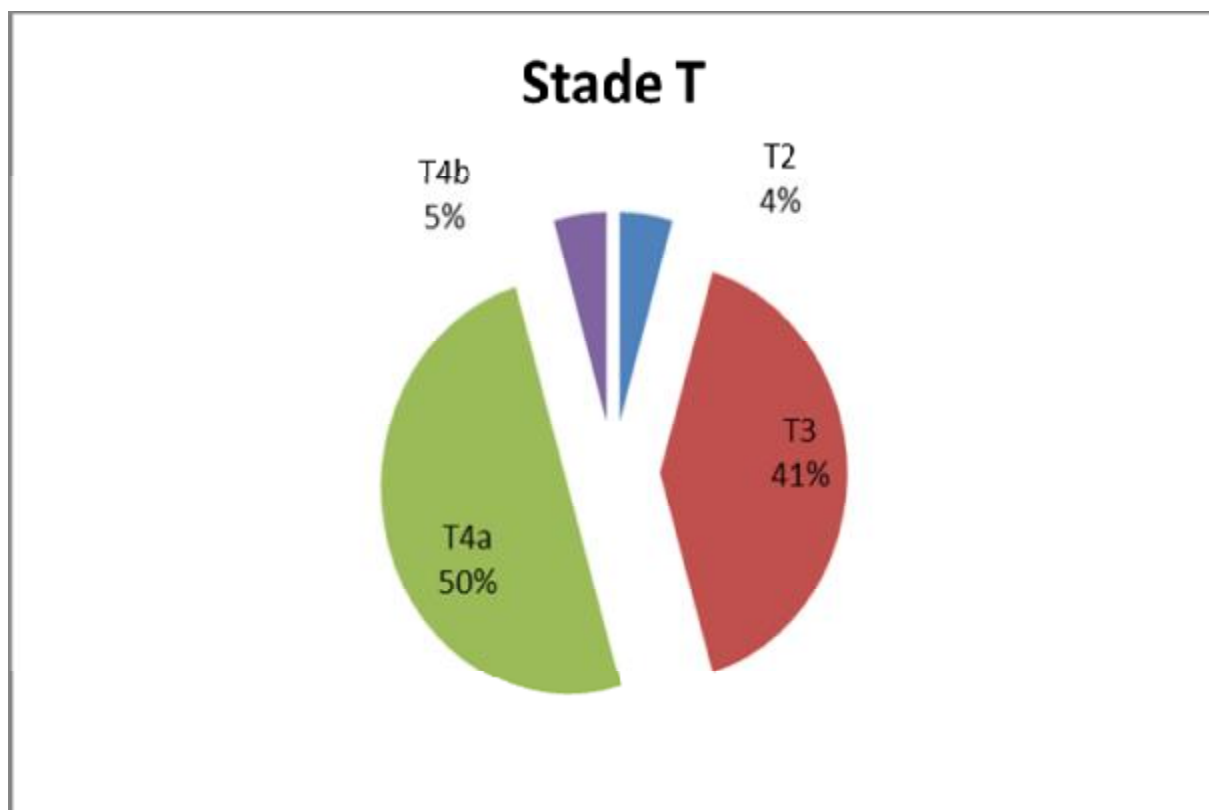


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

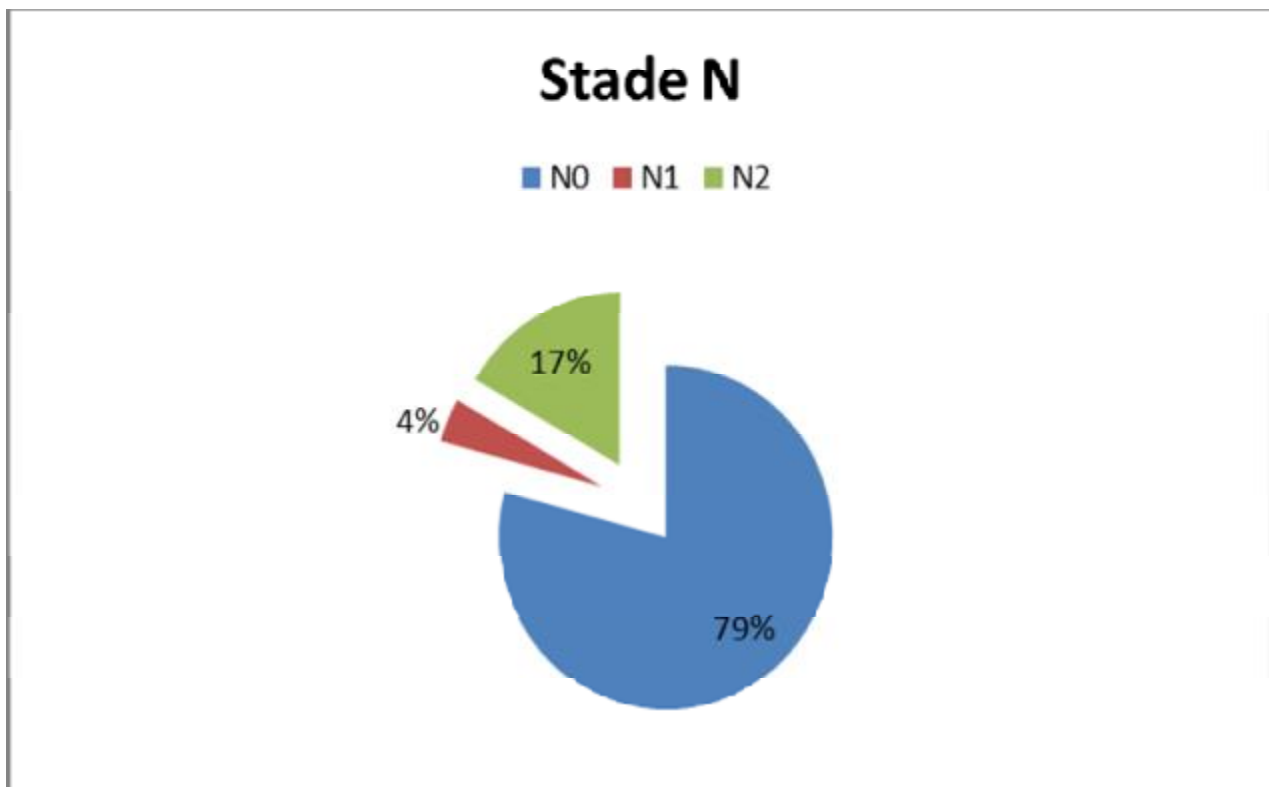


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

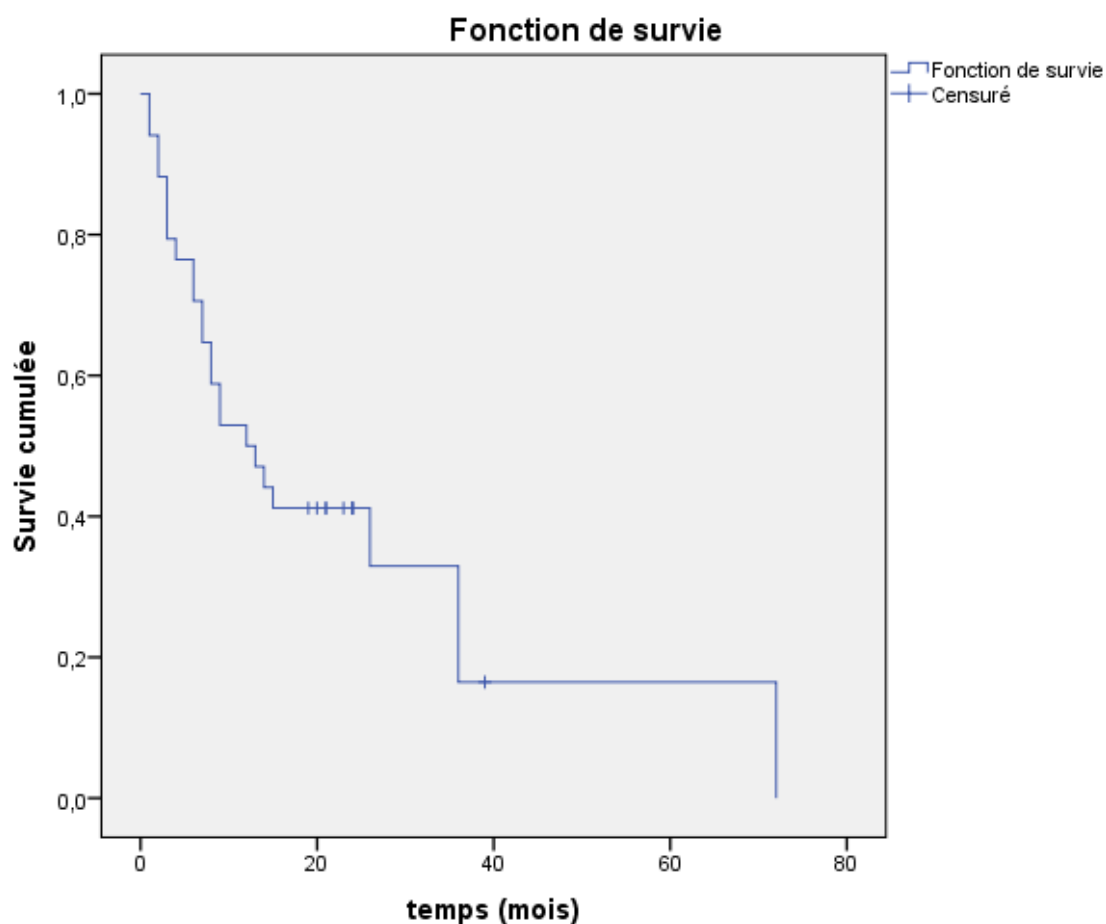


Figure 8 : Survie globale des patients

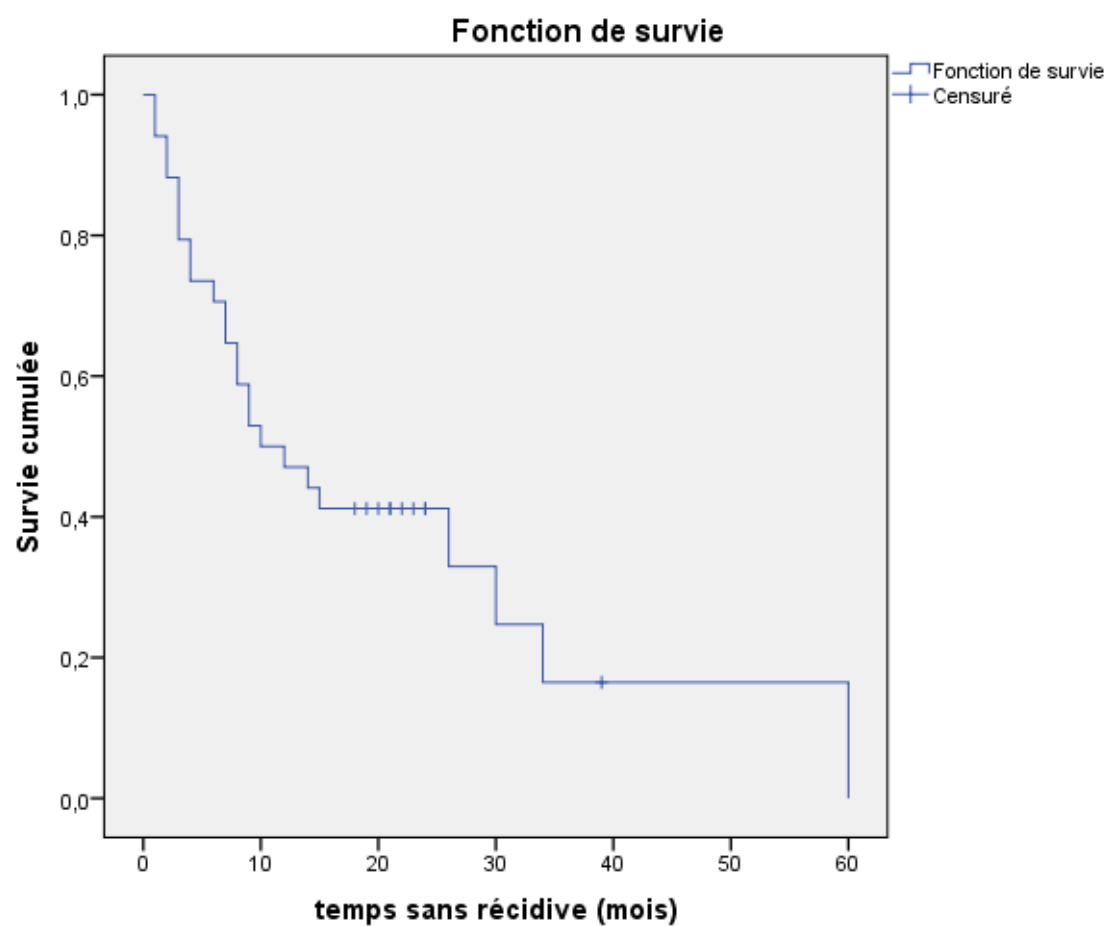


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapportée chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récurrence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récidence

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

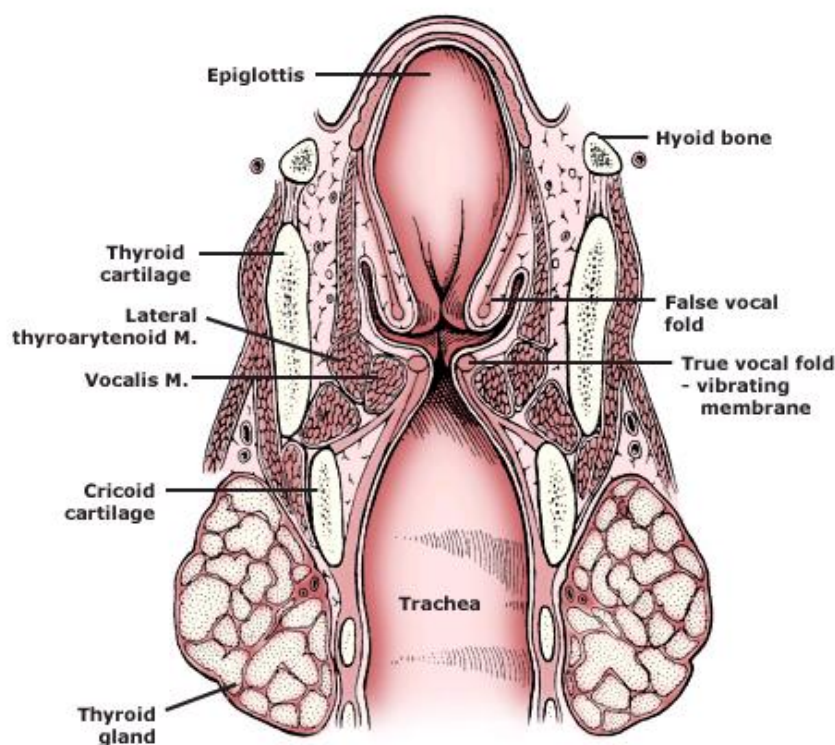
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

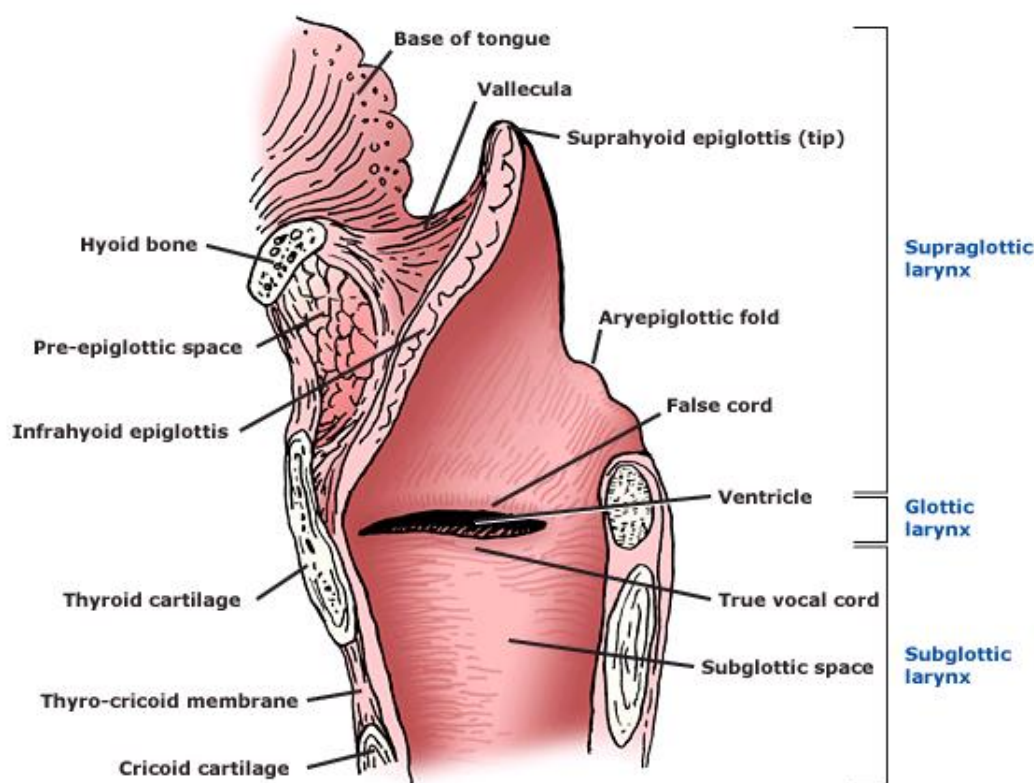
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryténoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glote après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%.[3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines.[3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres. Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autres virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glote, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséeux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

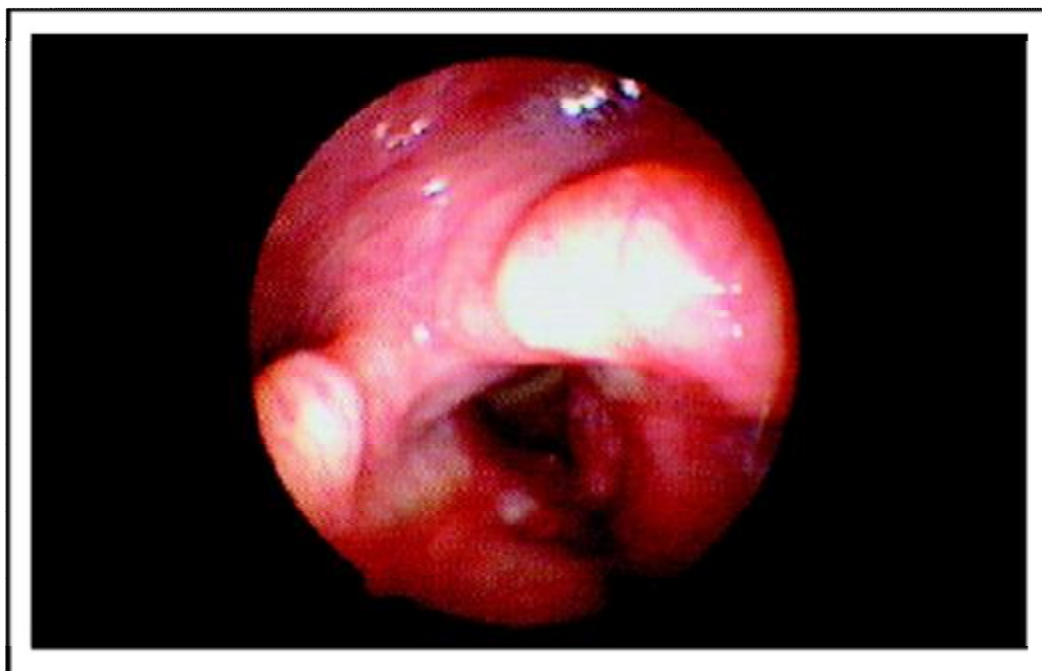


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaissement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

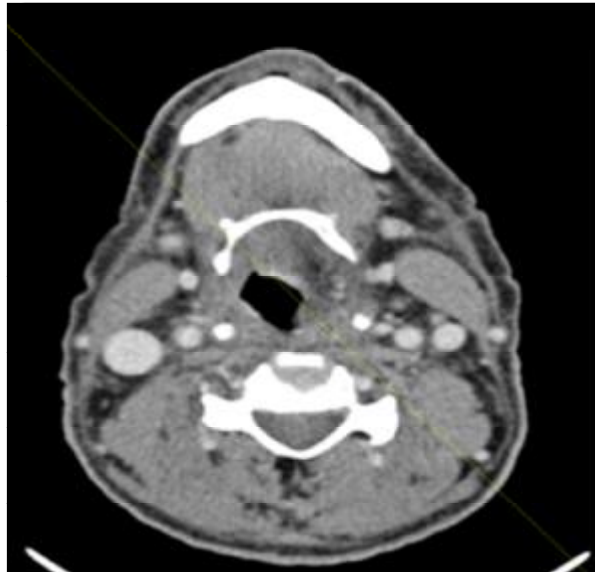


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaississement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10^{ème} jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

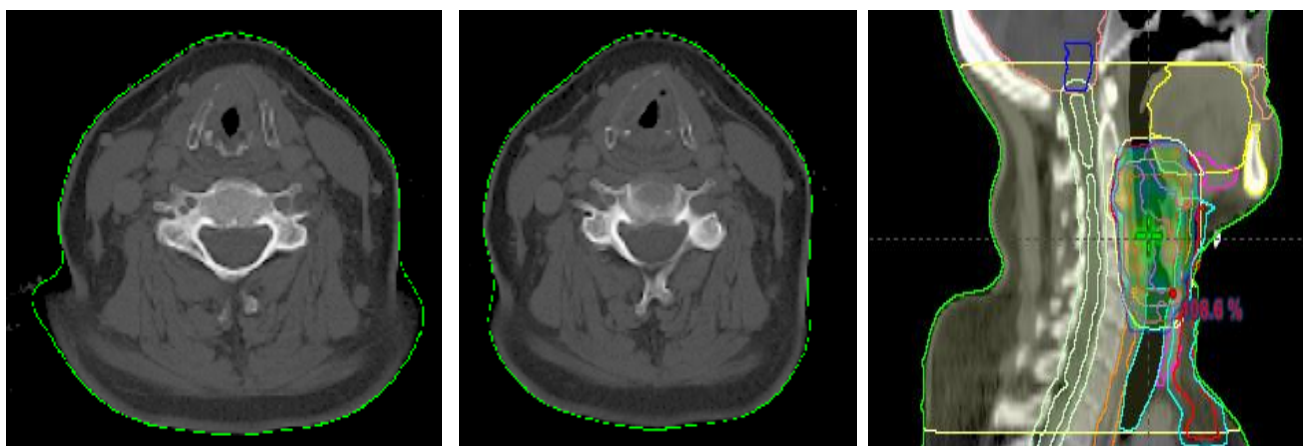


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandations du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

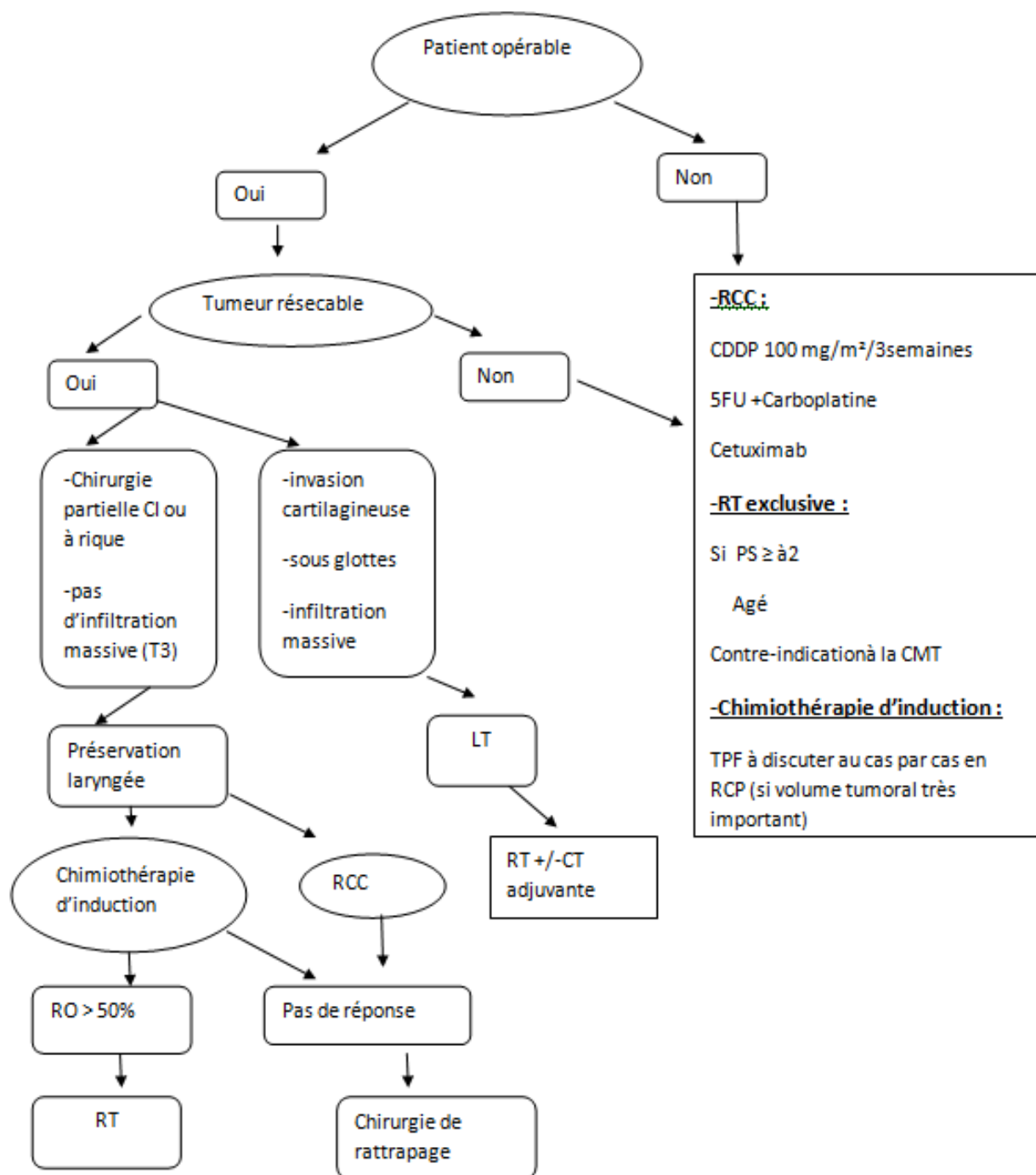


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique, la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطلق

سوط النخ نجره هؤاني أكثؤشك لالسط الشبوعا في الرألألرقبة لقع الم، يؤثر اقلع الب على
الرج لالذين تراوأحم لهم بين 45 و 70 سنة من العمؤ ويعد له تهاك الكحول التبغ المأل الخطر
الرئبي.

