



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵉⵏ ⵓⵎⴻⵔⴰⵏ ⵙⴷⵉ ⵎⴻⵎⴻⵔ ⵔⴰⵎⴻⵎ ⵔⴰⵎⴻⵎ  
 Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
 ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵉⵏ ⵓⵎⴻⵔⴰⵏ ⵙⴷⵉ ⵎⴻⵎⴻⵔ ⵔⴰⵎⴻⵎ  
 FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 094/19

# PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU CANCER DU NASOPHARYNX au niveau de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 43 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/05/2019

PAR

Mlle. KANOUNI Nouhaila

Née le 14 Novembre 1992 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du nasopharynx – Profil épidémiologique – Délai de consultation– Epstein-Barr-Virus

JURY

- |  |                  |
|--|------------------|
| M. FETOHI MOHAMED .....                        | PRESIDENT        |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale         |                  |
| M. NADOUR KARIM.....                           | RAPPORTEUR       |
| Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie     |                  |
| M. EL BOUKHARI ALI .....                       | } JUGES          |
| Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie     |                  |
| M. SBITI MOHAMMED.....                         |                  |
| Professeur agrégé de Microbiologie - Virologie |                  |
| M. BAZINE AZIZ.....                            | } MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur agrégé d'Oncologie Médicale         |                  |
| M. BAZINE AMINE.....                           |                  |
| Professeur assistant de Radiothérapie          |                  |

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
ADPs	: Adénopathies
AEG	: Altération de l'état général
ANTI-VCA	: Anti-virus capsid antigen
ATCD	: Antécédent
CE	: Carcinome épidermoïde
CMT	: Chimiothérapie
CRCR	: Registre du cancer de la région de Casablanca
EBV	: Epstein-Barr-virus
IG	: Immunoglobuline
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
LNH	: Lymphome non hodgkinien
NFS	: Numération formule sanguine
NPC	: Carcinome nasopharyngé
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RTH	: Radiothérapie
SIB	: Simultaneous integrated boost
SO	: Scintigraphie osseuse
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TNM	: Tumor nodes metastasis
TSE	: Séquence en écho de spin turbo

UCNT	:Undiferrenciated carcinoma of nasopharyngeal type
UICC	: Union for international cancer control
II	: Nerf optique
III	: Nerf oculomoteur commun
IV	: Nerf pathétique
VI	: Nerf oculomoteur externe
IX	: Nerf glossopharyngien
X	: Nerf vague
XI	: Nerf spinal
XII	: Nerf grand hypogloss

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>RAPPELS</b> .....	<b>10</b>
I. Anatomie du nasopharynx .....	11
1- Parois du nasopharynx.....	15
2- Espaces profonds de la face .....	15
3-Vascularisation du nasopharynx .....	19
4-Innervation du nasopharynx .....	20
5-Drainage lymphatique .....	21
II. Modalité d'extension.....	24
1-Extension locale .....	24
2- Extension ganglionnaire .....	27
3- Extension à distance .....	27
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>28</b>
I- Cadre et intérêt de l'étude .....	29
II- Critères d'inclusion .....	29
III- Critères d'exclusion .....	29
IV - Variables étudiées .....	29
V - Protocoles diagnostique et thérapeutique .....	30
VI - Analyse statistique .....	31
VII- Fiche d'exploitation .....	32
<b>RESULTATS</b> .....	<b>35</b>
I -Le profil épidémiologique .....	36
1. Age .....	36
2. Le sexe .....	37
3.Origine .....	38
4.Habitat .....	39

5. Profession .....	40
6. Antécédents (ATCD) .....	41
II .Données cliniques .....	43
1. Délai moyen de consultation diagnostique .....	43
2. Les circonstances de découverte .....	44
3. Examen clinique .....	47
III .Données paracliniques .....	49
1. Anatomopathologie .....	50
2. Radiologie .....	50
3. Biologie .....	52
IV .Classification TNM .....	53
1. Tumeur primitive.....	53
2. Adénopathies cervicales .....	54
3. Métastase à distance .....	55
4. Stades .....	56
V. Stratégie thérapeutique.....	57
1. Bilan de tolérance .....	57
2. Stratégie thérapeutique en fonction des stades .....	57
3. Moyens thérapeutiques .....	58
VI. Evolution .....	60
1. Survie .....	60
2. Toxicités tardives .....	60
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>62</b>
I. Epidémiologie.....	63
1. Incidence mondiale .....	63
2. Répartition selon l'âge.....	63

---

3. Répartition selon le sexe .....	64
4. Données démographiques .....	65
5. Facteurs de risque .....	67
II .Etude clinique .....	71
1. Délai moyen de consultation diagnostique .....	71
2. Circonstances de découverte .....	71
3. Examen clinique .....	74
III .Bilan paraclinique .....	79
1 .Anatomopathologie .....	79
2. Radiologie .....	81
3. Biologie .....	89
IV .Classification et stadification TNM.....	89
V .Prise en charge thérapeutique .....	92
1–contexte thérapeutique .....	92
2 – Moyens thérapeutiques.....	92
VI Surveillance et pronostic .....	97
1. surveillance .....	97
2. Pronostic .....	97
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>98</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIES</b> .....	<b>106</b>

# INTRODUCTION

Les cancers du nasopharynx regroupent les tumeurs malignes issues des structures lymphoïdes, épithéliales et conjonctives qui composent cette zone anatomique. La plus fréquente de ces tumeurs est le carcinome nasopharyngé(NPC). Les sarcomes et le lymphome sont beaucoup plus rares [1].