و شد ملتکد تذا 34 الة من سرت المزد نجل مقة قد ممق دلي التي جمعه ا في مصالحة كلوجيا ا في
الهد تشالفي امعي الحلقن ا ناني في فيلن بيند اير 2014 ديد مير 2016.

كان متوسط وقت العلاج 8 أشهر و 58% تشخيص قبل قطب بعد 6 أشهر بعد ظهور الأعراض وقده من على أعراض المرض خلال نطقه. تبرأ النوع النسيجي carcinome épidermoïde الوحيد الذي وجد.

في التشخيص، تم تصنيف 55% من الأورام على أنها المرحلة الرابعة.

أجريت الجراحة في 14% من لدات. تم إجراء العلاج لإشعاعي في 63% من لدات: العلاج الكيماوي أو الراديوي في 19 مريضاً وحصري في 3 مريضاً. وأجري العلاج مدياً في 24 مريضاً، وذلك لد لدا في الضلع مدياً (العلاج مدياً أو تأهيلي) أو لدم مع مع العلاج لإشعاعي.

من مجموع المرضى أبعث أنما تالسطق ماء على فيجدي أعقوما 18 شهر.

سوط المنحدر قيمته 1 إلى 2٪ الطول انما التي يتسم خيصة الحصى لم اقلع الم. ولا تنزل معظم الدالات مشددة في وقتنا آخر فيد اقلع تمد علاج شكك في قد ممه دايلا لدا على نظرا لث ف اظ على الدنجر قوتنطوي السيطر ة على هذا السوط ان، الذي يرتبط بطول ثقب لست هلاك الكحول التبغ، إعطى اامة دمنلا شقية فيملا مل معلوم والتا تثقف الصحيحشأ أن مالطي القخطر ة.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICTION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	IP	Téléphone	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade (TUMOR)	ADADOM	expériences (papier/décor)	conjugé (deux)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCDS RÉSULTAT CERVICAL	ATCDS CERVICAL	ex-malade (L) dans le présent opus et la période	SYMPTÔME	SYMPTÔME
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AL	AM
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUVAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/BOULE J)	ES CERVICAL Z	AGE	AGE	AUTRES DOULEURS de rebat	TPE DE TPE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	AD	AP	AR	AS	AT	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH
1	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

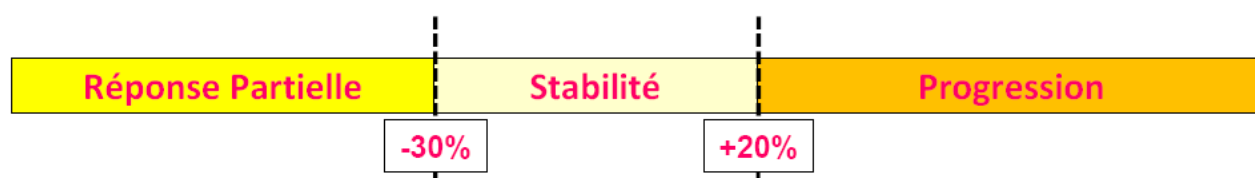
A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CLIN EN ROUSSE/TE/GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000

1- Lésion cible mesurable:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



2- Lésion non mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph node involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ. Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson , Official topic from Up to Date , laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx. Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the head and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

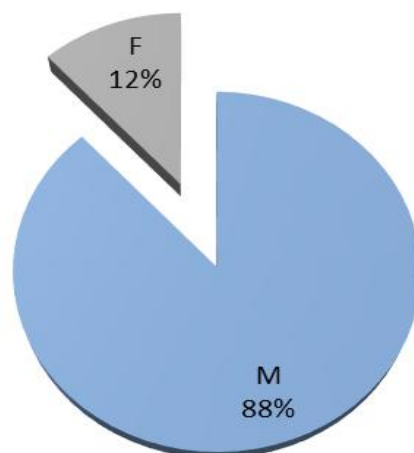


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

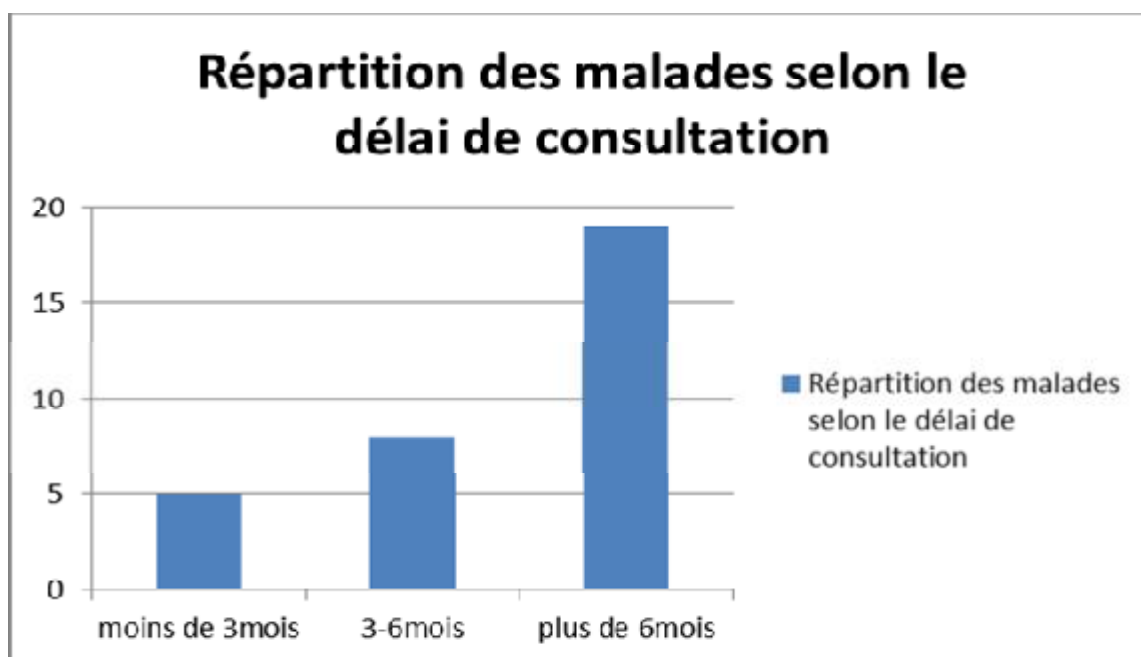


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4 -Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

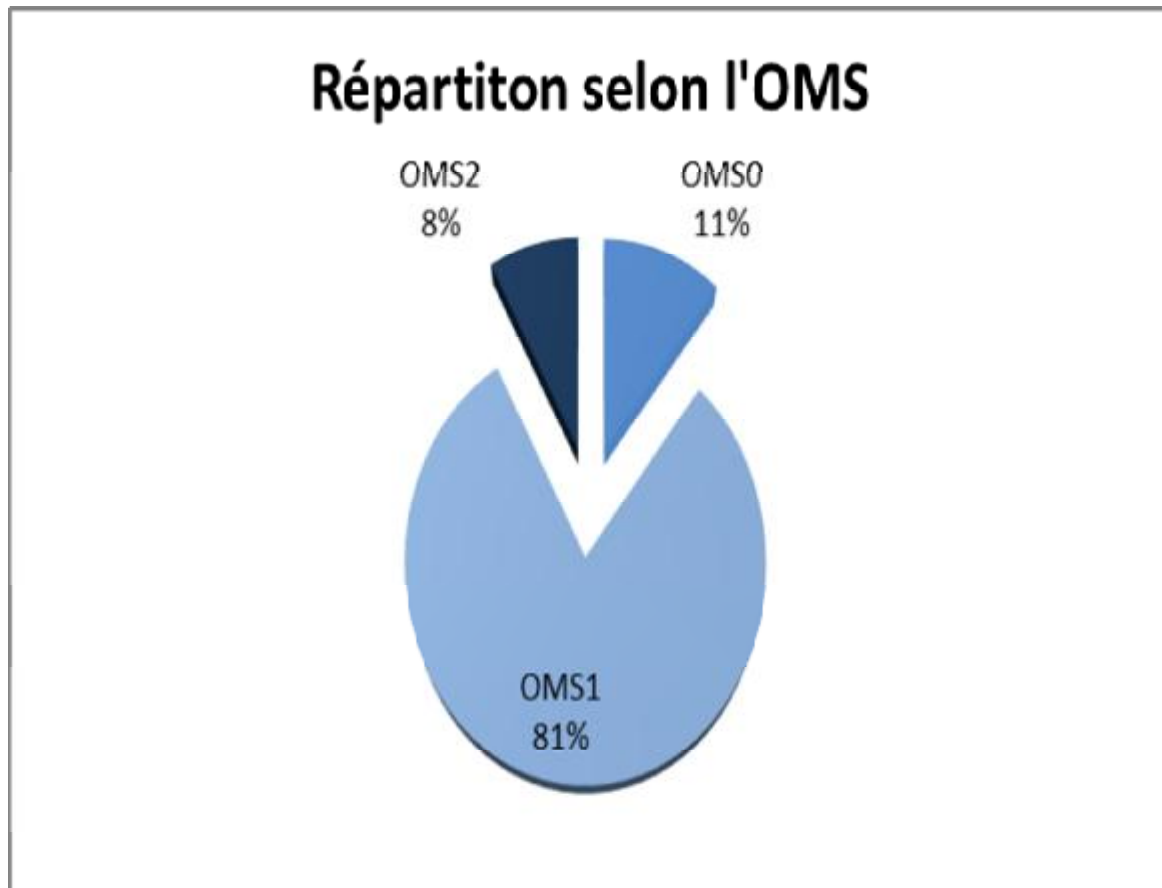


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

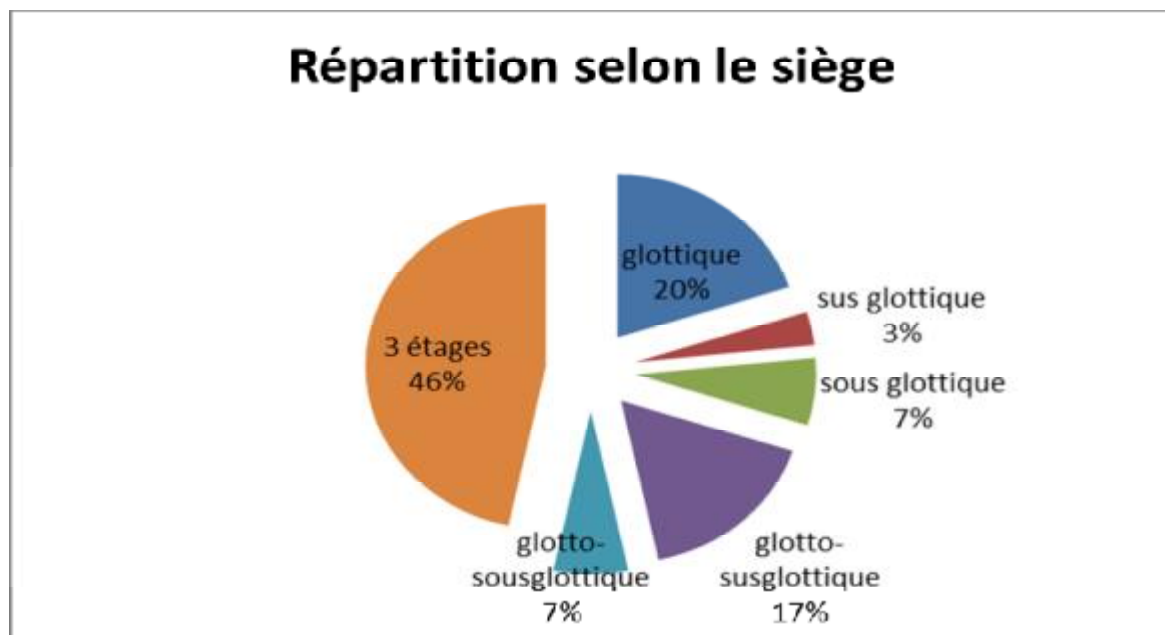


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclu toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

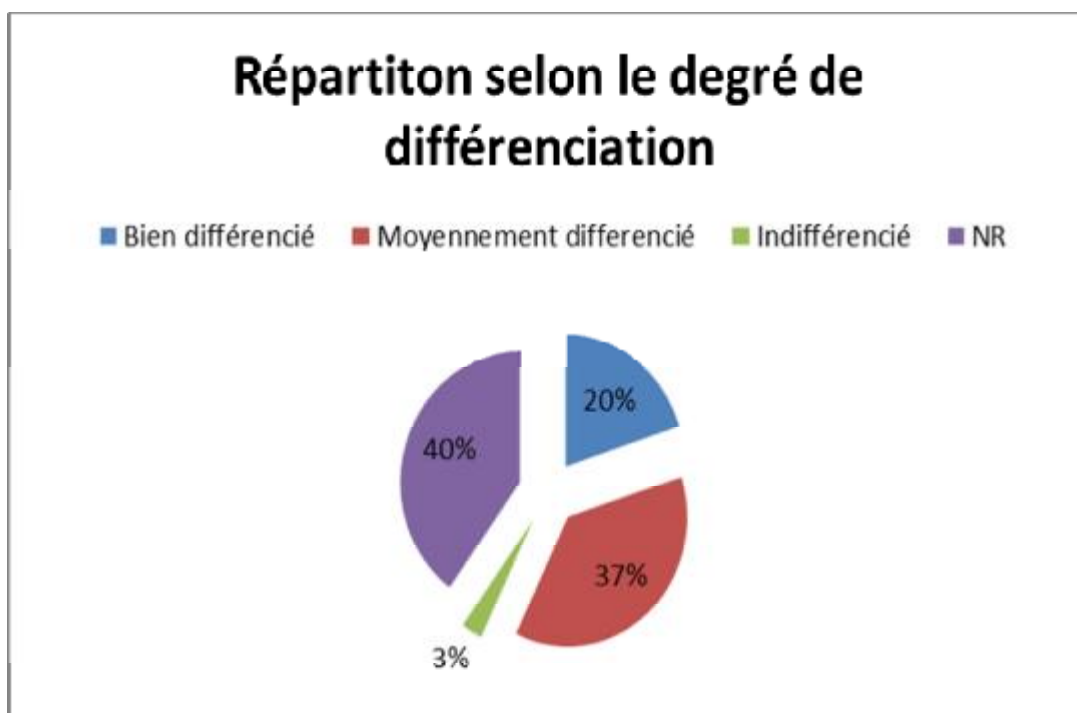


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

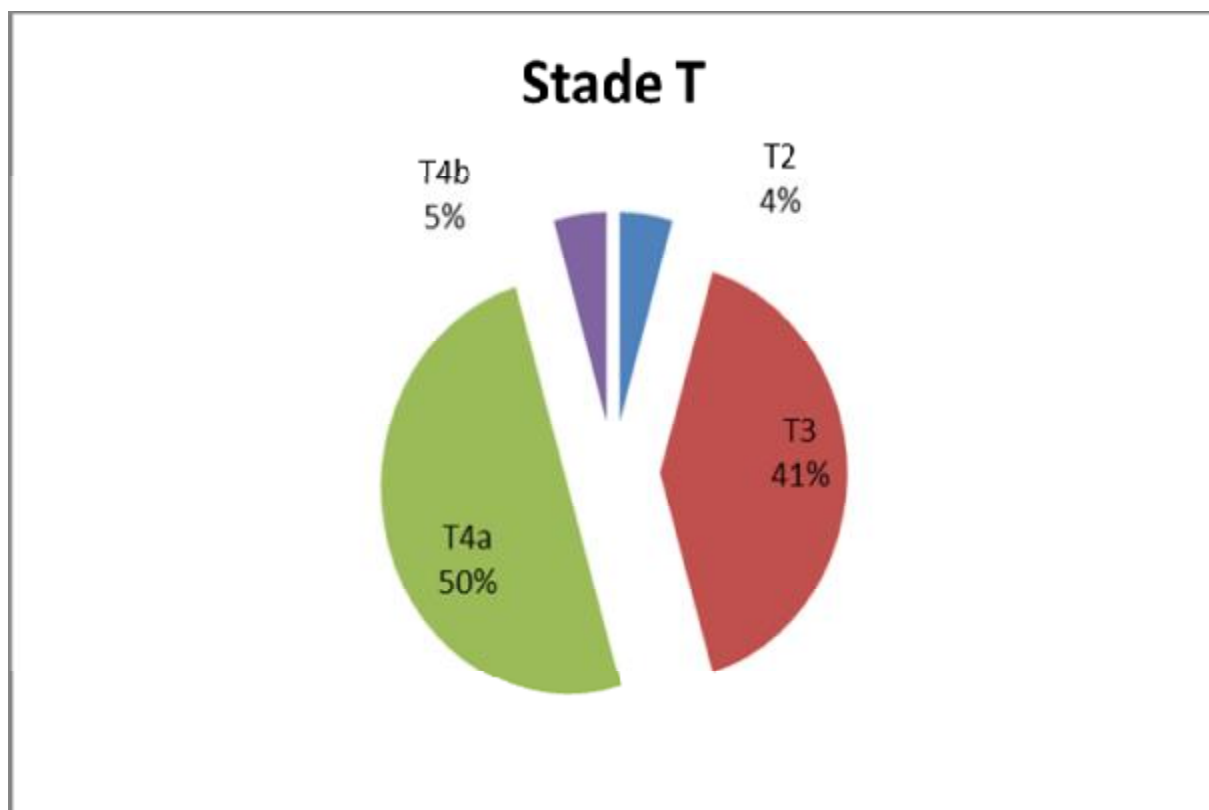


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

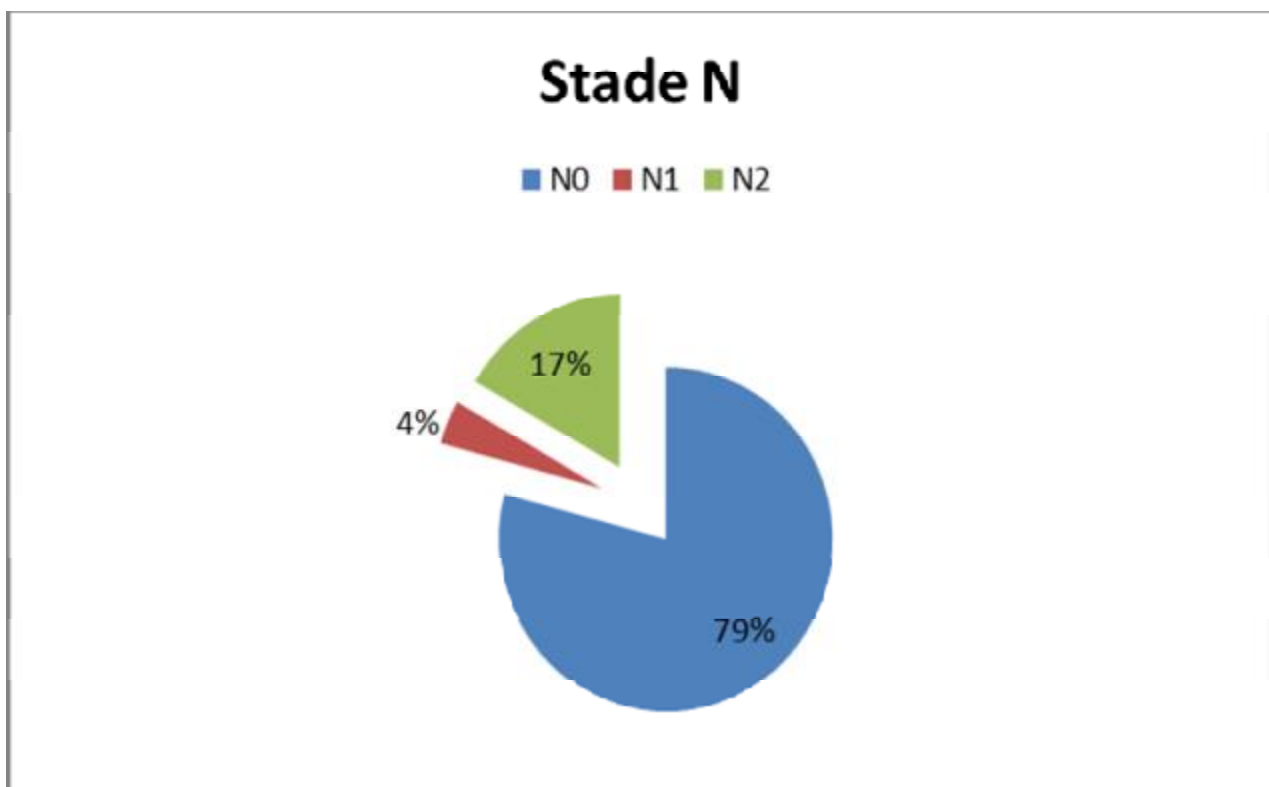


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

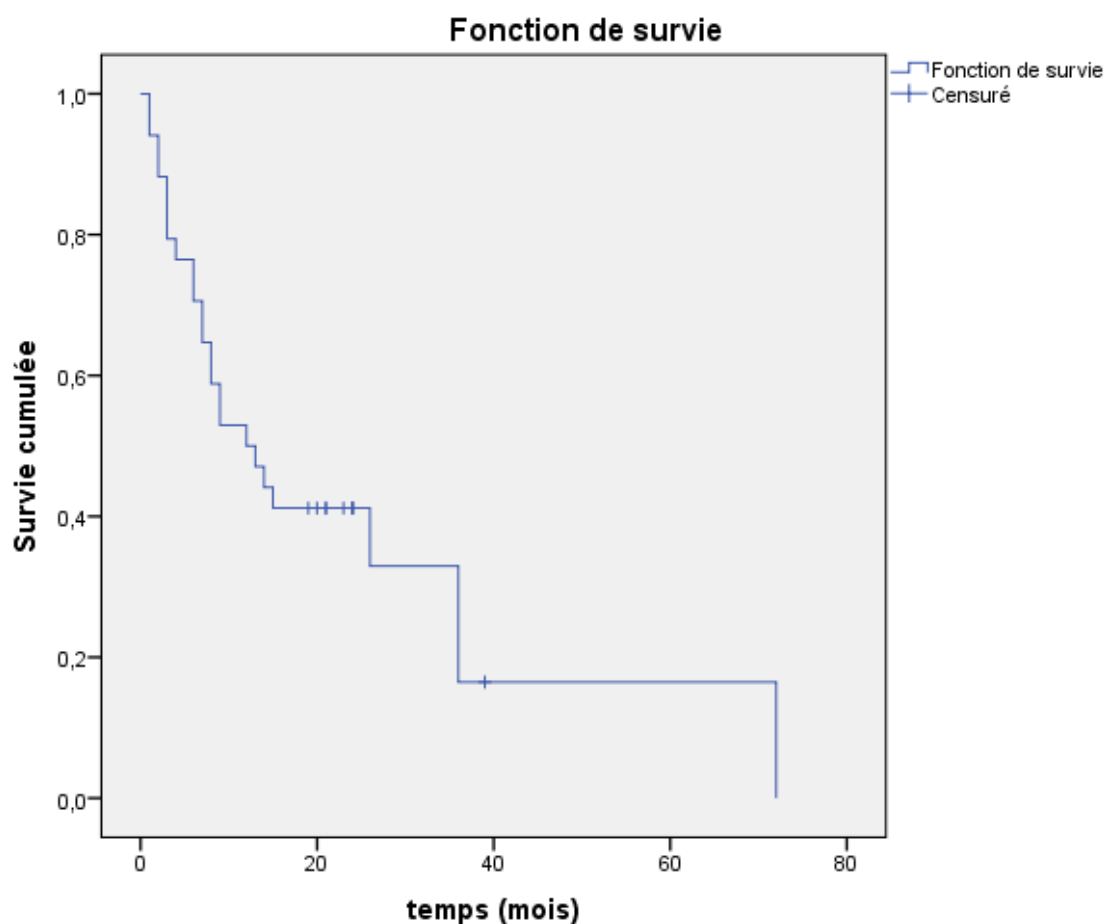


Figure 8 : Survie globale des patients

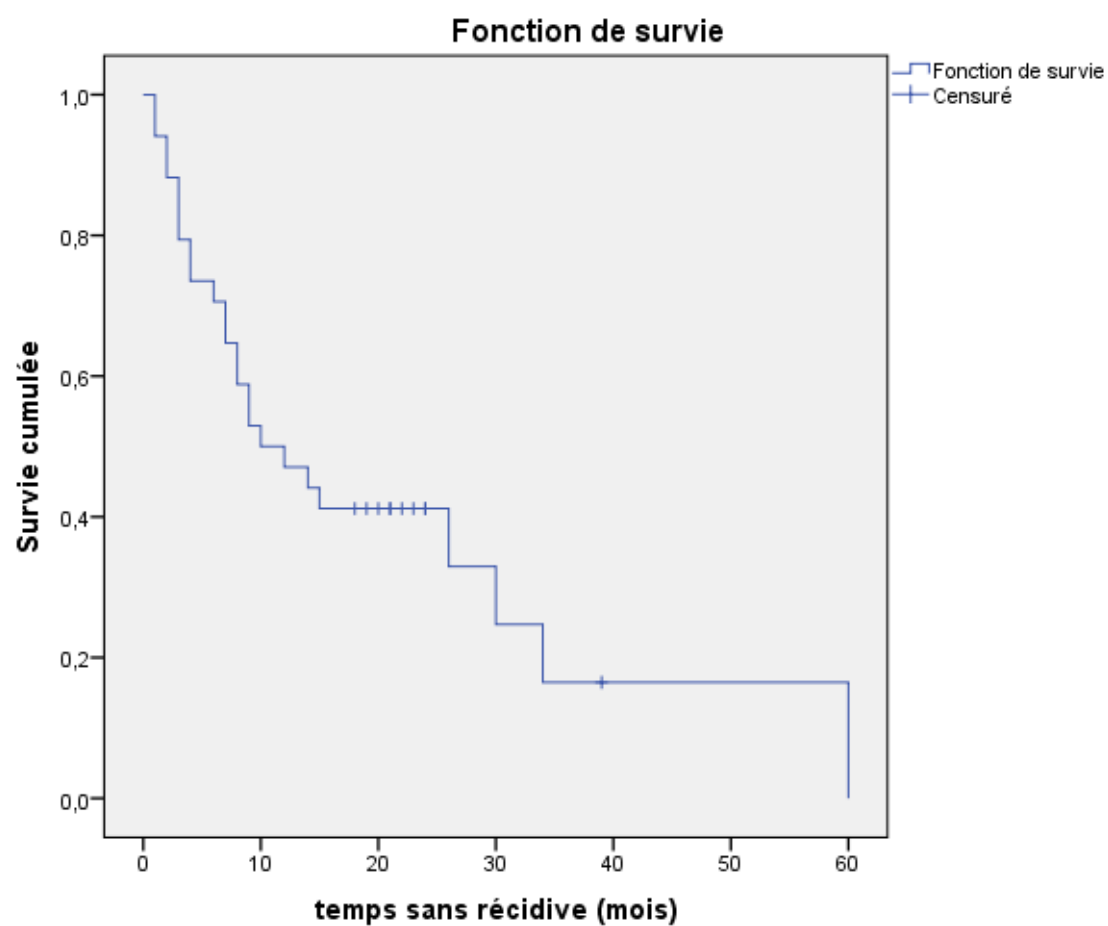


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapporté chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récidence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récive

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

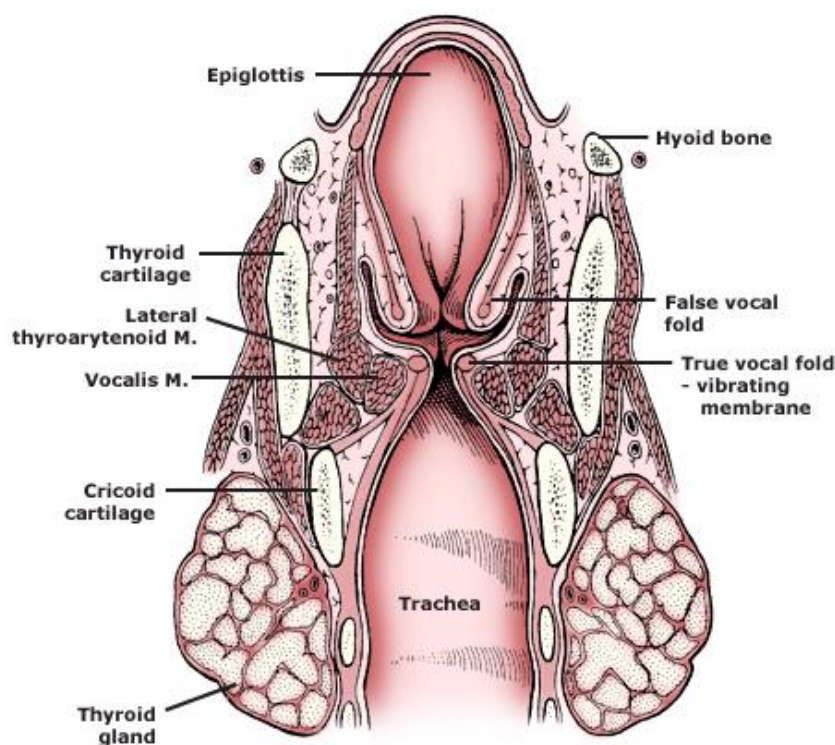
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

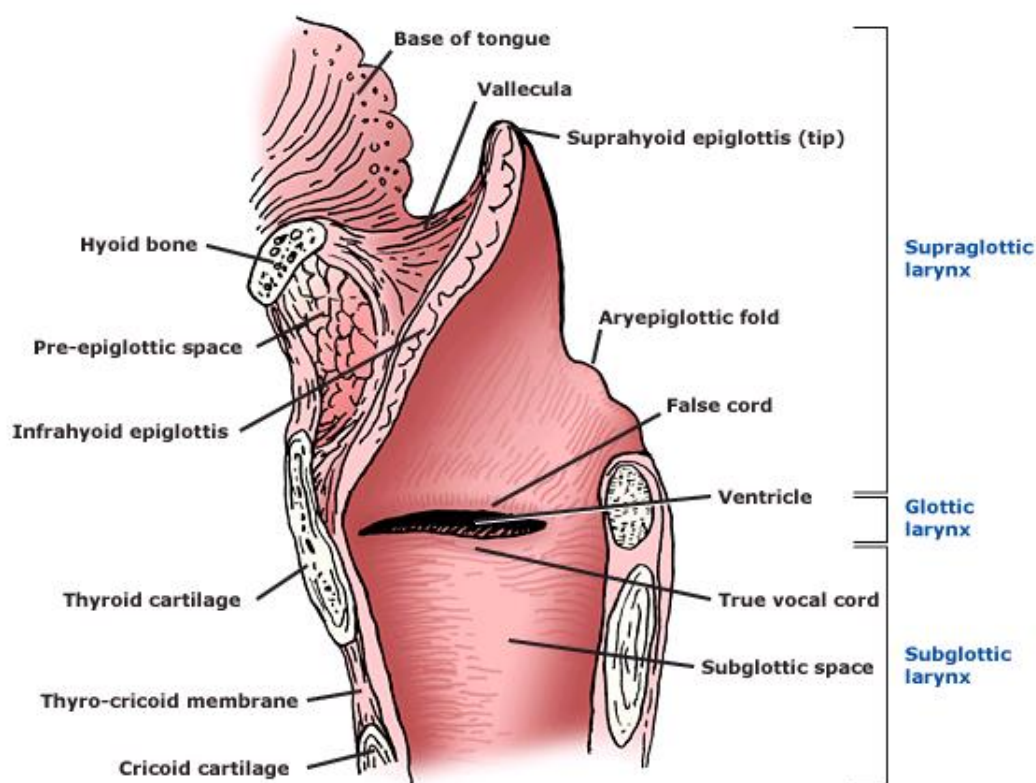
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryénoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glote après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%.[3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines.[3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres. Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autres virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glote, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséeux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

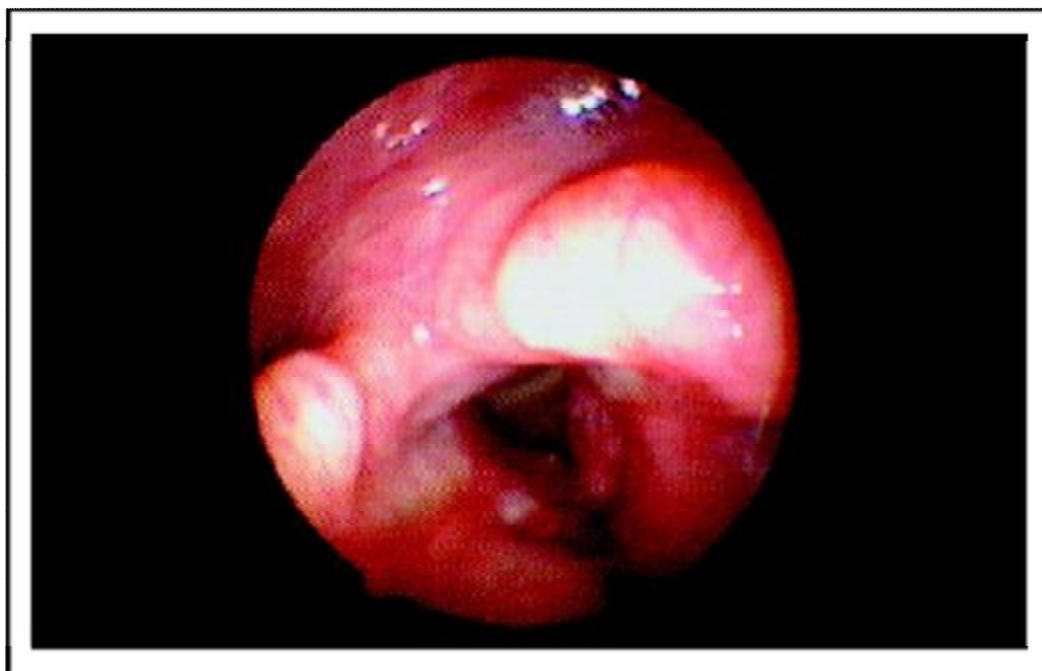


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaissement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

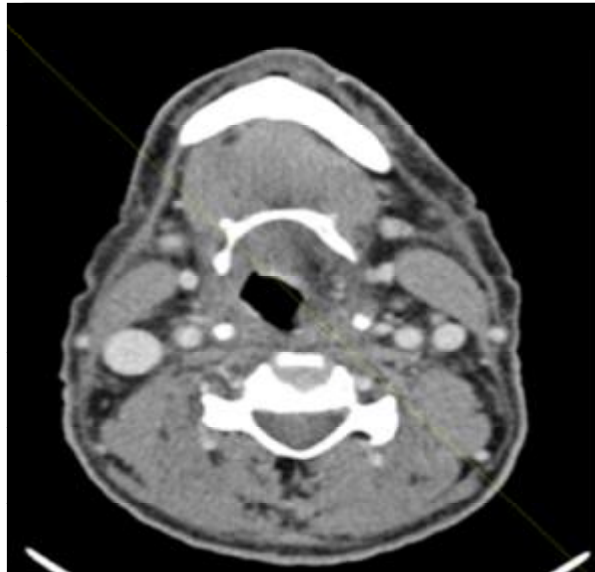


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaissement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10^{ème} jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

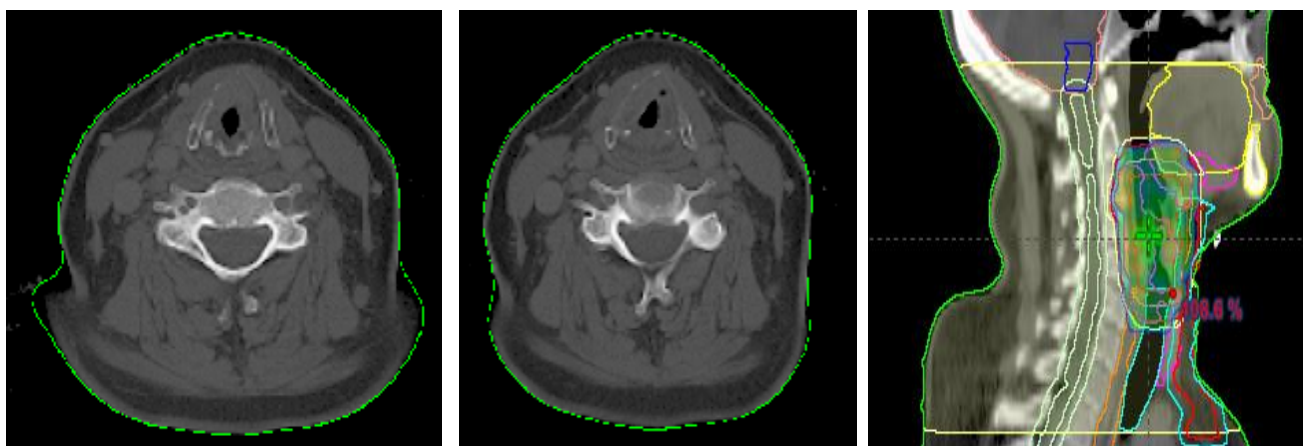


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandations du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

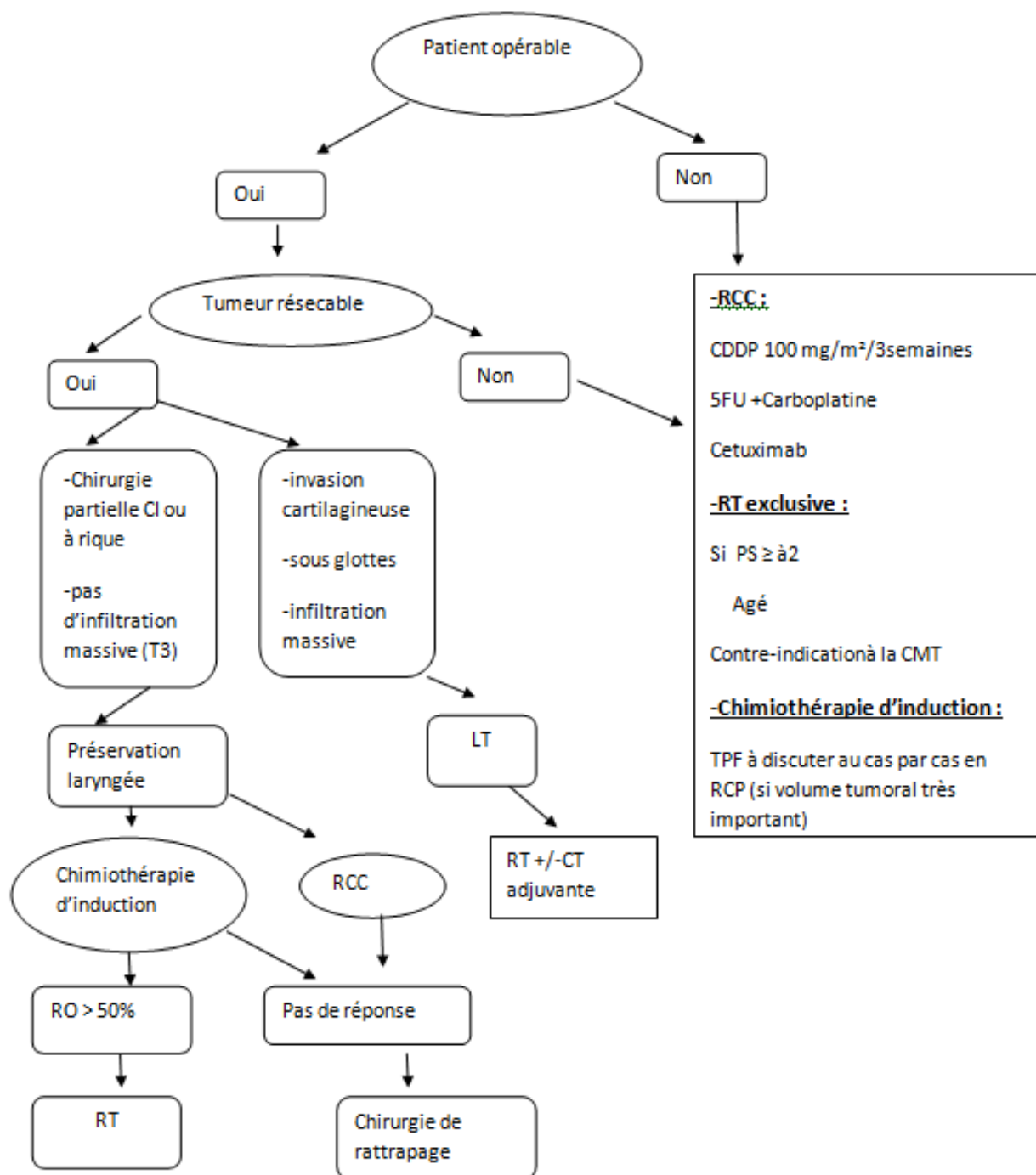


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique ,la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطلق

سوط النجدر ههؤا نيا كنؤاشك لالسط اشيوعا في الرئالرقبة لقع الم، يؤثر اقليع الب على
الرج لالذين تراو احم لرم بين 45 و 70 سدة من العمريو يعد لدها كالكول التبغ امل الخطر
الرئبي.

و شد ملتکد تذا 34 الة من سرت المزد نجل مقة قد ممق دلي التي جمعه ا في مصلحة كلوجيا في
الهد تشالفي امعي الحلقن انا في فل بسين اير 2014 ديد مير 2016.

كان متوسط وقت الانتظار 8 أشهر و 58% تشخيص قبل قطب بعد 6 أشهر بعد ظهور الأعراض وقده من على أعراض المرض خلال نطقه. تبرأ النوع النسيجي carcinome épidermoïde الوحيد الذي وجد.

في التشخيص، تم تصنيف 55% من الأورام على أنها المرحلة الرابعة.

أجريت الجراحة في 14% من لدات. تم إجراء العلاج لإشعاعي في 63% من لدات: العلاج الكيماوي أو الراديوي في 19 مريضاً وحصري في 3 مريضاً. وأجري العلاج مدياً في 24 مريضاً، وذلك لمدى لدات في الصلغ مدياً (العلاج مدياً إلى تأهيلي) أو لجمع مع العلاج لإشعاعي.

من مجموع المرضى أبعثت أنما تالسطق ماء على فيجدي أعقوما 18 مريضاً.

سوط المنحدر قيمته 1 إلى 2٪ الطول انما التي يتسم خيصة الحصى لم اقلع الم. ولا تنزل معظم الدالات مشددة في وقتنا آخر فيد اقلع تمدد علاج شكك في قد ممه دايلا لدا على نظرا لث ف اظ على الدنجر قوتنطوي السيطر ة على هذا السوط ان، الذي يرتبط بطول ثقب لدا تهاك الكحول تدبغ، إعطى امة دملثقية فيملا على معلوم والتدث ثقف الصحي بدأ أن مالطي القخطر ة.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICATION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	IP	Téléphone	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade (TUMOR)	ADADOM	expatients (pays/départ)	compte (dép)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCD RÉSULTAT CERVICAL	ATCD CERVICAL	consentement avant la prise en charge	STADIUM	STADIUM
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUFAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/NERF) I	ES CERVICAL II	AGE	AGE	AUTRES DOULEURS de rachis	TPE DE TPE	RTE	sauf la d'avaloir	TRUSCOPE INTRA	TRUSCOPE ORAL	DOSE	ADJECTIFS DES CORDES VOCALES	1e	PENETRE	GANGLION
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	AD	AP	AR	AS	AT	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH
1	MEDICATION	TRUSCOPE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE	DOSE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

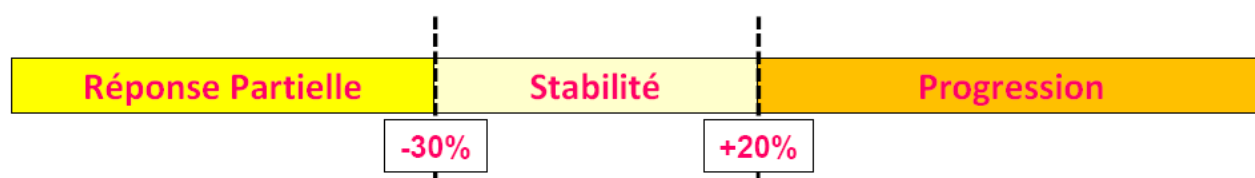
A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	effraction capotale	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire	effraction maxillaire
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CLIN EN ROUSSE/TE/GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXIQUE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000

1- Lésion cible mesurable:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



2- Lésion non mesurable :

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph mode involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ.Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson ,Official topic from Up to Date ,laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D.Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics,treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx.Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the hand and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001

PLAN

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODES	8
1-Description de l'étude	9
2-Objectifs du travail	9
3-Les critères d'inclusion	9
4-Les critères d'exclusion	10
5- Recueil des données :.....	10
6-Définitions des variables	10
7-Analyse statistique	12
RÉSULTATS & ANALYSE	13
1-Profil épidémiologique	14
1.1-Fréquence	14
1.2-L'âge	14
1.3-Sexe	14
1.4-Facteurs de risques	15
2-Données cliniques et paracliniques.....	15
2.1-Délai de consultation	15
2.2-Motif de consultation	16
2.3-Comorbidités	16
2.4-Classification OMS	17
2.5-Classification tumorale	18
2.6-Bilan d'extension locorégional	18
2.7-Bilan d'extension à distance.....	19
3-Données histologiques	19
4-Stades.....	20

a. Stade T	20
b. Stade N.....	20
c. Stade UICC.....	21
5-Prise en charge thérapeutique	22
5.1-RCP	22
5.2-Chirurgie	22
5.3- Radiothérapie	22
5.4-Chimiothérapie	22
5.5-Réponse au traitement.....	23
6-Survie	24
7-Toxicité	26
8-Facteurs pronostiques.....	27
DISCUSSION.....	30
A-Rappels	31
I- Rappel anatomique	31
II-Rappel physiologique	35
III-Histoire naturelle du cancer laryngé.....	36
IV-Rappel histologique	39
B-Discussion des résultats et revue de la littérature	40
I-Données épidémiologiques	40
1-Incidence	40
2-L'âge	40
3-Le sexe	40
4-Facteurs de risque	41
II-Données cliniques.....	44
1-Délai de consultation	44

2-Motif de consultation	44
III-Bilan d'extension.....	46
1-Bilan d'extension clinique et endoscopique.....	46
2-Bilan d'extension radiologique	49
IV-Stadification.....	52
V-Traitement et revue de littérature	53
1-Buts	53
2-Moyens	54
3-Indications thérapeutiques	61
VII-Complications	64
1-Chirurgicales.....	64
2-Complications de la radiothérapie	64
3-Complications de la chimiothérapie	65
VIII-Pronostic et surveillance.....	66
1. Surveillance :.....	66
2. Pronostic	66
2.1. Facteurs pronostics	66
2.2. Survie	68
CONCLUSION	69
RÉSUMÉS	71
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	88

ABREVIATIONS :

5-FU	: 5 fluoro-uracile
CDDP	: Cisplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
LT	: Laryngectomie totale
MACH-NC	: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer
PD	: Maladie progressive
RC	: Réponse complète
RCC	: Radichiomiothérapie
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RO	: Réponse Objective
RP	: Réponse partielle
RT	: Radiothérapie
SD	: Maladie stable
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
UICC	: Union internationale conte le cancer

INTRODUCTION

Le cancer du larynx représente l'un des cancers de la tête et du cou les plus fréquents, représentant environ 20% de tous les cas. La grande majorité des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Une partie importante des patients présentent une maladie localement avancée. En raison des différents rôles physiologiques du larynx, les lésions laryngées localement avancées sont associées à une morbidité et une mortalité significatives pour le patient et à des coûts financiers accrus pour la société.