Ces cancers représentent une pathologie particulièrement distincte et fortement différente des autres tumeurs de la sphère oto-rhino-laryngologique(ORL).

Ils ont un profil épidémiologique caractéristique lié à leur distribution géographique spécifique et à leur oncogénèse qui semble être fondée sur plusieurs conjectures: génétique, virale et environnementale.

Ils ont une symptomatologie d'emprunt qui est riche mais trompeuse et de déclaration souvent tardive en raison de la topographie lésionnelle profonde basicrânienne peu accessible à l'examen clinique [2].

La cavoscopie joue un rôle indiscutable dans la visualisation et la description de la tumeur ; cependant sa vraie valeur diagnostique réside dans la réalisation de biopsie du processus pour confirmation histologique.

L'expression anatomopathologique est dominée par l'undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT) ; ce dernier est doté d'une très grande lymphophilie lui attribuant un potentiel élevé d'envahissement ganglionnaire, sans méconnaître sa capacité de dissémination hématogène surtout au niveau de l'os mais aussi le foie et le poumon.

L'imagerie médicale occupe une place primordiale car elle permet le bilan d'extension et détermine la classification tumor nodes metastasis (TNM); en outre cette classification individualise les catégories pronostiques et oriente le protocole thérapeutique.

La radiosensibilité et la chimiosensibilité des carcinomes nasopharyngés ont constitué le fil conducteur à la révolution thérapeutique où la radiothérapie et/ou la chimiothérapie forment la pierre angulaire de prise en charge.

L'objectif de ce travail est de rapporter et analyser le profil épidémiologique du cancer du nasopharynx chez les patients de notre série et mettre le point sur les aspects cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs.

# RAPPELS

## I. Anatomie du nasopharynx :

Situé profondément sous la base du crâne, en arrière des fosses nasales et du voile du palais, en avant de l'apophyse basilaire de l'occipital et de l'axis ; le nasopharynx est un carrefour important entre les voies respiratoires et l'oreille moyenne. Contrairement à l'oropharynx et au pharyngolarynx qui constituent un carrefour des voies respiratoires et digestives, le nasopharynx n'est qu'un conduit aérien, le voile du palais l'isolant totalement de l'oropharynx lors de la déglutition alors qu'il laisse librement passer l'air lors de la respiration. Son rôle est également de drainer le mucus sécrété dans les fosses nasales et les sinus vers les voies digestives. Enfin, lors de la déglutition, l'orifice des trompes d'Eustache, en s'ouvrant, permet à l'air de pénétrer vers l'oreille moyenne, en régulant ainsi sa pression [3].

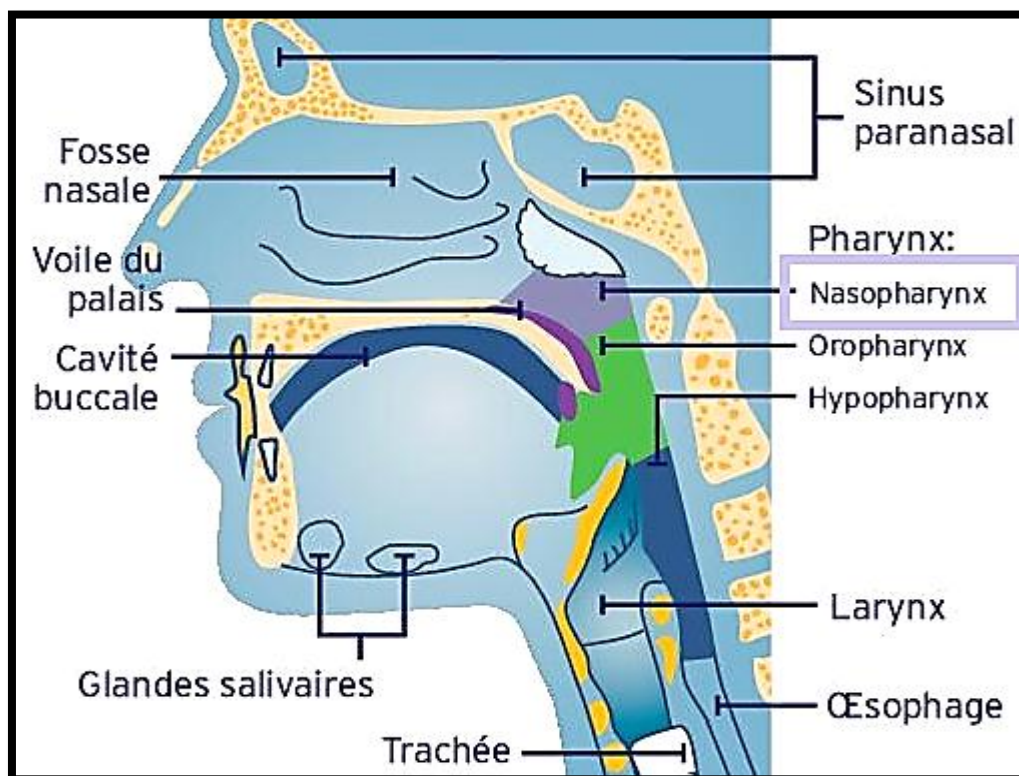


Figure 1: Topographie du nasopharynx [4]

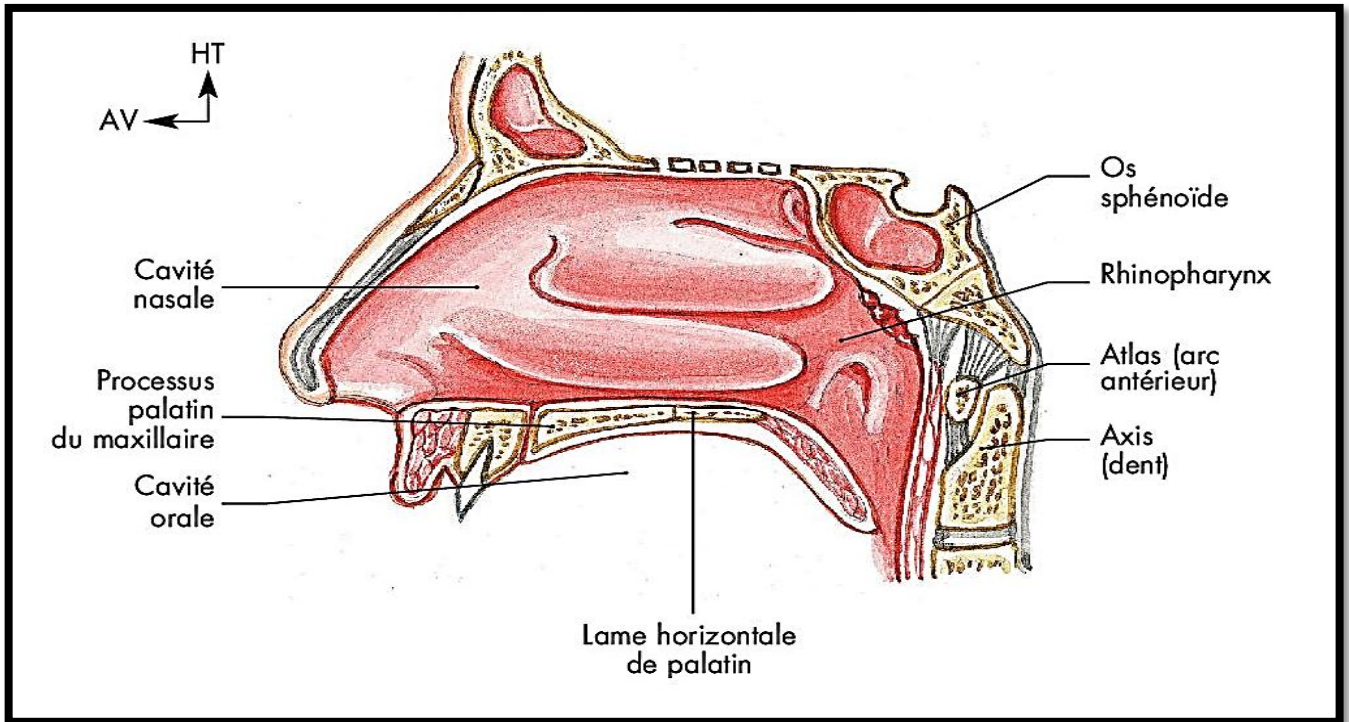


Figure 2 : Coupe anatomique sagittale du nasopharynx [5]