La prise en charge du cancer avancé du larynx est complexe et la stratégie idéale reste à définir. Le traitement a jusqu'à présent inclus la laryngectomie totale(LT) associée à un curage ganglionnaire, une radiothérapie (RT) seule, ou combinée à une chimiothérapie. La chirurgie (LT) a été largement considérée comme l'option de gestion standard depuis de nombreuses années. Cependant, une évolution vers des stratégies de conservation laryngée, avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante, est considérée actuellement le standard thérapeutique.

Cette étude vise à évaluer l'expérience de l'hôpital d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II dans la prise en charge des cancers du larynx localement avancés et ainsi décrire les stratégies de prise en charge , évaluer les résultats thérapeutiques des différentes modalités de traitement et enfin étudier les facteurs pronostiques qui influencent la survie sans récidence (SSR) et la survie globale (SG) des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

MATERIEL

ET METHODES

1. Description de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique d'une série de 34 malades, traités et suivis à l'hôpital d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, pour cancer du larynx localement avancé ; entre Janvier2014 et décembre 2016.

Les informations sont recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque malade.

L'analyse a porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients inclus.

2. Objectifs de l'étude :

- Décrire les stratégies de prise en charge des cancers du larynx localement avancés à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
- Evaluer les résultats thérapeutiques de différentes modalités de traitement.
- Etudier les facteurs pronostiques qui influencent la SSR et la SG des patients atteints de cancers du larynx localement avancés.

3. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans, présentant un carcinome épidermoïde du larynx localement avancé ; soit un stade III et IVa,b selon UICC 2009 (annexe 1), ayant une preuve histologique de leur cancer et dont la prise en charge thérapeutique a été assurée à l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II Fès durant la période s'étalant de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016.

4. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude ; tout patient présentant des formes d'emblée métastatiques (stade IVc) ou précoces (stades I ou II) ; selon la classification UICC 2009 (annexe1). Sont aussi exclus, les cancers non épidermoïdes, les patients jeunes < 18 ans, ainsi que les patients traités en dehors du CHU Hassan II Fès.

5. Recueil des données :

A partir d'une fiche d'exploitation (annexe 2) établit pour chaque patient, une base de données Excel (annexe 3) a été constituée comportant : Les données démographiques et cliniques : à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les données cliniques, les données histologiques, les données des examens complémentaires, le stade de la maladie selon la classification TNM 2009, le site et le nombre des métastases, les données des examens biologiques, les traitements reçus (la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie), l'efficacité des traitements, la toxicité, et le suivi. L'ensemble de ces informations sont recueillies à partir du dossier médical électronique sur le réseau hospitalier Hosixnet et/ou du dossier papier de chaque malade.

6. Définitions des variables étudiées :

a. La réponse au traitement :

La réponse au traitement est évaluée selon les critères RECIST 2000 (annexe 4). Il s'agit d'une mesure unidimensionnelle. L'évaluation du taux de réponse est basée sur la comparaison de l'examen morphologique prétraitement (baseline) et l'examen de suivi.

L'évaluation comporte quatre éléments :

- La réponse des lésions cibles : il s'agit de lésions mesurables $\geq 10\text{mm}$ en tomодensitométrie (TDM) choisie pour être suivie. Il est recommandé de définir 5 lésions cibles par patient et maximum 2 par organe. la réponse est exprimée par le pourcentage de modifications de la somme de leurs plus grands axes.

Quatre types de réponses : la réponse complète (RC) correspond à la disparition de toute les lésions cibles, la réponse partielle (RP) correspond à une diminution de plus de 30%, une maladie progressive (PD) est définie par une augmentation de plus de 20%, et une maladie stable (SD) lorsque l'évaluation ne correspond ni à une CR, ni à une PR, ni à une PD.

- La réponse, des lésions non cibles (non mesurable et mesurable non incluses dans les lésions cibles) est évaluée subjectivement par l'observateur.

Trois types de réponse : Une CR correspond à la disparition de toutes les lésions non cibles, une PD correspond à une progression non équivoque des lésions non cibles, et une SD définie par la persistance des lésions non cibles.

- L'apparition de nouvelles lésions définie une progression de la maladie
- La réponse globale est la combinaison des réponses précédentes

La réponse objective (RO) est définie par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).

Le taux de contrôle de la maladie est définie par la somme des RP+RC+SD.

b. Le suivi :

- a. La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.
- b. La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date du début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- c. La survie sans récurrence est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute, de la progression ou du décès.
- d. La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

7. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte deux volets :

7.1. Etude descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

7.2. Etude Analytique :

Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes, analyse de survie selon la courbe de Kaplan Meier élaborée par le logiciel SPSS , analyse univariée et multivariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale selon le logiciel SPSS.

RESULTATS

ET ANALYSE

1. Profil épidémiologique :

1.1- Fréquence du cancer du larynx :

Le cancer du larynx représente 1.3 % de l'ensemble des cancers colligés au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II durant la même période (janvier2014-décembre2016) et 19% des cancers tête et cou. Les stades localement avancées représentent 59% de l'ensemble des cancers du larynx. Ainsi 34 cas au total répondant aux critères d'inclusions fixées par l'étude ont été analysés dans la présente série.

Parmi ces 34 cas : 31 nouveaux cas et 3 rechutes locorégionales.

1.2- Age :

L'âge médian dans notre série est de 59 ans avec des extrêmes allant de 32 à 81 ans.

1.3- Sexe :

On note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 7.(Figure 1)

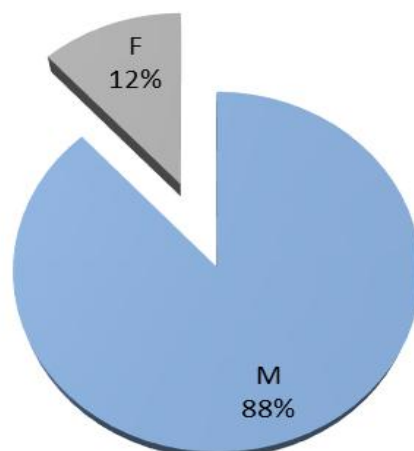


Figure 1 : Répartition par sexe

1.4- Facteurs de risque :

Le tabagisme a été rapporté par 28 malades (80%).La médiane en paquets années est de 22.4 avec des extrêmes de 6 à 46 paquets/année.

L'alcoolisme a été rapporté par 6 malades (17%).

2. Données cliniques et paracliniques :

2.1-Délai de consultation

Le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation, a pu être évalué chez les 34 patients. Le délai médian de consultation est d'environ 8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. Noter que 58% ont consulté après un délai de 6 mois par rapport au premier symptôme. (Figure 2)

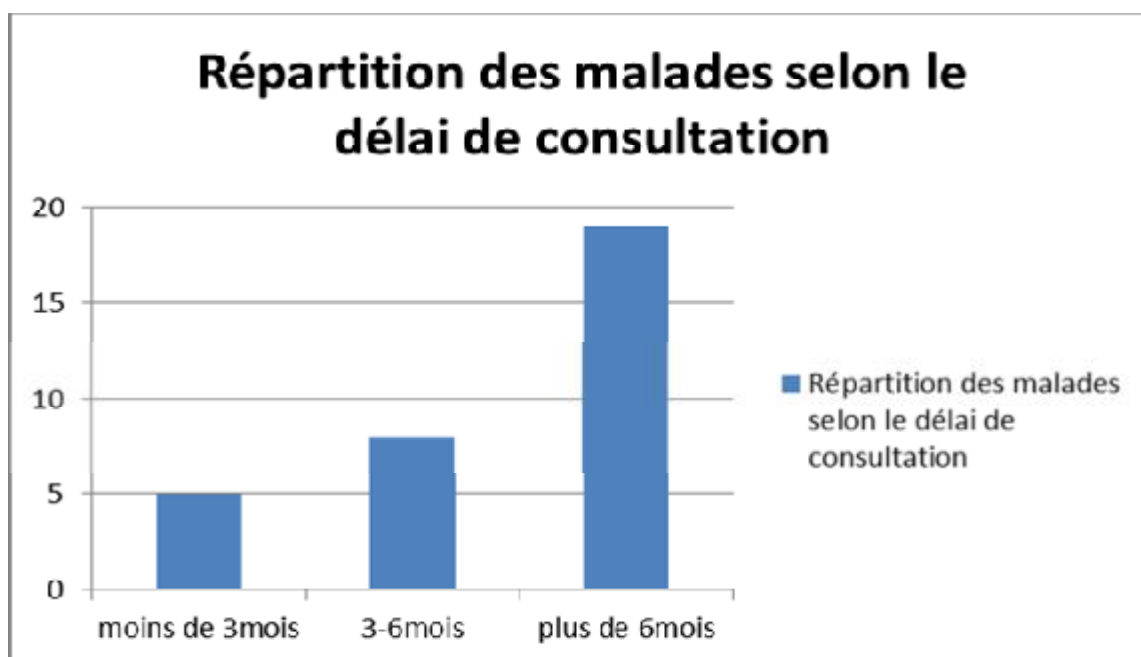


Figure 2: Délai de consultation

2.2-Motif de consultation

La dysphonie représente le principal symptôme, retrouvée dans 80% des cas, associée ou non aux autres symptômes qui sont :(Tableau1)

- La dyspnée (63%).
- La dysphagie (14%).
- Les adénopathies cervicales (14%).
- Autres signes (toux, saignement, douleurs, altération de l'état général (AEG)....)

Tableau 1 : Répartition des malades selon les signes fonctionnelles

Motif de consultation	%
Dysphonie	80
Dyspnée	63
Dysphagie	14
Toux	3
Saignement	3
Douleurs	9
Adénopathies	14
AEG	20

2.3-Comorbidités

Dans notre série 4 patients présentaient des antécédents médicaux soit 11% des cas dont 3 patients diabétiques type 2 et un seul patient hypertendu.

2.4-Classification OMS

Concernant l'état général de nos malades lors de la première consultation, 29 soit 81% de nos malades ont été classés OMS 1.(Figure 3)

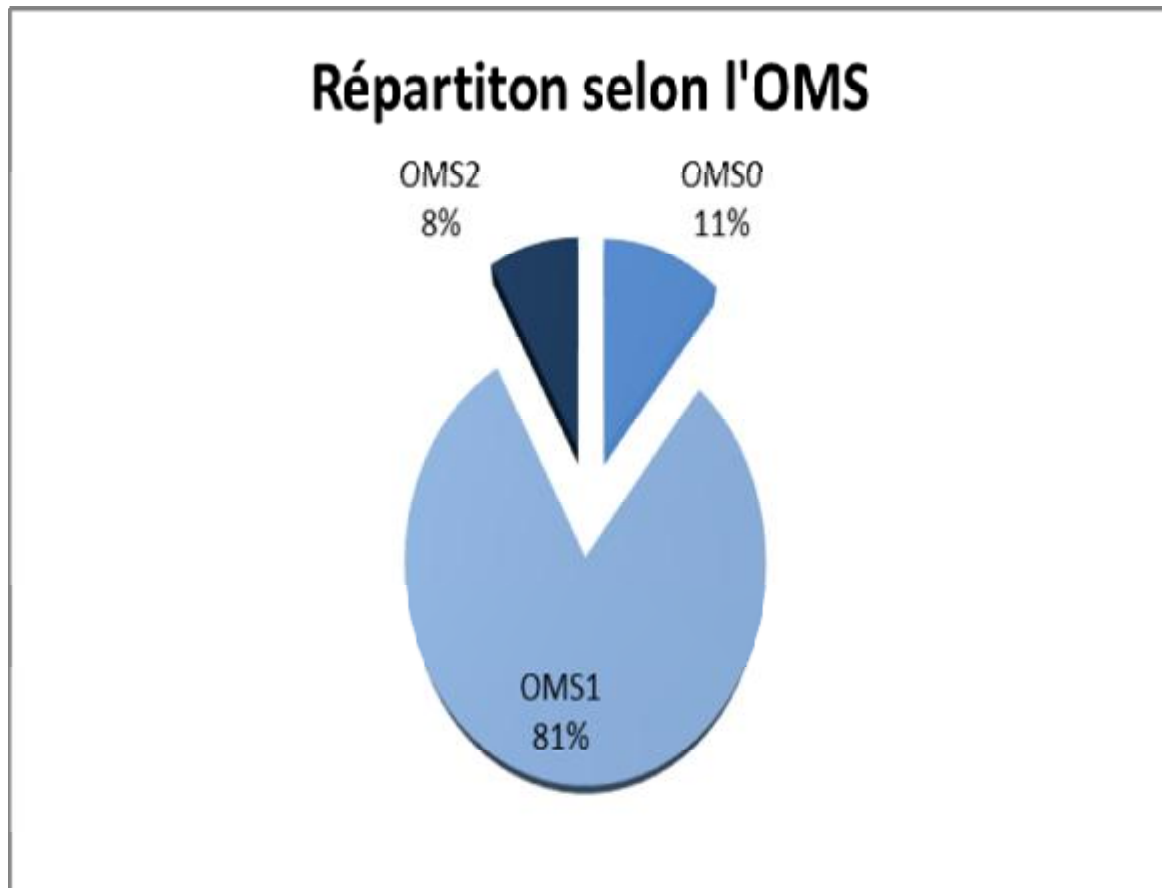


Figure 3 : Répartition selon l'OMS

2.5-Localisation tumorale

Dans notre études le siège de l'atteinte laryngée appréciée sur la laryngoscopie directe était réparti comme suivant : (Figure 4)

- Une atteinte des 3 étages dans 46% des cas.
- Une atteinte glottique dans 20% des cas.
- Une atteinte glotto-sous glottique dans 7% des cas.

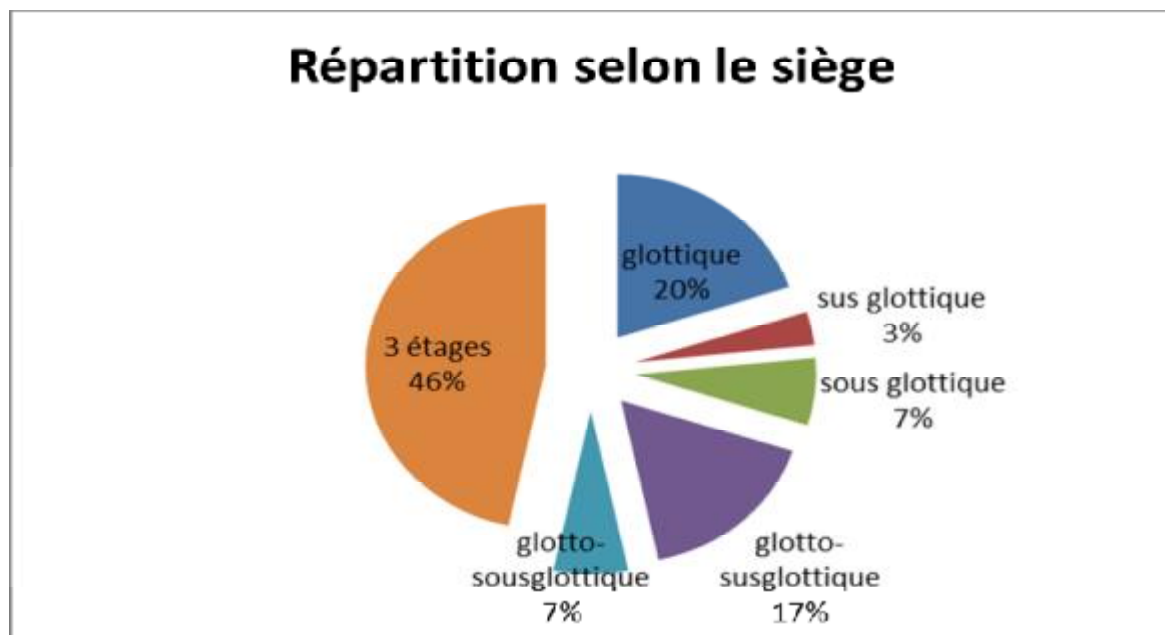


Figure 4 : Répartition selon le sexe

2.6- Bilan d'extension locorégional

L'extension locorégionale est appréciée par l'examen clinique, comportant une laryngoscopie directe (LD), et le scanner cervical.

La LD a été effectuée chez tout nos patients, elle a permis d'apprécier le siège de la tumeur (figure 4), son extension locale et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

La Tomodensitométrie(TDM) cervicale a été réalisée chez tous nos malades et a permis de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur et aussi d'évaluer l'atteinte ganglionnaire.

2.7-Bilan d'extension à distance

La TDM thoracique a été prescrite chez presque tous nos patients (33 cas) pour une exploration plus précise de l'étage thoracique à la recherche d'une extension secondaire ou de tumeur bronchique synchrone, ou d'autres anomalies pulmonaires, afin de déterminer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons exclus toutes les formes métastatiques d'emblée.

3. L'histologie :

La confirmation anatomopathologique a été faite dans tous les cas (critère d'inclusion). Il s'agit dans tous les cas de carcinomes épidermoïdes.

Le degré de différenciation a été rapporté seulement chez 21 malades : 37% des tumeurs sont moyennement différenciées , 20% sont bien différenciées et uniquement 3% des carcinomes laryngés sont peu différenciés.(figure 5)

Le diagnostic histologique a été posé essentiellement sur des biopsies laryngées : 33 biopsies laryngée contre une seule biopsie ganglionnaire.

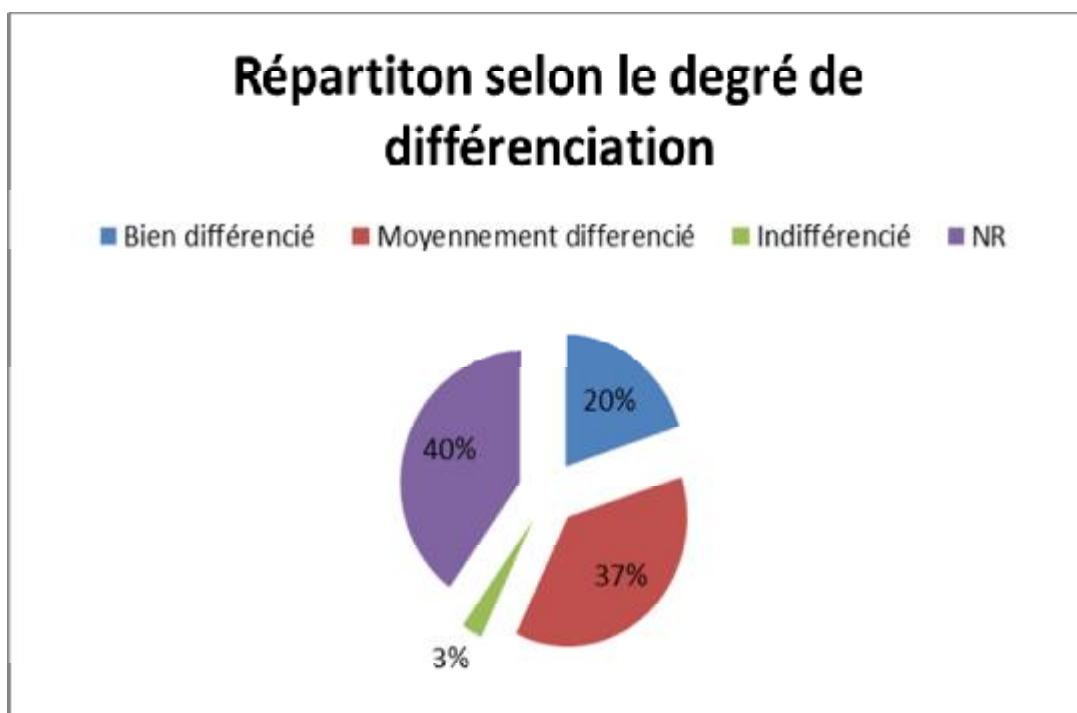


Figure 5 : répartition selon le degré de différenciation tumorale

4 Stades :

Nous avons pu procéder à une stadification basée sur les données du bilan d'extension selon la classification TNM de l'UICC dans sa VIIème version de 2009.

a- Stade T :

Dans notre série, 55% des patients présentaient des tumeurs avec extension extra laryngée (T4), avec une fixité des cordes vocales dans 41% des cas (T3).

(Figure 6)

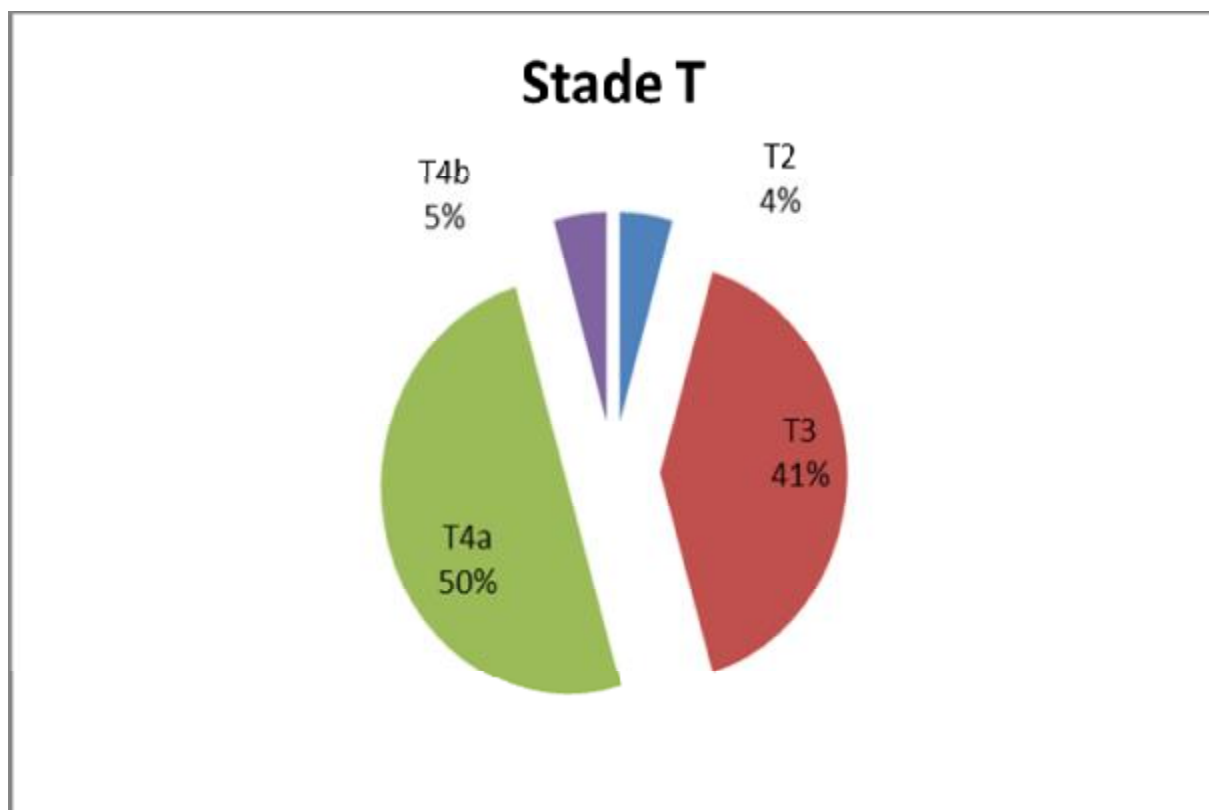


Figure 6 : Classification selon le stade T

b- Stade N

Concernant l'extension ganglionnaire (figure7) ; nous avons noté, l'absence d'atteinte ganglionnaire(N0) dans 79% des cas. Une atteinte ganglionnaire homolatérale unique inférieure ou égale à 3cm (N1) dans 4% des cas. Et 17% des patients présentaient des métastases ganglionnaires multiples homolatérales ou controlatérales ou bilatérales inférieures ou égales à 6 cm (N2).

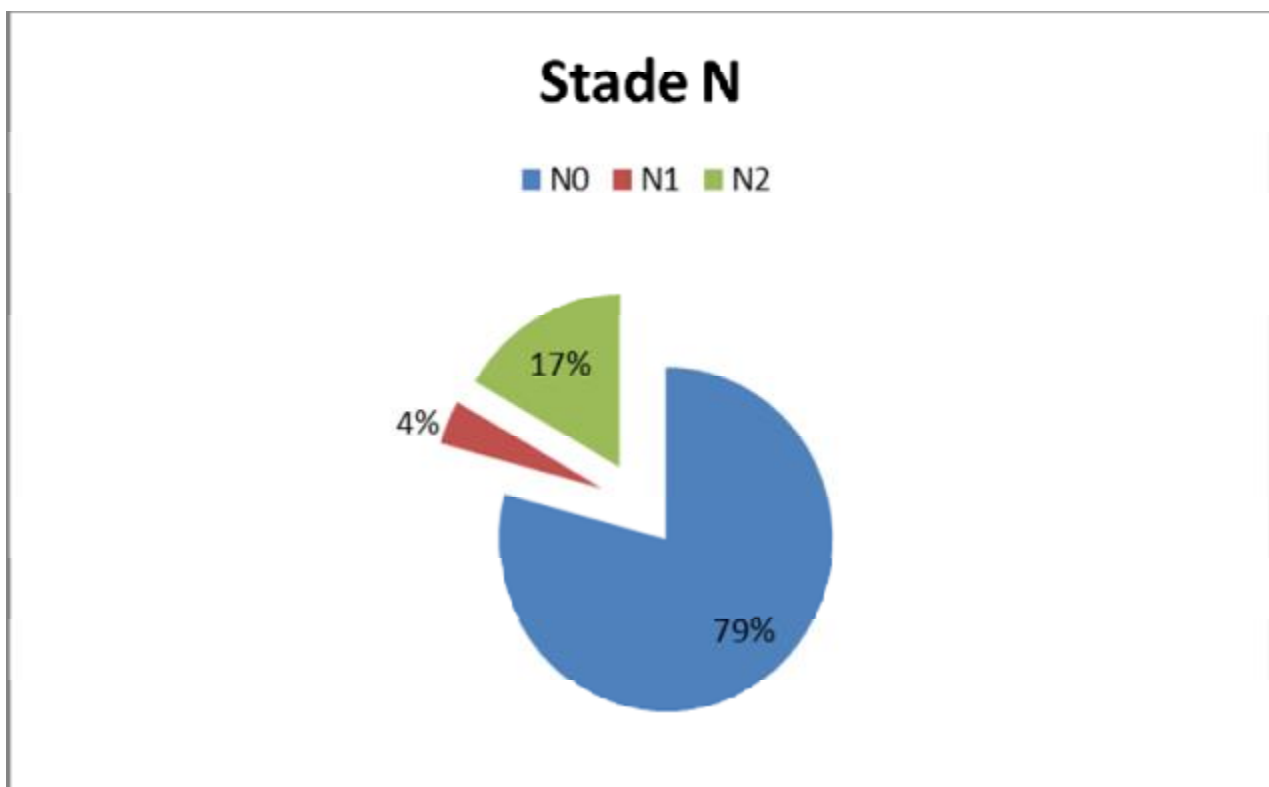


Figure 7 : Classification selon le stade N

c- Stade UICC

Au terme de cette classification TNM, nous avons trouvé: 9 cas de cancer stade III, soit 41 % des cas ; 9cas de cancer stade IVa, soit 41 % des cas ; et 4 cas de cancer stade IVb, soit 18 % des cas. Chez les 12 malades restants le stade n'a pas été renseigné sur les dossiers .

5. Prise en charge thérapeutique :

5.1-Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

La décision de la prise en charge thérapeutique est prise suite à des réunions pluridisciplinaires. Dans notre étude seulement 22 malades ont été présentés en RCP soit 63%.

5.2-Chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical en 1 ère intention (14 %). Le geste consistait en une La laryngectomie totale associée au curage ganglionnaire bilatéral.

Un seul patient a bénéficié d'un traitement chirurgical après une chimiothérapie.

Une trachéotomie a été réalisée chez 19 patients soit 54% des cas .

5.3-Radiothérapie

Dans cette série 22 patients ont bénéficié d'une radiothérapie (63%). Celle-ci a été délivrée à la dose de 70 Gy, 2Gy par fraction avec une chimiothérapie concomitante dans 54% des cas. 19 cas ont reçu une radiothérapie +/- chimiothérapie exclusive et 3 cas l'ont reçu en situation adjuvante à la chirurgie.

5.4-Chimiothérapie

La chimiothérapie a été considérée chez 24 patients. Une chimiothérapie d'induction chez 15 patients ; par un protocole TPF x 3 cycles (tableau2)dans 12 cas et par un protocole PF x 3 cycles (tableau 2) chez 3 patients.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (RCC) a été réalisée chez 19 cas, à base de cisplatine (CDDP) hebdomadaire à la dose de 40mg/m². Sur ces 19 cas ,

on note 9 patients ayant reçu une RCC d'emblée et 10 de ces cas après une chimiothérapie d'induction.

Tableau 2 : Protocole de chimiothérapie et schéma d'administration

Protocole	Schéma d'administration
TPF d'induction : Docetaxel+Cisplatine+5-FU	Docetaxel 75mg/m ² à J1 + Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
PF d'induction : Cisplatine+5-FU	Cisplatine 75mg/m ² à J1 + 5-FU 750mg/m ² /24h de J1 à J5 tous les 21 jours à raison de 3 cycles
CDDP concomitante : Cisplatine	Cisplatine 40mg/m ² hebdomadaire en concomitant avec la radiothérapie

5-5- Réponse au traitement :

L'efficacité anti-tumorale du traitement médical pour les tumeurs en place a été apprécié en se basant sur les critères RECIST 2000 (cf II- Matériel et méthodes et annexe 4). Parmi l'ensemble des cas traités par RT +/- chimiothérapie, 18 sont évaluable pour le taux de réponse, avec un taux de contrôle de la maladie dans seulement 24% des cas. Le tableau 3 récapitule les résultats détaillés.

Tableau 3 : Taux de réponse au traitement

Taux de réponse	N	%
Meilleure réponse :		
RC	1	3
RP	4	12
SD	3	9
PD	10	29
Meilleure réponse objective :		
RC+RP	5	15
Meilleur taux de control de la maladie :		
RC+RP+SD	8	24

6 - Survie :

Après un suivi médian de 12.5 mois [1-72]

6-1- Survie globale :

La médiane de survie globale était de 18,86 mois [1-72] (figure 8)

6-2- Survie sans récurrence :

La médiane de survie sans récurrence était de 16.86 mois [1-60] (figure 9).

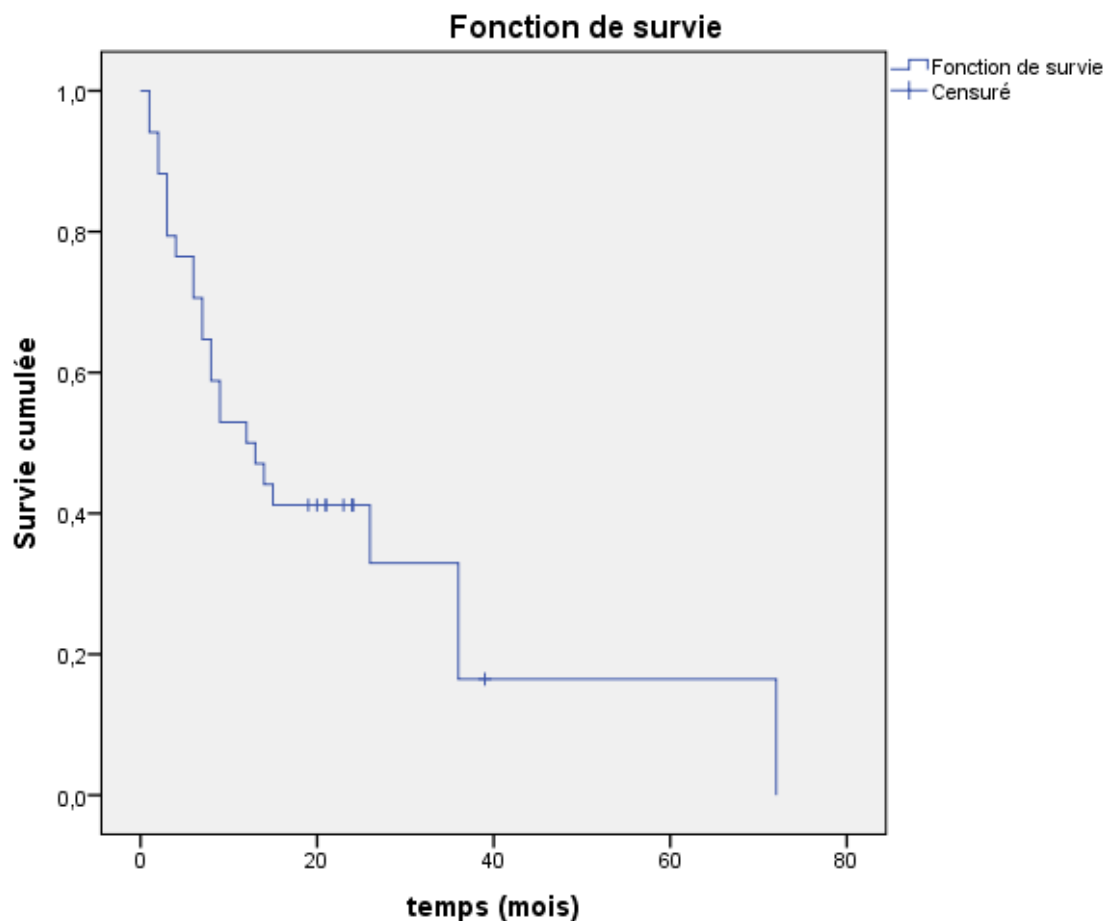


Figure 8 : Survie globale des patients

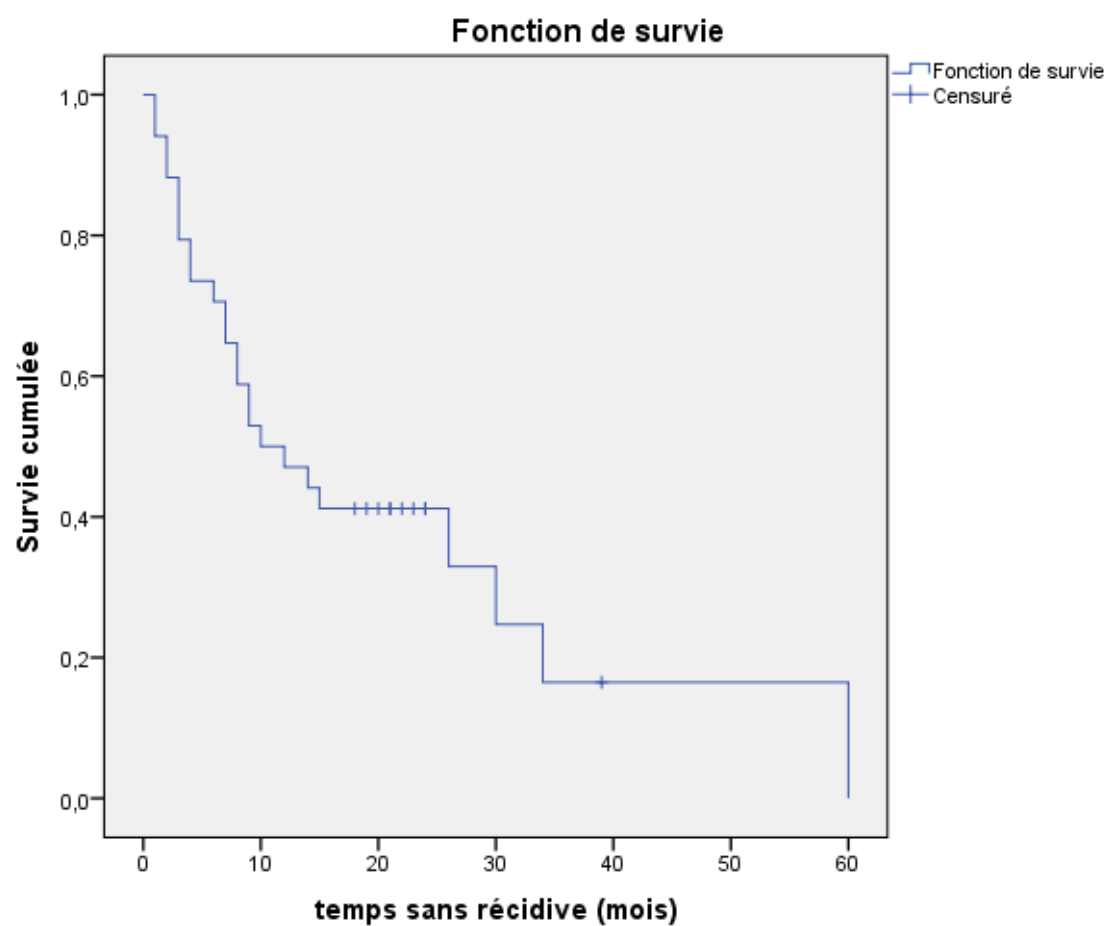


Figure 9 : Survie sans récidence des patients

7. Toxicité:

La toxicité des traitements instaurés a été observée chez 25 malades soit 69% des cas. La mucite a été rapportée chez 8 cas, les manifestations digestives chez 3 cas, la toxicité hématologique a été notée chez un seul cas.(tableau 4)

Tableau4 : Répartition des toxicités selon le grade

Toxicité	Grade	Nombre
Mucite	Grade1	2
	Grade 2	5
	Grade3	0
	Grade4	1
Radiodermite	Grade1	1
Manifestations digestives :		
Diarrhée	Grade2	1
Vomissements	Grade2	2
Manifestations hématologiques :		
Neutropénie fébrile		1

8- Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques peuvent être liés au patient, liés à la tumeur et/ou liés aux stratégies thérapeutiques. Nous avons étudié la corrélation entre les différents facteurs pronostiques détaillés dans le tableau 5 et la survie globale des patients (cf, chapitre : Matériel et méthodes) ; ainsi que par rapport à la survie sans récurrence (tableau6) . L'analyse univariée met en évidence aucun facteur pronostique, statistiquement significatif, de la SG ni la SSR, parmi les facteurs évalués dans cette étude.

Tableau 5 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

Tableau 6 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans récurrence

Facteurs liés au patient	N	%	P
Age (ans)			
<59	18		0.204
>59	16		
Sexe			
F	4	2.9	1.000
M	30	26.5	
PS			
0	4	5.9	0.425
1	27	23.5	
2	3	0	
Anémie			
<13g/dl	2	36.4	1.000
>13g/dl	20	4.5	
Inconnu	12		
Lymphocytes			
<2000	20	40.9	0.494
>2000	2	0	
Inconnu	12		
LDH			
<250	20		0.651
>250	0		
Inconnu	14		
Facteurs liés à la tumeur	N	%	P
cT			
2	1	4.5	0.318
3	9	9.1	
4	12	18.2	
Inconnu	12		
cN			
0	19	20.8	0.686
1	1	0	
2	4	8.3	
Inconnu	13		
Stade UICC			
3	9	9.1	0.648
4	13	22.7	
Inconnu	12		
pT			
4	3		
pN			
0	2	33.3	1.000
2	1	0	
Engainnement périnerveux			
0	3		
Effraction vasculaire			
0	3		
Engainnement périnerveux			
0	3		
Facteurs liés au traitement	N	%	P
Chimiothérapie d'induction	18	15.6	0.712
RCC d'emblée	7	12.5	0.165

DISCUSSION

A- RAPPELS :

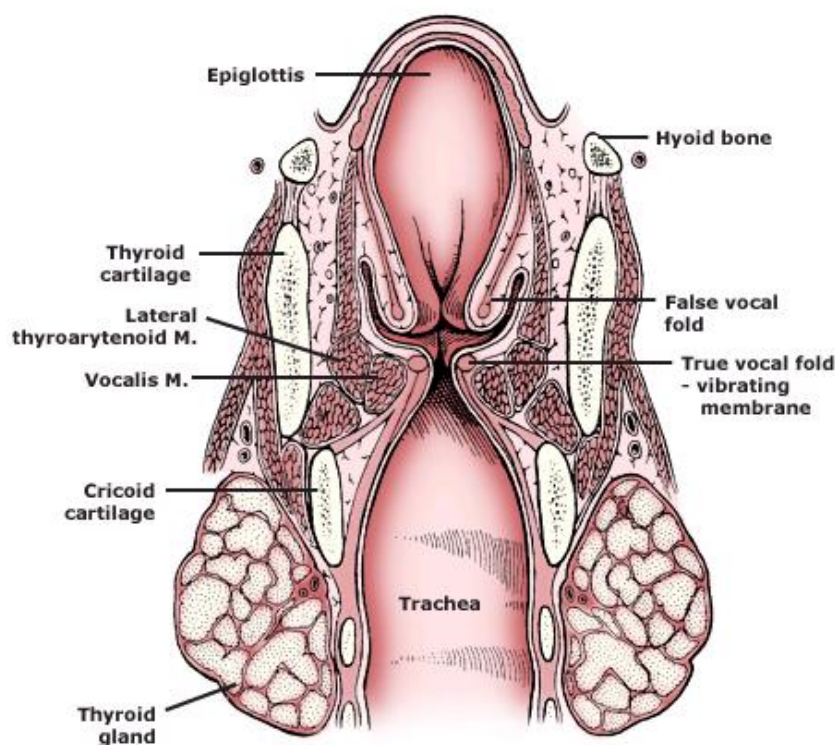
I- Rappel anatomique :

1- Description du larynx :

Le larynx est un organe impair et médian, situé à la partie moyenne de la gaine viscérale du cou et qui occupe la partie supérieure de la région infra-hyoïdienne. Il est formé par un squelette cartilagineux suspendu à l'os hyoïde. [1]

Les différents cartilages sont unis par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Les limites du larynx sont représentées en haut par le bord supérieur du cartilage thyroïde qui répond au corps vertébral de C4, et en bas au cartilage cricoïde en face du bord inférieur C7.(figure 10)

Laryngeal anatomy in the coronal plane from a posterior view



Reproduced with permission from Garrett CG, Ossoff RH. Hoarseness. Med Clin N Am 1999; 83:115. Copyright 1999 W.B. Saunders Company.

UpToDate®

Figure 10 : Vue postérieure d'une coupe coronale du larynx

1-1. Cartilages du larynx :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages : trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte. Des cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg, les cartilages aryténoïdes.

A ces différents cartilages on doit ajouter, de façon inconstante les cartilages sésamoïdes antérieurs et postérieurs et le cartilage inter aryténoïdien. Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire . [1]

2- Membranes et ligaments du larynx :

Membrane cricotrachéale : Elle est tendue entre le cricoïde et le premier anneau trachéal. Elle est circulaire, doublée en arrière par le muscle trachéal [1].

Membrane et ligaments thyrohyoïdiens : La membrane thyrohyoïdienne est tendue entre la face médiale des grandes cornes de l'os hyoïde en haut, et le bord supérieur du cartilage thyroïde en bas. Elle est renforcée par le ligament thyrohyoïdien médian en avant, et par les ligaments thyrohyoïdiens latéraux tendus entre les cornes de l'os hyoïde et les cornes supérieures du cartilage thyroïde . [1]

Membrane et ligaments cricothyroïdiens : La membrane est tendue entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde. Elle est renforcée par le ligament cricothyroïdien médian ou conoïde en avant et au milieu. Cette membrane est perforée par le rameau latéral du nerf laryngé supérieur et par l'artère laryngée moyenne [1].

Ligaments de l'épiglotte :

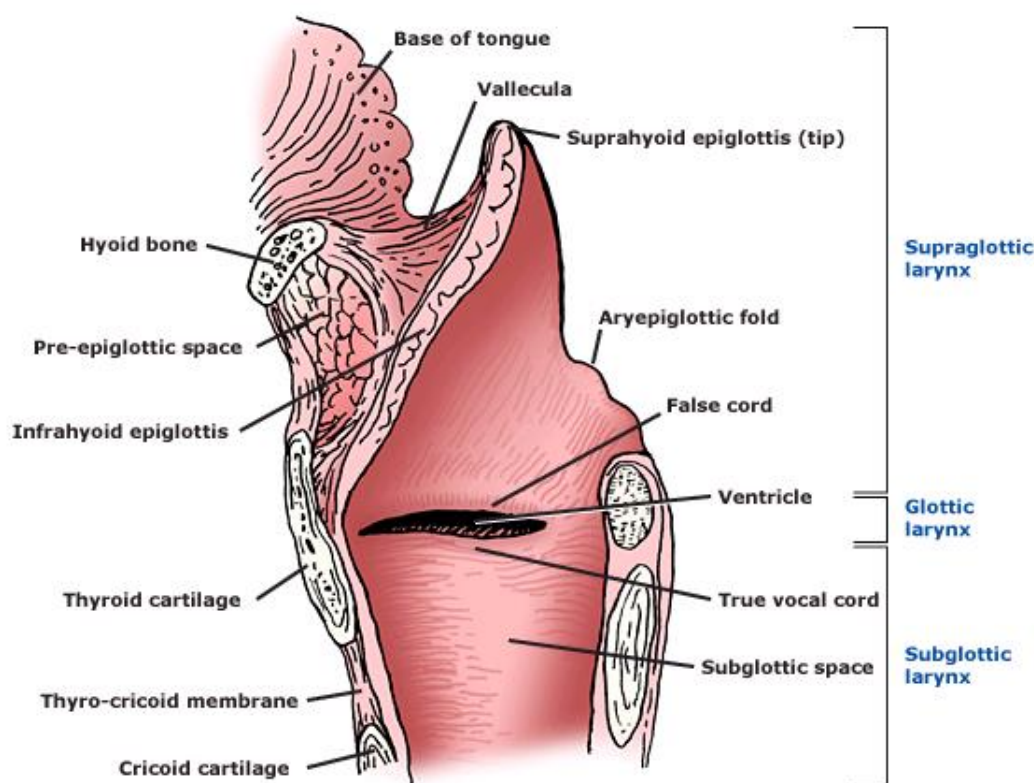
L'épiglotte est reliée à la langue par les ligaments glossoépiglottiques médian et latéraux, au pharynx par les ligaments pharyngoépiglottiques, au cartilage

thyroïde par le ligament thyroépiglottique, au bord supérieur de l'os hyoïde par la membrane, le muscle et le ligament hyoépiglottiques, et enfin aux cartilages aryénoïdes par les ligaments aryépiglottiques.

Ligaments du complexe aryénoïdien :

Les cartilages aryénoïdes sont reliés : au corniculé par le ligament arycorniculé; au cricoïde par la capsule cricoaryénoïdienne renforcée par le ligament triquètre ; au cartilage thyroïde au niveau de son angle rentrant par les ligaments vestibulaire et vocal qui renforcent la membrane élastique.

Diagrammatic representation of laryngeal anatomy in the sagittal plane



UpToDate®

Figure11 :Vue sagittale du larynx montrant les différents étages laryngés

3- Vascularisation :

Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par trois pédicules :

- artère laryngée supérieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyrohyoïdienne et vascularise la muqueuse et les muscles de l'étage supérieur du larynx.
- artère cricothyroïdienne ou artère laryngée moyenne : c'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane cricothyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.
- artère laryngée inférieure : c'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères. Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures. Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.

Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques du larynx se divisent en deux territoires : le premier, sus-glottique, très important et le second, sous-glottique, plus fin. La vascularisation lymphatique du plan glottique est très pauvre sauf pour la commissure antérieure. Les troncs efférents suivent la disposition artérielle. On distingue :

- un pédicule supérieur qui se rend aux ganglions jugulaires moyens sous le muscle digastrique ;
- un pédicule antéro-inférieur qui se draine dans les ganglions précricoiïdiens puis dans la chaîne jugulaire et les ganglions prétrachéaux ;

- un pédicule postéro-inférieur qui naît de la partie postérieure de l'étage sous-glottique et se draine dans les ganglions de la chaîne récurrentielle et les ganglions .

4-Innervation du larynx :

Elle est assurée par les nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du nerf vague ou pneumogastrique, dixième paire des nerfs crâniens [1].

II- Rappel physiologique :

Le larynx est l'organe central de la production vocale mais il n'existe en fait aucun organe strictement dédié à la production vocale. Le larynx est avant tout la partie supérieure de l'appareil respiratoire et l'organe clé du carrefour aérodigestif.[2]

Il s'agit d'un organe qui assure simultanément plusieurs fonctions : fonction respiratoire, de déglutition et de phonation. Sa fonction respiratoire est essentiellement d'assurer la protection des voies aériennes contre l'écrasement par les tissus cervicaux grâce à la rigidité du cartilage thyroïde et du cartilage cricoïde qui sont les cartilages « fixes » du larynx. La fonction digestive du larynx est d'assurer l'occlusion des voies aériennes avec les muscles et ligaments et avec les cartilages « mobiles » du larynx que sont l'épiglotte et les cartilages aryénoïdes.

La fonction phonatoire emprunte le larynx et correspond à la vibration de l'air au niveau du larynx dans certaines circonstances : fermeture contrôlée du larynx pour produire un rétrécissement suffisant et mise en pression de l'air trachéal par une expiration active.