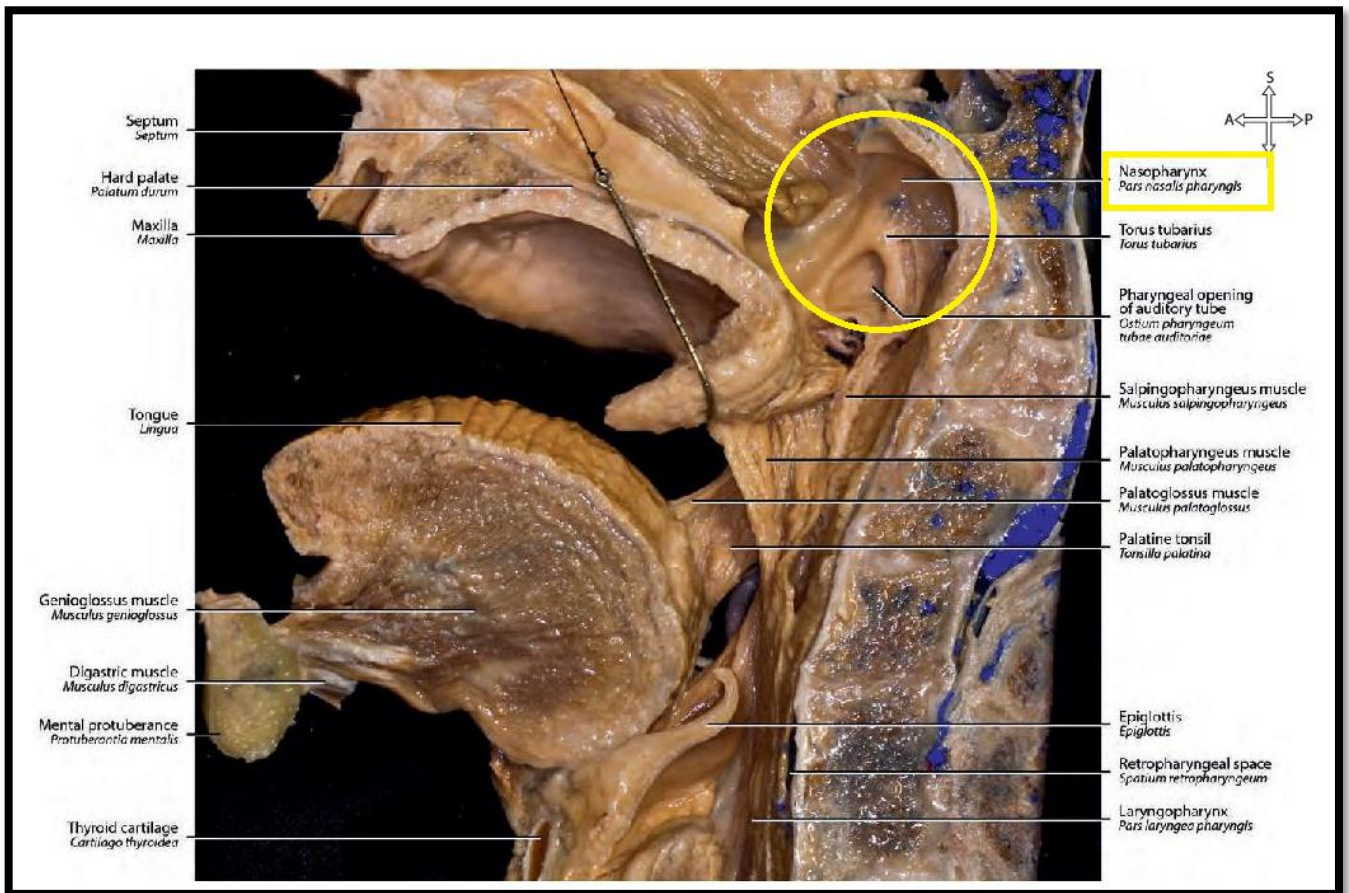


Figure 3 : vue médiale du nasopharynx (cercle jaune) [6]

## 1 – Parois du nasopharynx :

La forme approximativement cubique du nasopharynx lui décrit six parois :

- La paroi antérieure :

Elle est ouverte et en continuité avec les cavités nasales par les choanes.

- La paroi supérieure :

Appelée encore fornix pharyngien ; cette voute concave en bas et en avant présente latéralement la tonsille pharyngienne d'aspect plissé ; ces plis divergent d'un récessus borgne médian, la bourse pharyngienne, plus fréquente chez l'enfant.

- La paroi inférieure :

La cavité nasopharyngée est en continuité en bas avec la cavité de l'oropharynx par l'isthme pharyngien. La position de l'isthme pharyngien est marquée sur la paroi pharyngienne par un repli muqueux causé par le sphincter palatopharyngien sous-jacent, qui est une partie du muscle constricteur supérieur.

- Les parois latérales :

Les principaux Reliefs sur chaque paroi latérale sont :

- l'ostium pharyngien de la trompe auditive
- les reliefs muqueux et replis qui couvrent l'extrémité de la trompe auditive et des muscles adjacents

Du fait de la projection de la trompe auditive en direction postéro-latérale dans le nasopharynx, son anneau postérieur forme un bombement sur la paroi pharyngienne. En arrière de cette formation tubulaire (torus tubaire) se situe le récessus pharyngien. L'ouverture de la trompe auditive est en arrière et légèrement au-dessus du niveau du palais dur, et en dehors du palais mou.

Les replis muqueux en rapport avec la trompe auditive comprennent : le petit pli salpingopharyngien vertical et un large repli surélevé nommé torus de l'élévateur [7].

- La paroi postérieure :

Sur la ligne médiane, elle est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngien et par la membrane atloïdo-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngo-basilaire.

Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête et elle participe à la formation à la des récessus pharyngiens (ou fossette de Rosenmüller) [8].