III - Histoire naturelle du cancer laryngé :

- Carcinogénèse du carcinome laryngé : une succession d'étapes

Il est maintenant admis que les tumeurs solides primitives résultent d'un processus multi-étapes ou les altérations génétiques s'accumulent. La présence au moins de quatre-six événements impliquant des gènes oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, est une condition nécessaire pour le développement tumoral [3]. Il y a quelques années, le modèle de l'initiation et de la progression du cancer colorectal est devenu un prototype pour l'étude des autres tumeurs solides [3].

Par similitude aux autres cancers, il est admis que le carcinome épidermoïde laryngé progresse à travers une série de phases cliniques et histopathologiques bien définies qui permettent l'émergence de populations clonales de cellules qui vont subir des altérations génétiques (surexpression de l'EGFR, altération du p53, perte de l'hétérozygotie....) successives produisant un phénotype malin possédant l'avantage de croissance sélective et ceci en suivant un modèle de progression spatiale avec transition contigüe et continue de la muqueuse normale vers des degrés variables de dysplasie ou états précancéreux, puis au carcinome in situ, pour finalement arriver au carcinome invasif [3].

- États précancéreux :

Ces états précancéreux s'inscrivent dans le cadre des laryngites chroniques. Macroscopiquement, on distingue : les laryngites catharrales ; les laryngites blanches (leucoplasies laryngées, pachydermies blanches et papillomes cornés) ; les laryngites pseudomyxomateuses.

Sur le plan histologique, il s'agit uniquement d'altération de l'épithélium et d'atypies cellulaires mais sans rupture de la membrane basale. On distingue classiquement trois grades :

Le grade I : correspond aux hyperplasies et hyperkératoses avec au plus une dysplasie légère.

Le grade II : correspond aux dysplasies modérées.

Le grade III : correspond aux dysplasies sévères et au carcinome in situ.

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à apprécier (de même que la possible régression spontanée d'une lésion précancéreuse), cependant plus les lésions épithéliales sont avancées, plus le risque de transformation maligne est grand. [3]

- Les modalités d'extension du cancer invasif :[3]

Au niveau des cordes vocales :

- L'Extension en surface se fait vers la commissure antérieure et au niveau sus et sous glottique.
- L'Extension en profondeur se fait vers l'espace para glottique et le cartilage thyroïde.
- Au niveau sous-glottique :
 - L'extension se fait essentiellement vers le bas avec atteinte de la trachée.
 - L'extension peut aussi se faire en avant et latéralement vers le cartilage cricoïde, et à travers la membrane cricothyroïdienne vers les structures préaryngées.
 - L'extension vers le haut reste rare du fait de l'existence du cône élastique.

Au niveau sus-glottique :

- La Margelle laryngée : à partir du bord libre de l'épiglotte, l'extension se fait en avant vers la face linguale de l'épiglotte puis vers la vallécule, en bas vers la face laryngée de l'épiglotte, latéralement vers la zone des trois replis.

- Face laryngée de l'épiglotte : l'extension peut se faire en superficie vers les bandes ventriculaires, les replis aryépiglottiques, la zone des trois replis, enfin la commissure antérieure des cordes vocales. L'extension en profondeur se fait essentiellement vers la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE) et vers l'espace paraglottique.
- Bandes ventriculaires : l'extension peut se faire en haut vers le repli aryépiglottique et l'aryténoïde, en bas vers le ventricule et en avant vers le pied de l'épiglotte (complexe pied-bande) pouvant ainsi infiltrer latéralement la loge préépiglottique.
- Ventricules : l'extension tumorale peut se faire vers le haut, à travers la bande ventriculaire avec possibilité d'envahissement de la loge HTE, vers le bas à travers l'espace paraglottique, vers la sous-glote après rupture du cône élastique.

IV- Rappel histologique :

Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent.

On distingue 3 degré de différenciation : bien, moyen et peu différencié caractérisé par la prédominance de cellules immatures avec des mitoses atypiques et une kératinisation minime.

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés. [34]

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [3].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx. Les carcinomes adénoïdes kystiques et les tumeurs mucoépidermoïdes sont exceptionnels. D'autres types histologiques sont rares tels : les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc.

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitifs les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées.[3]

Le type histologique et le degré de différenciation constituent deux paramètres qui conditionnent l'attitude thérapeutique et influencent le pronostic.

B- Discussion des résultats :

I- Les données épidémiologiques :

1- Incidence des cancers du larynx :

Dans le monde , il existe chaque année 238,000 nouveaux cas de cancers du larynx et 106,000 décès annuellement.[25]

Aux états unis ,il existe approximativement 13,000 cas et 3660 décès chaque année dus au cancer du larynx .[25]

En Europe , l'incidence des cancers du larynx chez les hommes en 2012 était de 35981 cas avec une mortalité de 18069 de ces cas.[56]

Au Maroc , dans le registre des cancers du Grand Casablanca 2012 , l'incidence brute de 2,4 pour 100 000 habitants chez les deux sexes (0,4 pour 100 000 chez les femmes et 4,5 pour 100 000 chez les hommes).

Le cancer du larynx représentait 2% de toutes les localisations cancéreuses enregistrées entre 2008 et 2012 d'après le même registre ce qui rejoint la fréquence retrouvé dans notre série.

2- Age:

Les résultats de notre série, en terme d'âge de survenu, rejoint les données retrouvées dans la littérature. Ainsi il est rapporté que le cancer du larynx survient essentiellement entre 45 et 70 ans. Il est rare avant 40 ans (5 %) et exceptionnel chez l'enfant [4]. Cependant on observe une recrudescence chez des sujets de plus en plus jeune en rapport avec la précocité de l'intoxication alcool-tabagique [4] .

3- Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine aussi bien dans la littérature que dans notre série, sur le plan national autant qu'à l'échelle mondiale.

Cependant, une large étude rétrospective étalée sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006, rapporte une augmentation de l'incidence du cancer du larynx chez les femmes de 14.7%.[3]

4- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer du larynx sont nombreux, mais l'association alcool tabagique reste la plus incriminée. Comme attendu, la majorité de notre population sont des tabagiques chroniques ce qui augmente l'incidence de ces cancers . Une stratégie préventive doit être instaurée afin de cerner les facteurs de risques incriminés dans la survenue des cancers laryngés.

D'autres facteurs ont été décrits tels que les risques professionnels (liés à l'inhalation de poussières d'amiantes, de bois, ciment, nickel, fibres textiles), les facteurs génétiques, les habitudes alimentaires, les infections virales, les radiations ionisantes, le surmenage vocal ainsi que le reflux gastro-œsophagien.

4-1. Le tabac :

De multiples études ont démontré que le risque relatif de développer un carcinome épidermoïde du larynx augmente de manière dose-dépendante par rapport à la consommation de tabac (en termes de prise quotidienne et d'années de consommation) [5]. Inversement l'arrêt prolongé de la consommation tabagique réduit de façon significative le risque d'avoir ce cancer [5].

D'après Moralès [6] l'absence de consommation de tabac pourrait prévenir entre 65 à 100 % des cancers de larynx. Le tabac est l'agent cancérigène essentiel.

Ses effets cancérigènes sont liés à différents facteurs : Une brûlure chronique ; un effet irritatif local lié à certains composants de la fumée et des agents cancérigènes tels que le goudron, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines.[3]

4-2. Alcool :

Le rôle de l'alcool est plus difficile à préciser, il pourrait agir au niveau des microsomes hépatiques et compromettre le métabolisme des agents cancérogènes comme ceux du tabac. Les effets synergiques tabac -alcool sont bien connus. Au niveau du larynx ils varient en fonction des sous localisations.

Dans une étude prospective du centre Oscar Lambret [3] montre que si la consommation du tabac était identique entre les différentes sous localisations (margelle, sus glotte et glotte) et entre le larynx et le pharynx, en revanche la consommation d'alcool était identique pour la margelle et le pharynx mais près de deux fois moindre pour la glotte et la sus glotte se situant entre les deux.

En se fondant sur une large étude populationnelle cas-contrôle effectuée dans le sud européen, plus de 90% de l'incidence actuelle du cancer laryngé peut être prévenu via l'éviction du tabac et de l'alcool [7].

4-3. Facteurs professionnels :

L'association de facteurs professionnels et de cancer laryngé reste difficile à mettre en évidence du fait de la présence quasi systématique d'un tabagisme, voire d'un alcoolisme chronique. Il est toutefois décrit dans la littérature certaines associations: l'acide sulfurique [8], l'amiante [9]. La survenue du cancer du larynx par exposition à l'amiante demeure controversée [10] ; Quelques études ont observé un rôle pathogène à certaines expositions comme les métaux, en particulier le nickel , les polyvinyles , les vapeurs de diesel , les aérosols d'huile.

4-4. Facteurs génétiques :

Actuellement aucune étude n'a pu démontrer l'association du cancer du larynx à des aberrations chromosomiques bien distinctes. Cependant certaines maladies autosomiques récessives sont associées à une fragilité chromosomique et donc

prédisposent aux cancers : anémie sidéropénique, anémie de Fanconi, syndrome de Werner, de Lynch, de Li-Fraumeni [11,12].

D'autre part, certaines enzymes génétiquement contrôlées comme l'arylhydrocarbure hydroxylase permettent la dégradation des hydrocarbures en composés carcinogènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et déclencher ainsi la cascade des événements de la cancérogenèse. Ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac. Enfin, certains génotypes de glutathion-Transférase prédisposent aux effets cancérigènes du tabac [13,14] et certains génotypes d'alcool déshydrogénases à ceux de l'éthanol, s'ajoutent à ceci le polymorphisme métabolique de certains cytochromes : P450, CYP 1 [11].

4-5. Facteurs nutritionnels :

Les carences vitaminiques, notamment en vitamines A et C, liées à une alimentation mal équilibrée faciliteraient l'éclosion des cancers d'une façon générale par l'intermédiaire d'une accumulation de radicaux libres. Une plus faible incidence des cancers en cas d'alimentation riche en légumes et en fruits est incontestable. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que les vitamines comme les caroténoïdes, rétinol et vitamine C peuvent diminuer le risque de survenue du cancer laryngé [15].

4-6. Facteurs viraux :

Le rôle des virus dans la genèse des cancers des VADS reste incertain. Il n'y a pas de preuve de la relation causale entre ces cancers et les adénovirus, les cytomégalovirus, le virus varicelle-zona (VZV), le virus herpétique humain 6 (HHV-6). En revanche, d'autres virus sont incriminés : ce sont les virus de la famille des Human Papilloma Virus (HPV) [16,17].

II- Données cliniques:

1- Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était très long (8 mois) comparé à de nombreuses études européennes ; dont une étude finlandaise comprenant 221 cas de cancer de tête et cou comprenant 93 cas de cancer du larynx [18] avec un délai médian ne dépassant pas 2 mois. Les causes du retard n'ont pas été étudiées chez nos patients. Ce délai retardé explique le stade avancé des tumeurs laryngées au moment du diagnostic.

Un travail sur l'amélioration des délai de prise en charge doit être entrepris en menant des études pour déterminer les causes exactes du retard diagnostic (les conditions socioéconomiques défavorables, le recours aux médications traditionnelles et à l'automédication, l'accès au soins) afin d'optimiser les circuit des patients , améliorer le pronostique , et avoir recours à des traitements moins lourds et moins couteux.

2- Motif de consultation :

Dans le cancer laryngé, les principaux symptômes cliniques évocateurs sont la dysphonie, la dysphagie et la dyspnée mais aussi les otalgies réflexes et le syndrome ganglionnaire cervical [21], ce qui concorde avec les données de notre série.

Une dysphonie évoluant plus de 15 jours, ou une dyspnée évoluant plus de 3 mois, ou une dysphagie évoluant plus de 6 mois doivent faire rechercher un cancer du larynx en particulier chez un patient âgé de plus 50 ans avec une histoire d'alcoolisme tabagisme chronique [21].

Ces différents symptômes selon leur succession d'apparition et l'importance de l'extension locale peuvent évoquer l'atteinte de tel ou tel étage.

D'ailleurs, les cancers sus-glottiques s'expriment surtout par la dysphagie, et s'accompagnent d'une petite gêne à la déglutition alors que le maître symptôme des cancers glottiques est la dysphonie.

Les cancers de la sous-glote, de révélation tardive, se manifestent par une dyspnée progressive. A un stade évolué, le tableau clinique révélateur est souvent fait d'association de symptômes [19,22].

La dysphonie constitue le maître symptôme qui pousse en général les malades à consulter. Il s'agit d'un signe précoce en particulier dans les atteintes glottiques.

III - Bilan d'extension :

Le bilan d'extension comporte un examen clinique et bilan morphologique par un scanner cervico-thoracique. Les patients de cette série ont tous eu un bilan d'extension optimal conformément aux recommandations.

1 - Bilan d'extension clinique et endoscopique :

1.1. Examen cervicale :

La palpation cervicale étudie les reliefs laryngés et permet de rechercher une éventuelle infiltration tumorale sous jacente. La palpation des aires ganglionnaires cervicales est systématique étant donné la grande lymphophilie de ces cancers [23], elle doit être méthodique et bilatérale, et un schéma daté détaillé doit être réalisé à l'issue de cet examen.

La découverte de l'adénopathie cliniquement dépend de la localisation, la consistance et la taille de l'adénopathie, ainsi que du type de cou examiné et de l'expérience de l'examineur.

1.2. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes.

1.3. Examen général :

L'état général des patients est un élément pronostique majeure en cancérologie, il est apprécié grâce à l'échelle de l'OMS (annexe 5). Les patients OMS 0 ,1 (plus de 80% des cas dans notre série) étant de bon pronostic comparé aux patients OMS> ou égale à 2 [60].

1.4. Laryngoscopie indirecte :

Le larynx étant un organe interne, inaccessible à une investigation clinique au sens propre du terme, il nécessite des techniques d'endoscopie pour son exploration. La plus classique, au miroir, permet avec un minimum de matériel de

visualiser le carrefour des VADS. Néanmoins, la laryngoscopie directe reste un outil précieux [1,3].

L'examen clinique du larynx est réalisé en premier lieu par la laryngoscopie indirecte au miroir(LI) : Elle permet de découvrir la lésion et de préciser son siège, ses limites, ses extension, sa forme macroscopique ainsi que la dynamique laryngée .Cet examen est de réalisation difficile chez un patient aux reflexes nauséux intenses, il faut alors s'aider d'une anesthésie locale et au besoin utiliser un nasofibroscope ou une optique rigide.

1.5. La laryngoscopie directe :

Elle est réalisée sous anesthésie générale ; soit à l'aide d'appareils à fibre optique souple introduits par voie nasale et permettant l'exploration du larynx et du pharynx (laryngoscopie souple) ou à l'aide d'optiques rigides (la laryngoscopie rigide).

Elle permet l'obtention d'une vue d'ensemble du larynx, permet de mieux visualiser le processus tumoral, sa topographie, son aspect macroscopique, le retentissement sur les parties mobiles du larynx (cordes vocales et aryténoïde) et permet d'effectuer des biopsies des tumeurs visibles ou des zones suspectes.

Site de la tumeur :

Dans notre série, l'atteinte simultanée des 3 étages était la plus fréquente (43%) , ce qui concorde avec plusieurs études menées à l'échelle nationale comme exemple l'étude de Diakité [4] rapporte que la tumeur intéressait les trois étages dans 41% des cas, elle était glotto-sus glottique dans 26 % et glotto-sous glottique dans 13 %. L'atteinte était limitée à un seul étage laryngé dans 20 % des cas.

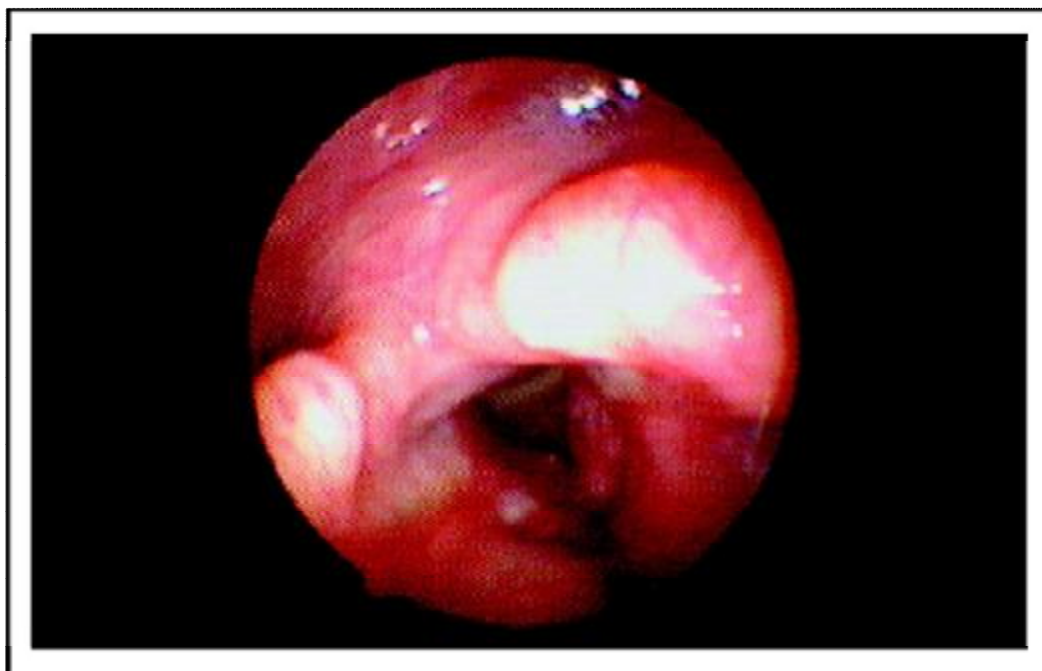


Figure 12 : Image d'une laryngoscopie directe montrant un épaississement sur toute la longueur de la corde vocale gauche avec une petite lésion à droite [58]

1.6. La panendoscopie :

Cet examen se fait sous anesthésie générale avec une bonne préparation du malade, et comporte une trachéobronchoscopie rigide avec oesophagoscopie, laryngoscopie, hypopharyngoscopie et, on y associe l'inspection et la palpation de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Elle permet d'avoir une cartographie de la tumeur et son extension locorégionale. Et permet la détection d'autres cancers des voies aérodigestives supérieures [24, 25,26]. Elle doit être systématique, soit d'emblée pour évaluer la tumeur laryngée en même temps qu'elles recherchent d'autres localisations, soit dans le bilan d'extension du cancer.

La prévalence des tumeurs primitives multiples synchrones et métachrones dans les cancers de la tête et cou représente 15% des cas [24], et pour les cancers laryngés les tumeurs synchrones s'observent dans la majorité des cas au niveau pulmonaire et moins fréquemment au niveau des voies aérodigestives supérieurs [27].

2- Bilan d'extension radiologique :

2.1. TDM cervicale :

Son rôle dans le bilan d'extension locorégional est indiscutable. Elle est devenue indispensable au diagnostic et à la décision thérapeutique. Les examens cliniques et endoscopiques sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur, extralaryngée et ganglionnaire.

Par ailleurs il semble que la tomodensitométrie soit moins sensible mais plus spécifique que l'examen par résonance magnétique dans l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages laryngés et aux adénopathies cervicales [29,30,31].La TDM cervicale reste plus accessible et plus rapide que le l'IRM avec un cout moindre .

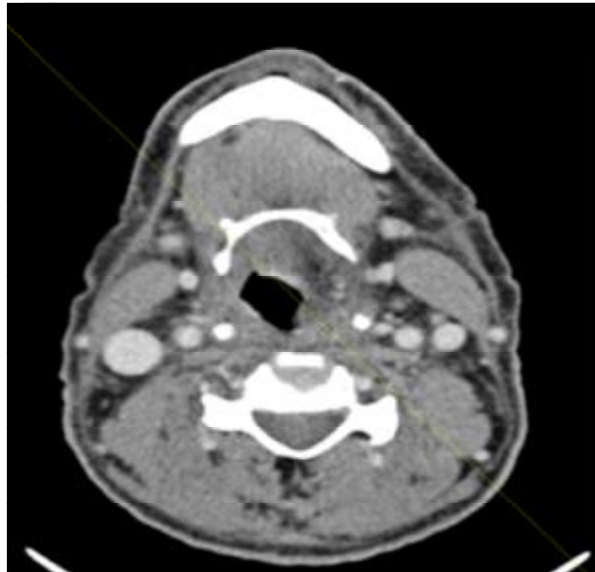


Figure 13 : Aspect scannographique d'une tumeur du larynx localement avancée chez un patient de notre série montrant un épaississement des cordes vocales (image du service de radiologie du CHU Hassan II)

2.2. Imagerie par Résonance Magnétique cervicale :

Son apport est meilleur que le scanner lors de l'évaluation de l'extension tumorale aux cartilages [32,33]. Cependant de nombreuses études ont montré que la résonance magnétique est moins spécifique que la tomodensitométrie dans cette évaluation. La difficulté de différencier entre une réaction inflammatoire et un envahissement tumoral aboutit à un taux élevé de faux positifs [29,30], ces éléments doivent être pris en considération lors de l'interprétation et de la conduite thérapeutique.

L'IRM reste supérieure au scanner dans le staging des tumeurs laryngées, particulièrement celles confinées à l'étage supraglottique.

2.3. TDM thoracique :

Le scanner est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx.

L'exploration doit être élargie à la région médiastinale et thoracique : l'acquisition spiralée, du fait de sa rapidité, permettant facilement la réalisation de coupes thoraciques à la recherche d'autres localisations tumorales, de métastases ou d'adénopathies.

La TDM joue également un rôle très important pour assurer la surveillance des patients traités, dépister les éventuelles complications du traitement et de rechercher des signes de récives (apparition d'une masse, épaississement d'adénopathie...)

2.4. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation secondaire hépatique.

2.5. Autres :

Les autres examens sont demandés en fonction des signes d'appels (scintigraphie osseuse en cas de douleur osseuse, TDM cérébrale en cas de signes neurologiques.)

V- Stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic. Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (annexe1) et de l'AJC (American Joint Comitte for Cancer staging and end results reparting)[3].

Il est rapporté que plus de 60 % des patients se présentent avec un stade localement avancé (stades III et IV). Ces stades se caractérisent par des survies très médiocres et des traitements très lourds combinant souvent chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

VI- Traitement et Revue de littérature :

Historiquement, le traitement curatif d'un cancer avancé du larynx consistait, dans la mesure du possible, en une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie +/- chimiothérapie.

La résecabilité de la tumeur dépend de son extension anatomique et l'expérience du chirurgien, alors que l'opérabilité est conditionnée par l'état général du patient, la présence de comorbidités ou de pathologies associées (situation très fréquente vu le terrain éthylo-tabagique de ces malades), et la morbidité attendue après l'intervention chirurgicale.

Les patients inopérables et/ou non résecable sont souvent traités par radio-chimiothérapie ou radiothérapie seule, La chimiothérapie apporte un gain de survie évident lorsqu'elle est administrée de façon concomitante à la radiothérapie, mais sa place reste discutée comme traitement néo-adjuvant.

Des schémas de préservation laryngée pour des patients bien sélectionnés, le plus souvent de stade T2 T3, par radio-chimiothérapie concomitante d'emblée ou après une sélection par chimiothérapie d'induction, permettent en cas de bonne réponse d'éviter la laryngectomie totale.

1. But du traitement :

Le traitement vise à assurer le contrôle carcinologique de la tumeur et ses extensions en diminuant le risque de récurrence locorégionale et à distance. L'objectif primaire étant d'améliorer la survie des malades, tout en conservant la fonction laryngée, dans la mesure du possible, et en assurant une bonne qualité de vie.

2- Moyens :

2-1. Chirurgie :

La chirurgie est adaptée au stade et à la topographie tumorale. La laryngectomie totale est la chirurgie de référence pour les stades avancés. L'exérèse peut être élargie à d'autres structures anatomiques en cas d'envahissement tumoral. Un curage ganglionnaire cervical bilatéral est réalisé dans le même temps opératoire.

La chirurgie peut aussi être préconisée après échec d'un traitement médical, elle est dite de rattrapage. Celle-ci est caractérisée par des risques accrus de complications postopératoires, de type retard de cicatrisation, et des risques hémorragiques.

a. La laryngectomie totale (LT):

Correspond à l'exérèse complète du larynx. Elle est indiquée lorsque l'extension locale de la tumeur primitive contre-indique la réalisation d'une laryngectomie partielle fonctionnelle [35]. A savoir, les carcinomes laryngés présentant une extension cartilagineuse ; au cartilage thyroïde ou cricoïde, une extension massive à la loge hyo-thyro-épiglottique, une fixité de l'aryténoïde, une extension importante en sous glottique ou en cas d'atteinte extra-laryngée (muscle, tissu mou) [3].