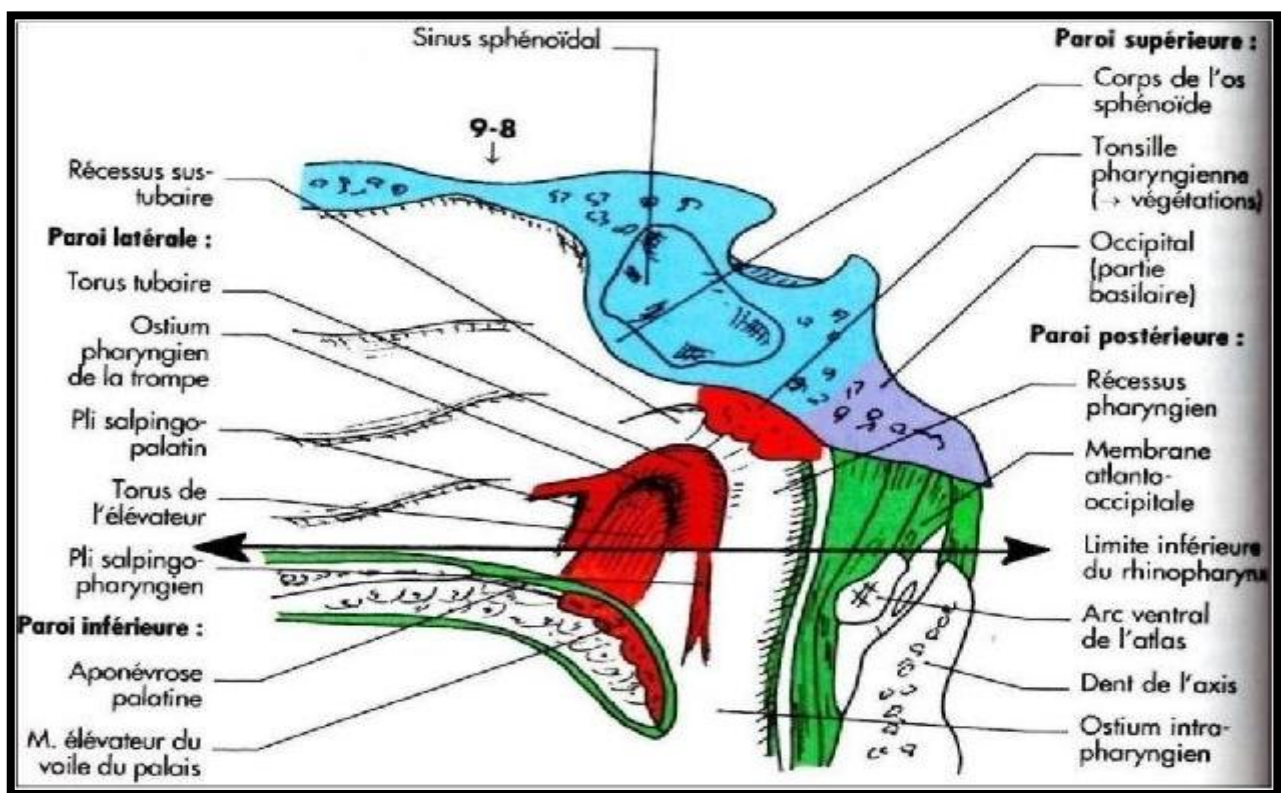


Figure 4 : coupe sagittale médiane des parois du nasopharynx [9]

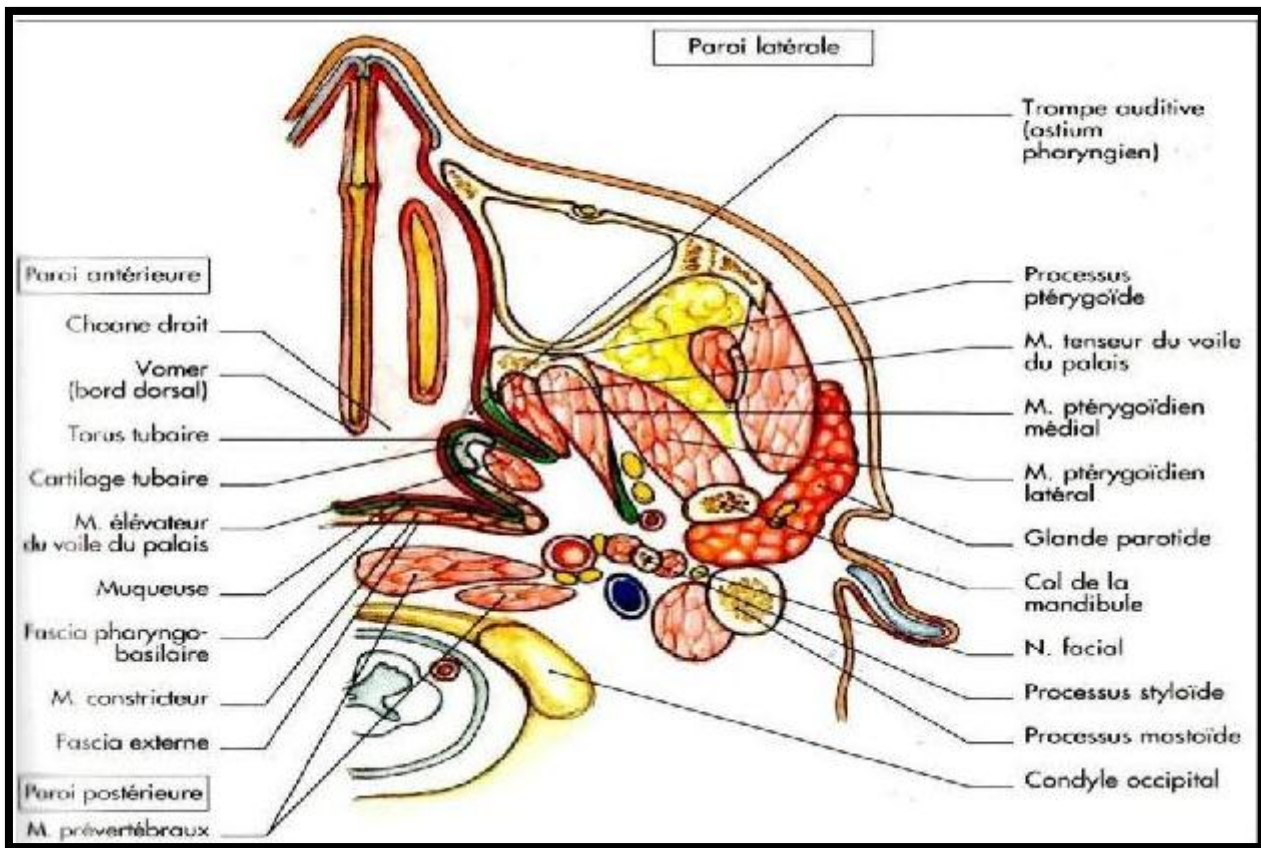


Figure 5 : coupe axiale passant par le nasopharynx [9]

## 2- Espaces profonds de la face :

Les espaces profonds de la face sont des espaces péripharyngiens qui circonscrivent le nasopharynx et l'oropharynx, dont on distingue deux espaces impairs et médians (rétropharyngé et prévertébral) et trois pairs et latéraux (latéropharyngé, infratemporal, parotidien) :

- Espace rétropharyngé :

C'est un espace médian, quasiment virtuel, dont la limite antérieure est constituée par le fascia pharyngo-basilaire, et la limite postérieure par l'aponévrose prévertébrale. Latéralement, les lames de Charpy le séparent théoriquement de l'espace rétrostylien, Sa limite latérale est en fait déterminée par le bord interne de la carotide interne. Vers

le bas, cet espace se prolonge par l'espace rétroviscéral du cou qui descend dans le médiastin postérieur jusqu'en T3–T4.

Cet espace comprend un tissu cellulo-graisseux et des chaînes ganglionnaires rétro-pharyngiennes, qui drainent essentiellement le nasopharynx et l'oropharynx [10].

- Espace prévertébral :

Il est situé en arrière du fascia prévertébral et contient les muscles prévertébraux (le muscle long de la tête en dedans et en dehors le muscle droit de la tête).

- Espace latéropharyngé :

Il est divisé par le diaphragme stylien en deux espaces :

- Espace carotidien : c'est un espace latéral pair, il est limité :

- en avant, par le diaphragme stylien et l'apophyse styloïde, qui le séparent de l'espace préstylien
- en arrière, par l'aponévrose prévertébrale.
- en haut, par la partie de la base du crâne comprenant le canal carotidien, le foramen jugulaire et le foramen de l'hypoglosse ;
- en dehors, par le muscle sterno-cléido-mastoïdien(SCM).
- en dedans avec l'espace rétropharyngé
- Cet espace comprend des éléments vasculo-nerveux importants :
- l'artère carotide interne, qui monte verticalement jusqu'au foramen carotidien ;
- la veine jugulaire interne, venant du foramen jugulaire, est postérolatérale par rapport à l'artère, et croise le ventre postérieur du muscle digastrique
- des ganglions lymphatiques de la chaîne jugulaire interne, et le ganglion sous-digastrique

- les quatre derniers nerfs crâniens : nerf glossopharyngien(IX), nerf vague(X), nerf spinal(XI), nerf hypoglosse(XII), et le nerf facial (VII) dans une courte portion de son trajet
- le ganglion cervical supérieur du sympathique.

➤ Espace parapharyngé

Les limites de cet espace sont les suivantes :

- antérieure: aponévrose ptérygoïdienne médiale
- latérale: aponévrose du lobe profond de la parotide (inconstante)
- postérieure: segment médial du diaphragme stylien
- médiale: paroi latérale du pharynx

Il contient un tissu cellulo-graisseux de forme triangulaire, l'artère maxillaire interne, l'artère pharyngienne ascendante et le plexus pharyngé veineux [11].

- Espace infratemporal :

Il est limité en dehors par le ramus mandibulaire et par l'arcade zygomatique. Sa limite interne constitue la frontière externe de l'espace latéropharyngé. L'espace masticateur englobe la fosse infratemporale et les structures en dehors du ramus mandibulaire et au-dessus de l'arcade zygomatique

- Espace parotidien :

Il comprend la partie profonde de la glande parotide, située en dedans du plan du nerf facial intra-parotidien, des branches de division du nerf facial, la carotide externe et des ganglions.