La LT peut être élargie vers le haut, emportant une partie de la base de langue (sub-glosso-laryngectomie totale), vers l'avant emportant la thyroïde +/- la peau (laryngectomie carrée), vers le bas emportant les premiers centimètres de la trachée en cas d'extension sous glottique, ou vers l'extérieur au sinus piriforme (LT avec pharyngectomie partielle) :

La trachéostomie est confectionnée par amarrage de la trachée à la peau. Les suites opératoires sont le plus souvent simples. L'étanchéité du pharynx est contrôlée vers le 10^{ème} jour par la réalisation d'un test au bleu ou d'un transit pharyngé aux hydrosolubles.

b. Laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle (PLT)

Correspond à l'exérèse du larynx en totalité et une partie de l'hypopharynx. Cette exérèse est réalisé à la demande et autorise souvent un rapprochement muqueux, mais au détriment du diamètre de l'entonnoir pharyngé et de la qualité de la déglutition.

c. Pharyngo-laryngectomie circulaire (PLTC)

Proposée pour des tumeurs plus évoluées avec extension vers la paroi pharyngée postérieure, vers la bouche de l'œsophage, voire vers l'œsophage cervical.

Consiste en une résection complète de l'hypopharynx et implique donc une reconstruction de l'axe digestif avec un lambeau pédiculé ou un lambeau libre.

d. Curage ganglionnaire cervical :

Un évidement ganglionnaire doit être réalisé de principe de façon bilatérale pour les cancers laryngés avancés opérés.

2-2- Radiothérapie :

Une radiothérapie externe est indiquée soit en situation adjuvante après chirurgie, en présence d'un risque élevé de récidence (les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration périnerveuse), soit en traitement primaire, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ; ou après une chimiothérapie d'induction, chez les patients répondeurs en cas de protocole de préservation d'organe. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de préciser la place d'une chimiothérapie néo-adjuvante à la radio-chimiothérapie concomitante pour les tumeurs non résecables.

Une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général ou en cas de contre-indication à la chimiothérapie. [60,61]

Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique en l'absence de chirurgie ganglionnaire et en postopératoire en cas d'atteinte ganglionnaire.

Une chimiothérapie concomitante à l'irradiation doit être discutée en cas de rupture capsulaire, ou en cas d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

La radiothérapie externe pourra être réalisée en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard. Néanmoins, pour les tumeurs localement avancées, si la chimiothérapie concomitante est contre indiquée, une radiothérapie externe hyper-fractionnée et/ou modérément accélérée peut être considérée.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) et la modalité préférée car elle permet de réduire la toxicité sur les tissus sains. L'utilisation de la RCMI en mode séquentiel selon un fractionnement et un étalement standard doit délivrer, en cas de tumeur en place 70 Gy / 35 fr / 7 semaines si N clinique et 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines si N0. En postopératoire, la dose recommandée est de 45 à 50 Gy / 25 fr / 5 semaines, avec des compléments de dose en cas de rupture capsulaire (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines), persistance d'un résidu macroscopique ou zone à haut risque (20 Gy / 10 fr / 2semaines), ou si lit opératoire à risque (16 Gy / 8 fr / 1,5 semaines). [61]

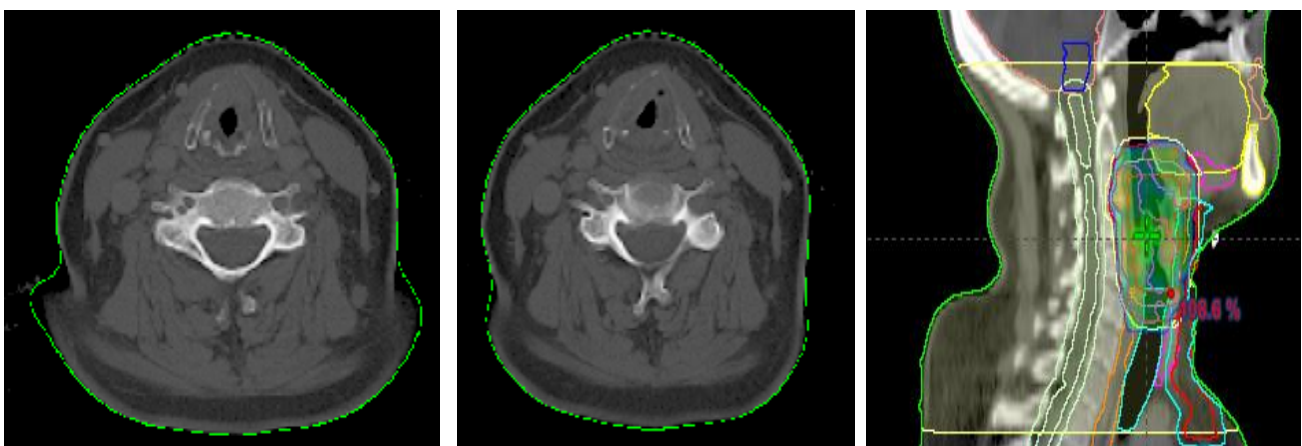


Figure 14 : plan de traitement par RCMI d'une tumeur T4bN2M0 ayant présenté une
RC après chimiothérapie d'induction (70Gy/2Gy par fraction)

2-3- La chimiothérapie :

Longtemps réservée aux tumeurs en récurrence ou aux formes métastatiques, elle est actuellement fréquemment indiquée comme traitement néo-adjuvant dans les protocoles de préservation laryngée, et/ou en concomitant à la radiothérapie. Les produits les plus utilisés sont le cisplatine, la carboplatine, le 5Fluoro-uracile (5FU), et les taxanes.

La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers avancés de la tête et du cou, a été évaluée dans une large méta-analyse conduite par le groupe MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Les auteurs ont rassemblé les données provenant d'essais, réalisés entre 1965 et 1993, comparant un traitement local seul (chirurgie seule, radiothérapie seule, chirurgie suivie de radiothérapie) à ce même traitement associé à la chimiothérapie. Cette dernière était administrée de façon néo-adjuvante, concomitante à la radiothérapie, ou encore de façon adjuvante. La survie globale à 5 ans a pu être analysée (tableau 7). Les données de 10 471 patients ont été analysées. Un avantage significatif de survie à 5 ans de 4 % est mis en évidence. Cependant, La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'effet.

Tableau 7 : Méta-analyse du groupe MACH-NC

Effets de la chimiothérapie sur la SG				
Type d'essai	Nb d'essais	Nb de patients	Différence	P
Tous	65	10850	+4%	<0,0001
Adjuvant	8	1854	+1%	0,74
Néo-adjuvant	31	5269	+2%	0,10
CDDP+5FU	15	2487	+5%	0,01
Autres chimio	16	2782	+0%	0,91
Concomitant	26	3727	+8%	<0,0001

a. La chimiothérapie néo-adjuvante :

Les avantages théoriques de la chimiothérapie d'induction sont ; la réduction du volume tumoral avec des possibilités de préservation d'organe, la réduction du risque de rechute métastatique, et l'évaluation de la réponse au traitement in vivo. Par ailleurs, les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont très chimio-sensibles et les taux de réponse avec un traitement d'induction utilisant un sel de platine varient entre 60 et 80 % avec un taux de réponses complètes de 20 à 30 % [45,46]. Cependant, malgré la confirmation d'un taux de réponses élevé, les chimiothérapies d'induction n'ont pas apporté les gains de survie espérés.

La chimiothérapie néo-adjuvante a une place validée dans les schémas de préservation des cancers laryngés, alors que sa place reste très controversée dans les tumeurs très localement avancées non éligibles à un protocole de préservation d'organe notamment les T4 N3.

Jusqu'en 2005 les protocoles d'induction utilisés l'association 5FU-CDDP. La poly-chimiothérapie TPF à raison de trois cycles constitue désormais le standard car elle s'est révélée plus efficace en termes de taux de réponse de survie. La tolérance de cette association est bonne sous réserve d'une bonne sélection des patients (OMS 0,1) sans contre-indication cardiaque, rénale, ou neurologique.

a.1- Chimiothérapie d'induction dans la préservation laryngée :

Deux études randomisées, avec résultats contradictoires (critères d'inclusions différents), ont comparées la chirurgie à une chimiothérapie première suivie de radiothérapie chez les bons répondeurs. Ces deux études ont montré que la préservation laryngée était réalisable sous réserve que les tumeurs ne soient pas trop avancées. L'étude suivante du RTOG a comparé trois modalités différentes de préservation ; radiothérapie seule, radio-chimiothérapie concomitante, et chimiothérapie première par 5FU-CDDP puis radiothérapie chez les bons répondeurs

(réponse de > 50%). La radiothérapie seule a donné les résultats les moins favorables. La RCC a amélioré le contrôle locorégional et le taux de préservation laryngée, cependant les survies globales et sans laryngectomie à 5ans des patients traités par RCC ne sont pas différentes de celles des patients traités par chimiothérapie d'induction. De ce fait le choix entre ces deux modalités thérapeutique doit se faire en RCP pour sélectionner les bons candidats à cette préservation sous peine de réduire les chances de guérison. La notion de restauration de la mobilité laryngée est importante pour la décision thérapeutique.

a.2- Chimiothérapie néo-adjuvante dans les formes très localement avancées :

La place de celle-ci reste très controversée. La méta-analyse du groupe MACH-NC suggère un gain de survie de 5 % à 5 ans en faveur des chimiothérapies d'induction comprenant le cisplatine et le 5-FU en perfusion continue. Cependant deux études récentes de phase III (Pradigm et Decide) ne montre aucun avantage à la chimiothérapie d'induction comparé à la RCC. Les indications doivent être discutées au cas par cas en RCP (données présentées aux congrès de l'American Society of oncology ASCO 2014).

b. La chimio-radiothérapie concomitante :

La coopération entre radiothérapie et chimiothérapie présente ainsi théoriquement deux avantages : - une coopération spatiale, les deux agents agissent sur des sites anatomiques différents de façon indépendante. - une coopération temporelle, les deux agents agissent de façon simultanée ou séquentielle avec succession des deux types de traitement. L'association est optimale si l'administration des deux traitements n'augmente pas la toxicité et si l'efficacité de l'association est supérieure à la somme des effets de chaque agent (effet supra-additif). C'est le cas de l'association de la radiothérapie avec les sels de platine très utilisée pour les cancers des VADS.

Dans la méta-analyse (tableau 7), c'est l'approche concomitante qui apporte le meilleur gain de survie, bien qu'il existe une importante hétérogénéité entre les résultats de ces différents essais. Dans la plupart de ces études, la chimiothérapie ne comprenait qu'un seul agent cytostatique (hydroxyurée, bléomycine, mitomycine C, 5-FU, méthotrexate, cisplatine et carboplatine), souvent donné à petites doses comme radio-sensibilisateur. Néanmoins, l'adjonction d'une chimiothérapie lors de la radiothérapie était associée à un gain de survie de 8 % à 5 ans.

L'emploi d'une poly-chimiothérapie réellement cytotoxique apparaît plus rationnel, car la chimiothérapie peut à la fois exercer un effet radio-sensibilisant et détruire directement les cellules tumorales, permettant ainsi un meilleur contrôle local et une éradication des micro-métastases à distance. L'emploi d'un régime de chimiothérapie optimale a été testé dans quatre essais. La chimiothérapie consistait en une association cisplatine-5-FU dans deux essais, carboplatine-5-FU dans un essai français et cisplatine-5-FU-acide folinique dans un essai allemand. Un meilleur contrôle local et un taux de survie supérieur étaient obtenus pour le bras radio-chimiothérapie dans les quatre essais. Les protocoles de référence sont : le CDDP haute dose 100 mg/m²/3 semaines x 3 cycles en concomitant à la radiothérapie ou le l'association 5FU+ Carboplatine. Le CDDP 40mg/m² hebdomadaire, largement pratiqué, du fait de son profil de tolérance meilleur et de son mode d'administration rapide (ne nécessite pas d'hyperhydratation) doit être abandonné car moins efficace.

c. Radiothérapie associée au Cetuximab :

Le Cetuximab est un anticorps monoclonal anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) a été testé dans une étude de phase III [59] en association avec la radiothérapie de façon concomitante en comparaison avec la radiothérapie seule. Le cetuximab en association avec le RT améliore les taux de réponse, et la survie avec un profil de tolérance très intéressant avec moins de toxicité grade 3 et 4 et surtout

mois de toxicité hématologique et rénale. Cependant des toxicités spécifiques de cette classe thérapeutique ont été notés à savoir, le rash cutané et les dysmagnésémies [59]. L'association est actuellement une bonne alternative à la chimiothérapie cytotoxique pour des patients fragiles ou présentant des contre-indications à la chimiothérapie.

3- Indications :

Ils doivent émaner d'un staff multidisciplinaire, regroupant : chirurgien, radiothérapeute, oncologue médicaux, radiologues et anatomo-pathologiste, et ce afin d'adapter au mieux les indications thérapeutiques et améliorer le pronostic. (Figure 15)

Dans notre série plus des deux tiers des cas ont été discutés en RCP « cancers tête et cou » organisée de façon bimensuelle en présence des différentes spécialistes impliquées dans la prise en charge des cancers ORL. Nous n'avons pas pu savoir les raisons pour lesquelles le 1/3 des cas restant la stratégie a été décidé hors RCP. Il est possible qu'il s'agisse d'un problème de traçabilité sur les dossiers, puis que le passage par la RCP est obligatoire selon les recommandations du comité de la RCP locale avant tout traitement.

Les patients de notre série ont été traités selon les différentes modalités thérapeutiques déjà abordées dans le chapitre traitement. Nous avons noté que la RCC est le traitement de référence dans cette série. Aucun patient n'a été traité par radiothérapie exclusive. La chimiothérapie d'induction a été essentiellement considérée dans le cadre de protocole de préservation d'organe. Cependant le protocole de chimiothérapie utilisée en concomitant avec la radiothérapie comporte du CDDP hebdomadaire, schéma qu'il convient d'abandonner après les résultats de

la phase III (2017) ayant montré un taux de rechute locale supérieure comparativement schéma utilisant le CDDP haute dose.

De façon très intéressante, nous avons noté des taux de réponse objective (15%) et des taux de contrôle de la maladie (24%) après chimiothérapie d'induction nettement inférieur aux taux rapporté dans les essais clinique (> 60% de RO). Des études prospectives sur de large population doivent être menées pour vérifier ce résultat et essayer de trouver des explications à ces taux de réponse faible à la chimiothérapie (profil phramaco-génétique différent de la population marocaine, biologie tumorale différente avec une résistance intrinsèque à ces protocoles de chimiothérapie)

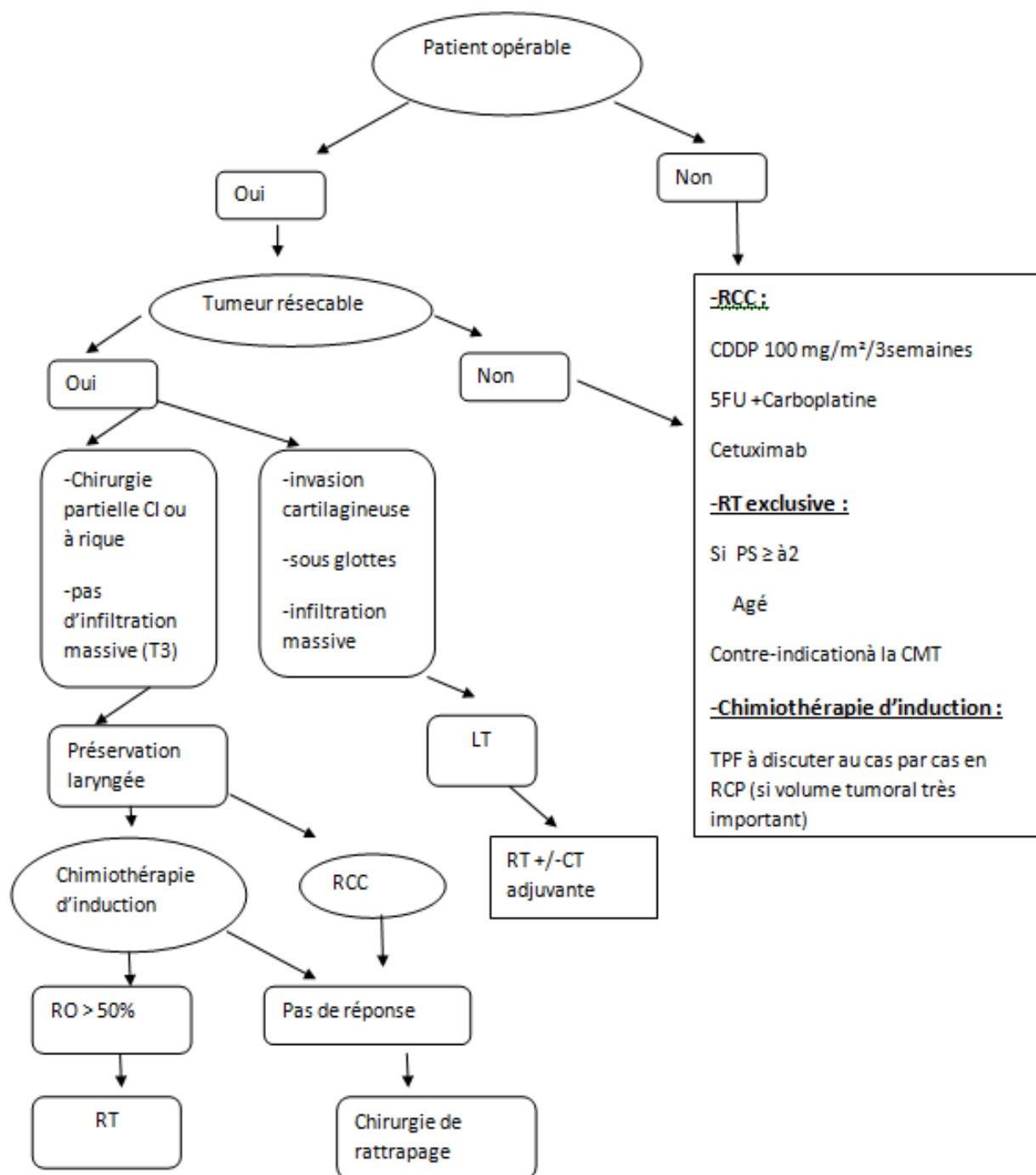


Figure 14 : arbre décisionnelle des indications thérapeutiques d'un cancer du larynx localement avancé

VI-Complications :

1- Complications de la chirurgie laryngée :

Elles sont multiples, et peuvent être : [3,39]

✚ soit immédiates:

- Hématome ou hémorragie extériorisée par la bouche.
- Gêne respiratoire.
- Lâchage de suture.

✚ soit tardives:

- Fistule salivaire ou pharyngostome : complication la plus redoutable après laryngectomie totale, elle est d'autant plus fréquente dans certaines situations (limites d'exérèse tumorale, radiothérapie pré-opératoire, infection, état général du patient...)
- Troubles de la déglutition.
- Infection de la plaie.

2- Complications du curage ganglionnaire :

Elles sont essentiellement à types de séquelles, représentées par des troubles moteurs ou sensitifs du membre supérieur par section nerveuse, en particulier du nerf spinal.

3- Complications de la Radiothérapie :

Les complications post radiques sont diverses, elles peuvent être aiguës à type de mal de rayon, radiodermite, radiomucite, œdème laryngé (qu'il faut guetter, prévenir et traiter à des stades précoces car source fréquente d'abandon de traitement).

Tardivement, les complications les plus fréquentes sont l'asialie (quasi-constante et très gênante), l'agueusie, la radiodermite et radiomucite chronique ,la fibrose musculaire ainsi que les complications neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, la radiothérapie peut laisser des séquelles à type de troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) voir des cancers secondaires (10 à 15 ans après la radiothérapie).

4- Complications de la Chimiothérapie :

Les effets secondaires nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénale et surtout hématologique. Ces derniers peuvent être prévenus par l'utilisation de facteurs de croissance et doivent être surveillés cliniquement et biologiquement de façon régulière [3].

Le profil de tolérance de notre série n'a pu être correctement évalué vu le manque de données (effets secondaires, et leur grade) sur les dossiers patient.

VII- Surveillance et pronostic :

1 - Surveillance :

1-1- But :

Au cours du traitement : Elle permet de rechercher et de traiter les complications liées à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

Après le traitement : Elle permet de détecter les complications tardives et les séquelles de traitement, ainsi que les récurrences loco-régionales et les métastases.

1-2- Moyens :

Ils sont de deux types :

- Clinique : Grâce à un examen clinique général et plus particulièrement stomatologique et ORL.
- Paraclinique : Possible grâce à la laryngoscopie (avec biopsie) et un scanner laryngé avec une radiographie thoracique et une échographie abdominale.
- Ce bilan doit être fait 3 à 6 mois après la fin de la radiothérapie.

1-3- Rythme :

Le patient sera revu en consultation de surveillance tous les 2 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans à vie.

2 - Pronostic :

2-1- Facteurs pronostics :

Le pronostic du cancer du larynx dépend de nombreux facteurs :

- Le siège : Pour un même stade, les cancers glottiques ont un meilleur pronostic que les cancers supra-glottiques. Le taux de survie à 5 ans est de 77% dans les cancers glottiques et de 56% dans les cancers supra-glottiques et 42% dans les cancers sous glottiques. Cette différence de pronostic serait liée à la fréquence

élevée des récurrences et des métastases ganglionnaires dans les cancers supra-glottiques [48].

- Stade TNM : Il représente un facteur pronostique important. Le stade I (Faible volume tumoral et pas d'atteinte ganglionnaire) constitue le meilleur pronostic, quelque soit le siège tumoral. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique majeur.

- Le sexe : Malgré que certains auteurs aient retrouvé un meilleur pronostic chez les femmes, il semble bien qu'il n'y ait pas de différences en rapport avec le sexe [49].

- L'âge : Plusieurs études récentes montrent qu'une population âgée peut parfaitement bénéficier d'un traitement curatif aussi bien chirurgical que radiothérapeutique [50,51] avec une survie sans récurrence comparable aux patients jeunes [52].

- Comorbidités : C'est l'association du cancer du larynx à une autre pathologie non néoplasique et qui assombrit le pronostic quel que soit le stade.

- Anémie : C'est également un facteur pronostic important surtout s'il existe avant une radiochimiothérapie.

- Facteurs histopathologiques prédictifs:

- Ø Les marges de résection :

- L'excision complète de la tumeur est le principe le plus important en chirurgie carcinologique. Des marges de résection négatives sont généralement associées à une récurrence diminuée et une survie augmentée.

- Ø Infiltration lymphovasculaire et périneurale :

- La pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques est associée à une tendance augmentée d'atteinte des ganglions lymphatiques et et/ou de métastases à distance. Parallèlement, l'invasion

périneurale est associée avec un haut risque de récurrence locale, de métastases ganglionnaire et une survie diminuée [54].

Ø Statut ganglionnaire :

L'extension lymphatique est un majeur facteur pronostic, vu que dans la littérature, les patients avec un statut N2 ou N3 avaient un pourcentage compris entre 20 et 30% de chance à survivre à 5 ans après le traitement.

Un pronostic péjoratif est aussi retrouvé en cas de rupture extra capsulaire, définissant une relation causale, tant que le nombre augmente des métastases ganglionnaires avec rupture extra capsulaire, le pronostic est défavorable, expliqué par des taux de survie globale et sans rechute très bas en rapport avec des récurrences locorégionales et métastases à distance [55].

L'analyse des facteurs pronostiques dans notre série n'a pas pu identifier une corrélation entre les différents paramètres étudiés (clinique, biologique, histologique et thérapeutique) probablement secondaire à un manque de puissance statistique liée au faible effectif de l'échantillon étudié.

2-2- Survie :

La survie globale à 5 ans des cancers du larynx est de 59% tout stade confondu. Le taux de survie n'a pas significativement changé durant les 30 dernières années [56]. La survie à 5 ans est de 20 à 50 % pour les stades III et de 10 à 30 % pour les stades IV [62]. Les médianes de survie de la présente série rejoignent ceux de la littérature. L'amélioration des résultats thérapeutiques pour ces stades nécessitent l'inclusion des patients dans des essais cliniques innovants.

CONCLUSION

Les cancers du larynx occupent une place importante dans l'ensemble des cancers des VADS. L'augmentation de l'incidence du tabagisme et de l'intoxication alcoolique, principaux facteurs de risque, en est très probablement la raison.

Les symptômes sont souvent latents, négligés par les patients, imposent de la part des médecins une grande rigueur dans la démarche diagnostique. Cependant, ils peuvent être diagnostiqués précocement et le raffinement de leur exploration endoscopique et en imagerie permet d'en faire un bilan d'extension précis.