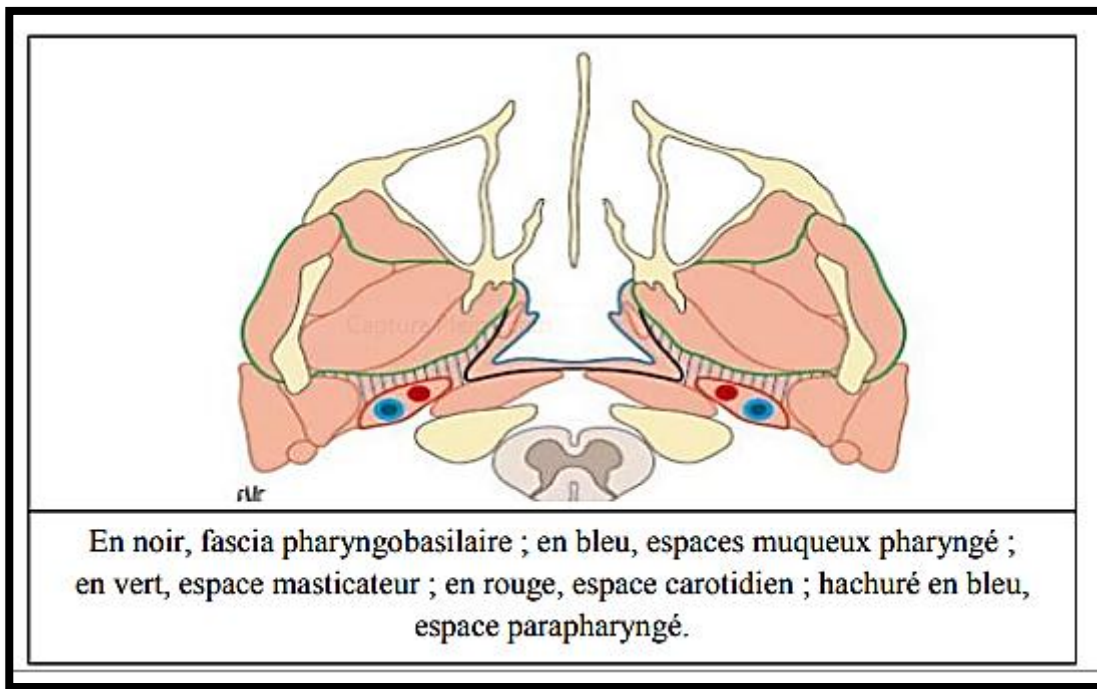


Figure 6 : Coupe axiale passant par les espaces profonds de la face [12]

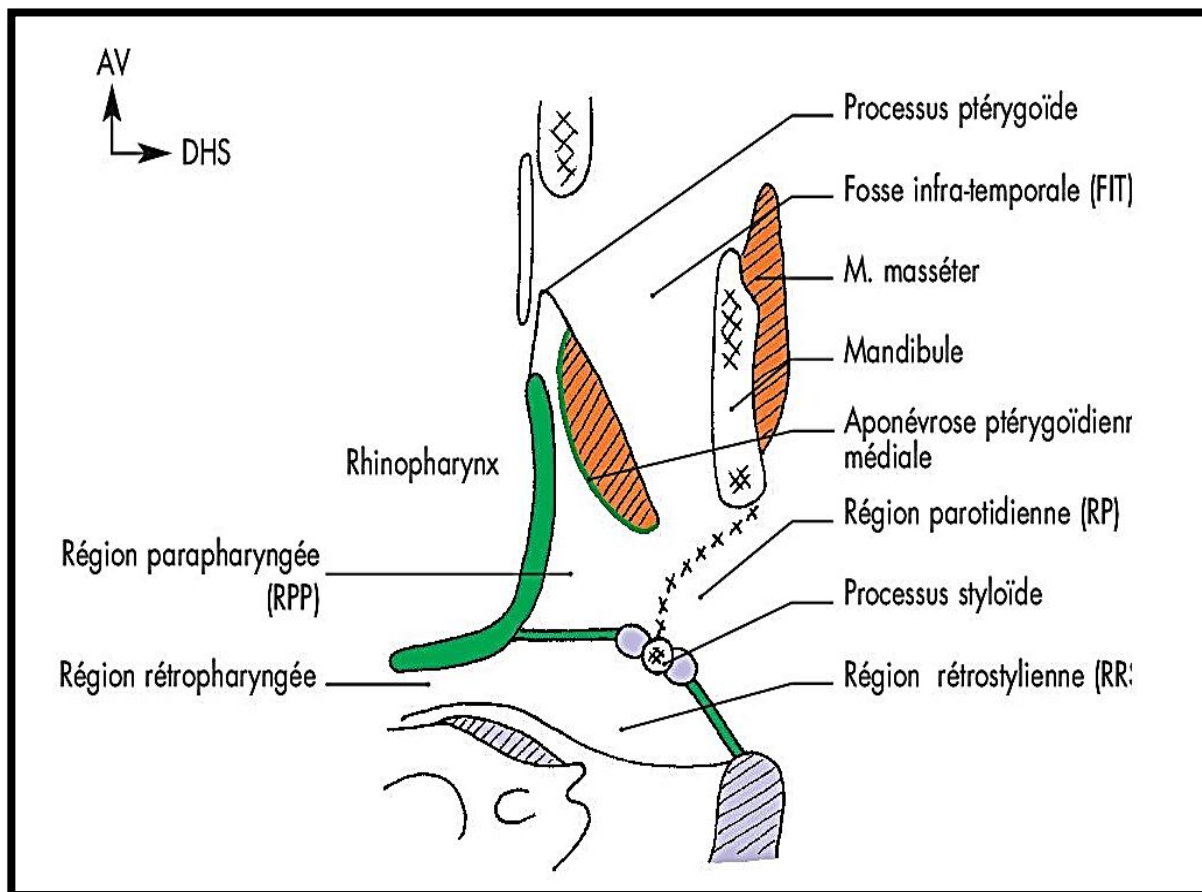


Figure 7 : Coupe axiale schématique des espaces à la hauteur du nasopharynx [5]