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs paramètres et doivent être prises lors de Réunions de concertation pluridisciplinaire et adaptées au cas par cas et la tendance actuelle est à la préservation du larynx, tout en restant carcinologiquement efficace.

La surveillance médicale doit être régulière et prolongée pour déceler une évolution carcinologique, traiter d'éventuelles complications, suppléer à la toxicité des rayons et accompagner le malade dans sa lutte en étant à son écoute au cours du suivi.

Du fait du rôle important de l'intoxication alcoolique tabagique dans la genèse de ce cancer, le contrôle de ces cancers passe obligatoirement par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

RESUMES

RESUME

Le cancer du larynx occupe le deuxième rang des cancers tête et cou dans le monde, touchant surtout le sexe masculin entre 45 et 70ans. La consommation alcoolo-tabagique constitue le principal facteur de risque.

Notre étude a concerné 34 cas de cancers du larynx localement avancés colligés au service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès entre Janvier 2014 et Décembre 2016.

Le délai moyen à la consultation était de 8 mois et 58% n'ont consulté qu'au-delà de 6 mois après le début des symptômes. La symptomatologie était dominée par la dysphonie et le carcinome épidermoïde était le seul type histologique retrouvé. Au diagnostic, 55% des tumeurs étaient classées stade IV.

La chirurgie était réalisée dans 14% des cas. La radiothérapie a été réalisée chez 63% des cas : radio-chimiothérapie chez 19 patients et exclusive chez 3 patients. La chimiothérapie a été faite chez 24 patients, essentiellement en situation néoadjuvante (chimiothérapie d'induction) ou association à la radiothérapie. Sur l'ensemble des patients suivis, la médiane de survie globale était de 18mois.

Le cancer du larynx représente 1 à 2 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. La plupart des cas sont encore diagnostiqués à des stades tardifs dans notre contexte. Le traitement des formes localement avancés se base surtout sur la théorie de préservation laryngée. Le contrôle de ce cancer lié étroitement à la consommation alcoolo-tabagique passe par la mise en place de campagnes d'information et d'éducation de la santé sur les modes de vie à risque.

SUMMARY

Laryngeal cancer is the second most common form of head and neck cancer in the world, affecting mostly men between 45 and 70 years of age. Alcohol and tobacco consumption is the main risk factor.

Our study involved 34 cases of locally advanced laryngeal cancers collected at the medical oncology service of the HASSAN II University Hospital in Fes between January 2014 and December 2016.

The average time to consultation was 8 months and 58% consulted only after 6 months after the onset of symptoms. The symptomatology was dominated by dysphonia and epidermoid carcinoma was the only histological type found. At diagnosis, 55% of the tumors were classified as stage IV.

Surgery was performed in 14% of cases. Radiotherapy was performed in 63% of the cases: radio-chemotherapy in 19 patients and exclusive in 3 patients. The chemotherapy was performed in 24 patients, mainly in neoadjuvant situation (induction chemotherapy) or combination with radiotherapy. Of the total follow-up patients, the median overall survival was 18 months.

Cancer of the larynx represents 1 to 2% of the cancers diagnosed every year in the world. Most cases are still diagnosed late in our context. The treatment of locally advanced forms is mainly based on laryngeal preservation theory. The control of this cancer, which is closely linked to alcohol and tobacco consumption, involves the setting up of information and health education campaigns on risky lifestyles.

مطلق

سوط النخ نجره هؤاني أكثؤشك لالسط الشبوعا في الرألألرقبة لقع الم، يؤثر اقلع الب على
الرج لالذين تراوأحم لرم بين 45 و 70 سنة من العمر. ويعد لدها كالكحول التبغ ألى اخطر
الرئبي.

و شد ملتکد تذا 34 الة من سرت المزد نجل مقة قد ممق دلي التي جمعه ا في مصلحة كلوجيا في
الهد تشالفي امعي الحلقثاني في فلينين اير 2014 ديد مير 2016.

كان متوسط وقت العلاج 8 أشهر و 58% تشخيص قبل قطب بعد 6 أشهر بعد ظهور الأعراض وقده من على أعراض المرض خلال نطقه. تبرأ النوع النسيجي carcinome épidermoïde الوحيد الذي وجد.

في التشخيص، تم تصنيف 55% من الأورام على أنها المرحلة الرابعة.

أجريت الجراحة في 14% من لدات. تم إجراء العلاج لإشعاعي في 63% من لدات: العلاج الكيماوي أو الراديوي في 19 مريضاً وحصري في 3 مريضاً. وأجري العلاج مبدئياً في 24 مريضاً، وذلك لدلدا في الضلع مبدئياً (العلاج مبدئياً أو تأهيلي) أو لدمع مع العلاج لإشعاعي.

من مجموع المرضى أبعثت أنما تالسطق ماء على فيجيداع قومما 18 شهر.

سوط المنحدر قيمته 1 إلى 2٪ الطول انما التي يتعمق خيصها الكعب لم اقلع الم. ولا تنزل معظم الدالات مشخصة في وقتنا آخر فيد اقلع تمد علاج شكم في قد ممة حاليلا بلد ا على نظرا لة ف اظ على الدنجر قو تنطوي السيطر ة على هذا السوط ان، الذي يرتبط بطول ق بل بلد تهاك الكحول ا تدبغ، إعطى امة د ملا شقية في مل على معلوم والتا تثقف الصحيح شأ أن مالطي ا القخطر ة.

ANNEXES

ANNEXE 1 :CLASSIFICTION TNM ET UICC 7^{ème} Edition

Les tumeurs au larynx sont décrites selon l'emplacement où elles se développent dans le [larynx](#) : étage sus-glottique, glotte ou étage sous-glottique. La classification TNM est utilisée pour classer seulement les carcinomes épidermoïdes du larynx.

Tumeur primitive (T) – Étage sus-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à seulement une partie de l'étage sus-glottique. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Tumeur envahissant le revêtement (muqueuse) de plus d'une zone adjacente de l'étage sus-glottique ou de la glotte ou s'est propagée au tissu situé au-delà de l'étage sus-glottique (par exemple, la muqueuse à la base de la langue, de la vallécule ou de la paroi interne du sinus piriforme). Les cordes vocales sont mobiles (la tumeur ne les rend pas fixes).
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la région postcricoïde, la loge HTE, l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles à l'avant du cou, qu'on appelle muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Glotte

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1a	Tumeur limitée à une seule corde vocale. Les cordes vocales bougent normalement.
T1b	Tumeur présente sur les deux cordes vocales. Les cordes vocales bougent normalement.
T2	Un ou plusieurs éléments parmi les suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant l'étage sus-glottique. • Tumeur envahissant l'étage sous-glottique. • Les cordes vocales ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.
T3	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur limitée au larynx et cordes vocales fixes (ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur). • Tumeur envahissant les structures partout dans le larynx (par exemple, la tumeur atteint l'espace paraglottique ou la corticale interne du cartilage thyroïde).
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant la corticale externe du cartilage thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Tumeur primitive (T) – Étage sous-glottique

TX	Impossible d'évaluer la tumeur primitive
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur limitée à l'étage sous-glottique.
T2	Tumeur étendue à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales sont normales ou ne peuvent pas bouger entièrement en raison de la tumeur.

T3	Tumeur limitée au larynx. Les cordes vocales sont fixes ou ne peuvent pas bouger en raison de la tumeur.
T4a	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • Tumeur envahissant le cartilage cricoïde ou thyroïde. • Tumeur envahissant les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens).
T4b	Tumeur a envahi l'espace prévertébral (région située devant les os du cou), s'est développée dans les tissus autour de l'artère carotide ou est descendue dans la région thoracique.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX	Impossible d'évaluer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Aucune métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre de 3 cm ou moins.
N2a	Présence de métastases dans un seul ganglion lymphatique du cou situé du même côté que la tumeur, le ganglion lymphatique ayant un diamètre supérieur à 3 cm mais inférieur à 6 cm.
N2b	Présence de métastases dans plus d'un ganglion lymphatique du cou du même côté que la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N2c	Présence de métastases dans des ganglions lymphatiques situés des deux côtés du cou ou des ganglions lymphatiques du cou situés du côté opposé à la tumeur. Aucun ganglion lymphatique ne mesure plus de 6 cm de diamètre.
N3	Présence de métastases dans un ganglion lymphatique du cou dont le diamètre est supérieur à 6 cm.

Métastases à distance (M)

M0	Aucune métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

L'UICC regroupe davantage les données de la classification TNM pour former les stades qui apparaissent dans le tableau suivant.

Stade de l'UICC	TNM			Explication
Stade 0	Tis	N0	M0	Carcinome in situ On observe le cancer seulement à la surface du revêtement du larynx.
Stade I	T1	N0	M0	On observe le cancer dans la région du larynx où il a pris naissance et les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est limitée à une seule zone de l'étage sus-glottique. • La tumeur est présente dans une seule corde vocale ou dans les deux. • La tumeur est limitée à l'étage sous-glottique.
Stade II	T2	N0	M0	La tumeur s'est propagée à une autre partie du larynx que celle où elle a pris naissance. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur a pris naissance dans l'étage sus-glottique et s'est propagée à plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins. • La tumeur a pris naissance dans la glotte et s'est propagée aux tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ont une mobilité restreinte ou les deux. • La tumeur a pris naissance dans l'étage sous-glottique et s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité restreinte.
Stade III	T1	N1	M0	Le cancer est limité à une seule région du larynx. Il s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral (ganglion lymphatique situé du même côté du cou que la tumeur) dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans l'étage sus-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur s'est propagée à une seule corde vocale ou aux deux ainsi qu'à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement. • La tumeur est présente dans l'étage sous-glottique et dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales bougent normalement.

	T2	N1	M0	Le cancer s'est propagé à une autre région du larynx que celle où il a pris naissance et à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. L'un des éléments suivants s'applique : • La tumeur est présente dans plus d'une zone de l'étage sus-glottique ou dans les tissus voisins; présence de métastases dans un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir des cordes vocales vers les tissus voisins (étage sus-glottique ou étage sous-glottique) ou les cordes vocales ne peuvent pas bouger normalement ou les deux. La tumeur a atteint un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. • La tumeur s'est propagée à partir de l'étage sous-glottique vers une seule corde vocale ou les deux ainsi que vers un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins. Les cordes vocales peuvent ne pas bouger normalement.
	T3	N0	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T3	N1	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx ou les deux. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
Stade IVA	T1	N2	M0	La tumeur est limitée à une région du larynx seulement. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T2	N2	M0	La tumeur s'est propagée à une partie du larynx différente de celle où elle a pris naissance. Les cordes vocales peuvent avoir une mobilité limitée. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.

	T3	N2	M0	La tumeur est limitée au larynx et les cordes vocales sont fixes (ne peuvent pas bouger) ou la tumeur s'est propagée partout dans le larynx. Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
	T4a	N0	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.
	T4a	N1	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique homolatéral dont la taille est de 3 cm ou moins.
	T4a	N2	M0	Un seul ou les deux éléments suivants s'appliquent : • La tumeur a envahi le cartilage cricoïde ou thyroïde. • La tumeur a envahi les tissus situés au-delà du larynx (par exemple, peut atteindre la trachée ou les tissus mous du cou, comme la thyroïde, l'œsophage, les muscles de la langue ou les muscles sous-hyoïdiens). Le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique ou plus, d'un côté ou l'autre du cou. Les ganglions lymphatiques mesurent plus de 3 cm, mais moins de 6 cm.
Stade IVB	T4b	Tout N	M0	La tumeur s'est propagée à la région située devant la colonne vertébrale à l'arrière du cou ou s'est développée autour de l'artère carotide dans le cou ou vers le bas dans la région thoracique. Les ganglions lymphatiques au cou peuvent être atteints, peu importe leur nombre ou leur taille.
	Tout T	N3	M0	La tumeur peut être de n'importe quelle taille et le cancer s'est propagé à un ganglion lymphatique dont la taille est supérieure à 6 cm.
Stade IVC	Tout T	Tout N	M1	Le cancer s'est propagé vers d'autres parties du corps, comme un poumon, le foie ou un os.

ANNEXE2 : Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Age : ans

Sexe : M ..☐ F ...☐

Origine : urbaine ...☐ rurale ...☐

Niveau socio-économique :

Les Antécédents :

 Médicaux :

 Chirurgicaux :

 Toxiques :

 -Tabagisme Oui ..☐ Non ..☐ Si oui :.....paq /an

 -Alcoolisme Oui ..☐ Non ...☐

 -Cannabisme Oui ..☐ Non ...☐

Profession à risque : Oui ..☐ Non ... ☐

ATCD d'irradiation cervicale : Oui ... ☐ Non ...☐

ATCD de laryngite chronique : Oui ... ☐ Non ...☐

Clinique :

 Début :

 CDD :

 Dysphonie : ...

 Dyspnée :

 Dysphagie : ...

 Toux sèche :

 Expectorations hémoptoïques :

 Adénopathies cervicales : ...

 AEG : ...

 Autres : ...

 Délai de consultation :

Diagnostic :

 Laryngoscopie indirecte ..☐

 Laryngoscopie directe ... ☐

 -Siège :

 -Aspect :

 -Mobilité des cordes vocales :

Confirmation histologique :

Date :

Type histologique :

Différenciation :

Bilan d'extension :

Radiographie thoracique

Date :

Echographie abdominale ...

Date :

TDM cervicale ...

Date :

Classification clinique :

Traitement :

A visée curative ☐

A visée palliative... ☐

Chirurgie : Oui ..☐ Non ..☐

Date :

Laryngectomie totale : ...

Laryngectomie partielle : ...

Corpectomie:...

Curage ganglionnaire : ...

Complications post-op :

Anatomopathologie :

Date :

Type histologique :

Classification :

La radiothérapie :

Exclusive

..☐

Adjuvante ..☐

☐ Association radio

chimiothérapie ...

Date :

Dose :

Volume tumoral :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité :

Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction ☐

Association radio chimiothérapie ☐

Palliative ☐.

Date :

Protocole :

Nombre de cures

Toxicité :

Suivi :

Rémission : ...

Progression : ...

Récidive : ...

Délai :

Prise en charge :

Siège :

Evolution

Métastases ☐

Date :

Traitement :

Annexe 3 : Base de données EXCEL

A24																		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	IP	Téléphone	NOM	AGE	SEXE	ORIGINE	ex-malade (TUMOR)	ADADOM	expériences (papier/décor)	conjugé (deux)	ALCOOLISME	CANNABISME	PROFESSION A RISQUE	ATCDS RÉSULTAT CERVICAL	ATCDS CERVICAL	ex-malade (TUMOR) dans le présent opéra et le présent	SYMPTÔME	SYMPTÔME
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AL	AM
1	TOUX	CAUSEMENT	HAUVAIRE BALANCE	DOULEURS (GORGES/BOULE) I	ES CERVICAL I	AGE	AGE	AUTRES DOULEURS de rebat	TPE DE TPE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE	ITE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

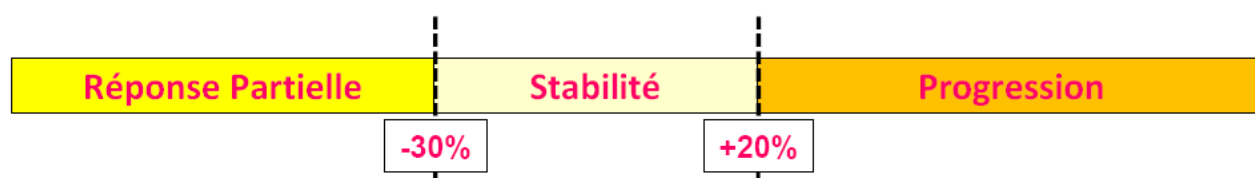
A24																		
	AD	AP	AR	AS	AT	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH
1	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL	MEDECIN TUMORAL
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale	effraction capotale
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

A24																		
	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR
1	TYPE DE PROTOCOLE CONCOMITANT	NO DE CLIN EN ROUSSE/TE/GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE INDUCTION	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE	PROTOCOLE	NO DE CLIN TOXICITE / GRAD	CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		

ANNEXE 4 : RECIST 2000**1 - Lésion cible mesurable:**

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions cibles - Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>

**2 - Lésion non mesurable :**

Type de réponse	Critères
Réponse complète	- Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u> - Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u> - Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	- Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u> - Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...)

3- Evaluation de la réponse tumorale globale :

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

ANNEXE 5 : Classification OMS

Classification OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier D, Dubrulle F, Vilette B. Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-630-A-10, 2001, 13 p.
2. Giovanni A, Ouaknine M, Garrel R. Physiologie de la phonation. EncyclMédChir Oto-rhino-laryngologie, 20-632-A-10, 2003, 15 p.
3. Lefebvre JL, Chevalier D. Cancers du larynx. EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 432–457
- 4- A. Diakité Cancer du larynx : expérience de l'institut national d'oncologie de Rabat, à propos de 404 cas. 2012
- 5- MAIER H, GEWELKE U. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg, 1992 Oct ; 107 (4) : 577-82.
- 6- Morales Suares-Varela M M, Llopis A. Toxic habits in relation to cancer of the larynx. Acta OtorrinolaryngolEsp, 1997 ; 48(1) : 45-50
- 7- Amara Y. Tabac et cancer du larynx chez la femme au Maroc. Thèse n°63 ; 1994 Université Mohamed V – Faculté de Médecine de Rabat.
- 8- Soskolne CL, Zeighami EA, Hanis NM. Laryngeal cancer and occupational exposure to sulfuric acid. Am J Epidemiol 1984;120:358– 69.
- 9- Marchand JL, Luce D. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. Am J Ind Med. 2000;37:581–9.
- 10- Licitra L, Bernier J, Grandi C. Cancer of the Larynx. Critical Reviews in Oncology/Hematology 47 (2003) 65-80
- 11- Schantz SP, Spitz MR, Hsu TC. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic risk of multiple primary malignancies. J Natl Cancer Inst 1990;82:1773–5.

- 12-Cloos J, Braakhuis BJ, Steen I. Increased mutagen sensitivity in head-and-neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors.Int J Cancer 1994;56:816–89.
- 13-Cheng L, Sturgis EM.Glutathione-S-transferase polymorphisms and risk of squamous-cell carcinoma of the head and neck.Int J Cancer 1999;84:220–4
- 14-Jourenkova N, Reinikainen M, Bouchardy C. Larynx cancer risk in relation to glutathione S-transferase M1 and T1 genotypes and tobacco smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:19–23
- 15-Teppo H, Koivunen P, Sipila S. Decreasing incidence and improved survival of laryngeal cancer in Finland.ActaOncol 2001;40:791_/5.
- 16-Gillison ML, Koch WM. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-20
- 17-Mork J, Lie AK, Glattre E. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2001;344:1125-31.
- 18-Teppo H, Alho OP. Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. Oral Oncology 45 (2009) 692–695.
- 19-Habermann W, Bergholda, Devaney TT. Carcinoma of the larynx : predictors of diagnostic delay. Laryngoscope 2001 ; 111 : 653 – 6.
- 20-Benider A. Les cancers du larynx à propos de 87 cas traités par radiothérapie exclusive. Thèse n° 119 Année 1987 Université Hassan II Faculté de Médecine.
- 21-Tomasz Skóra et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. European Archives of Oto-rhinolaryngology 272(3): 2015, 673–679.

- 22-Miziara ID, Cahali MB, Murakami MS. Cancer of the larynx : correlation of clinical characteristics site of origin , stage, histology and diagnostics delay. Rev laryngolOtolRhinol1998 ; 119(2): 101-4.
- 23-Pinilla M, Gonzalez FM. Cervical Lymph mode involvement in Laryngeal carcinoma : a retrospective study of 430 cases. ActaOtorrinolaryngolEsp2001 ; 52(3) : 213-8.
- 24-Dhooge IJ.Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer.
- 25-Colin S Poon , Kerstin M Stenson ,Official topic from Up to Date ,laryngeal cancer
- 26-Jones AS, Morar PM, Phillips D.Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Cancer 1995 ; 75(6) : 1343-53.
- 27-Kaanders J, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics,treatment, supportive care and rehabilitation. Radiotherapy and Oncology 63 (2002) 299–307.
- 28-Pasquesoone X, Chevalier D. Cancer of the hypopharynx and the larynx.Epidemiology, diagnosis, complications and long-term treatment. Rev. Prat., 2000 Jan 1 ; 50 (1) : 79-83.
- 29-Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. Eur. J. Radiol. 2000 ; 33(3) :216-29
- 30-Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : a comparison of the MR and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995; 194(3):661.
- 31-Leicher-Duber A, Bleier R, Duber C. Regional lymph node metastasis in malignant tumors of the hand and neck : value of diagnostics procedures. Laryngorhinootologie 1991;70(1):27-31

- 32-Castelijns J, Gerritsen GJ, Kaiser M. Invasion of laryngeal cartilage by cancer comparison of CT and MR imaging. Radiology 1987 ; 166 : 199 –206
- 33-Katsounakis J, Remy H, Uvong T. Impact of magnetic resonance imaging and computed tomography on the staging of laryngeal cancer. Eur Arch otorhinolaryngol 1995; 256 : 206-8.
- 34-Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL Department of Padua University from 1966 to 1976. Acta Oto-Laryngologica, Supplement, 1976 ; 342, pp. 1-88.
- 35-Gilles Poissonnet et al. Cancers ORL : les grands principes thérapeutiques, orl/cancérologie. 2007
- 36-Rudert H, Werner J. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser.Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252:146–8.
- 37-Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann OtolRhinolLaryngol 1998;107:680–8.
- 38-Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrisch G, et al. cordectomy. A proposal for a classification by the working committee, European Laryngological Society Endoscopic.EurArchOtorhinolaryngol 2000; 257:227–31.
- 39-Bonfils P. Pathologie ORL et cervicofaciale. Edition Ellipses 1996
- 40-Lefebvre JL, Calais G. La préservation laryngée, état de la question. Cancer/Radiothérapie 9 (2005) 37–41
- 41-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 42-- Y Pointreau et al. Radiotherapy of Larynx Cancers / Cancer Radiother 20 Suppl, 2016, 131-135.

- 43-Prades JM, Reyt E. Cancers du larynx. EMC -Oto-rhino-laryngologie ;8(2):2013,1-15
- 44-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale 1997 , 20901 F10.
- 45-G. Calais et al. Cancers des voies aérodigestives supérieures : le retour de la chimiothérapie néoadjuvante ? Cancer/Radiothérapie Volume 17,n° 5-6 pages 498-501
- 46-Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Oncologist;12: 2007, 967–974.
- 47-Pignon JP et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma : three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group.Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet; 355, 2000 : 949–55.
- 48-Silvestri F, Bussani R. Supraglotticvs glottic laryngeal cancer : Epidemiological and pathological aspects. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1992;54 (1) : 43– 8.
- 49-Kokoska M, Piccirillo J, Haughey B. Gender differences in cancer of the larynx. Ann OtolRhinolLaryngol1995 ; 104 : 419 – 425.
- 50-ALLAL AS, MAIRE D, BECKER M et al: feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly .cancer .2000,88(3): 648-652
- 51-SARINI J, FOURNIER C, LEFEBVRE.JL et al: head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients:along-term retrospective review of 273 cases?ArchOtolaryngol head neck Surg ?2001 Sep; 127(9):1089-92
- 52- BHATTACHARYYA N: Amatched survival analysis for squamous cell carcinoma of the head and neck in the eldry.laryngoscope 2003;113(2): 368 -72

- 53-ROBBINS KT: prognostic and therapeutique implications of gender and menopausal status in laryngeal cancer .J otolaryngol,1988;17(2):81-5
- 54-Beauvillain de Montreuil C, Peuvrel P. Chimiothérapie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (LNH exclus). Encyclopédie Medico Chirurgicale1997 , 20901 F10.
- 55- Ricardo B. R. et al. Prognostic Significance of Nodal Metastasis in Advanced tumours of the Larynx and Hypopharynx, ActaOtorinolaringolEsp; 63(4): 2012, 292 - -298
- 56-Registre eurpéenEuropean Cancer Observatory EUCAN
- 57-Tomasz Skora, Jadwiga Nowak-Sadzikowska , Anna Mucha-Malecka , BogumiłaSzyszka-Charewicz ,Jerzy Jakubowicz ,BogdanGlinski , Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors
- 58-June Corry, Lester Peters, Stephen Kleid, Danny Rischin , Larynx Preservation for Patients With Locally Advanced Laryngeal Cancer
- 59- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival.LancetOncol. 2010;11:21-8
- 61-ESMO–ESTRO Guidelines Working Group ,Head and neck cancer
- 61- NCCN Guidelines ,Laryngeal cancer
- 62- C. Monnerat, S. Faivre, E. Raymond. La chimiothérapie d'induction dans les cancers ORL localement avancés. La Lettre du Cancérologue - volume X - n° 1 - janvier/février 2001