### 3-Vascularisation du nasopharynx :

La vascularisation artérielle du nasopharynx est tributaire du système carotidien externe par le biais de l'artère pharyngienne ascendante, plus accessoirement par les branches de l'artère maxillaire interne et de l'artère faciale. [13]

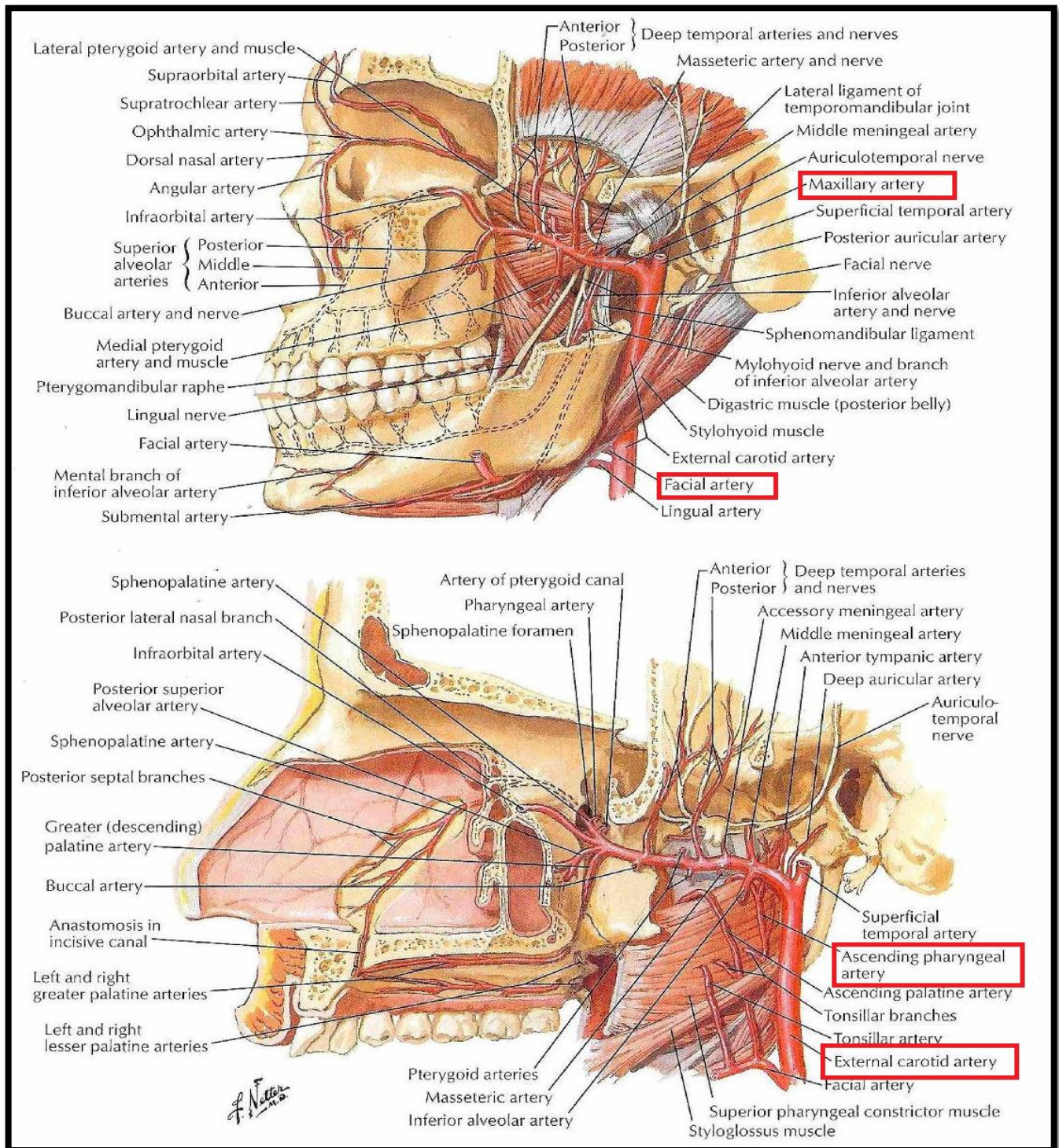


Figure 8 :Vascularisation artérielle du nasopharynx [14]

### 4-Innervation du nasopharynx :

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien assuré par les nerfs glossopharyngien(IX), vague(X) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique [13]

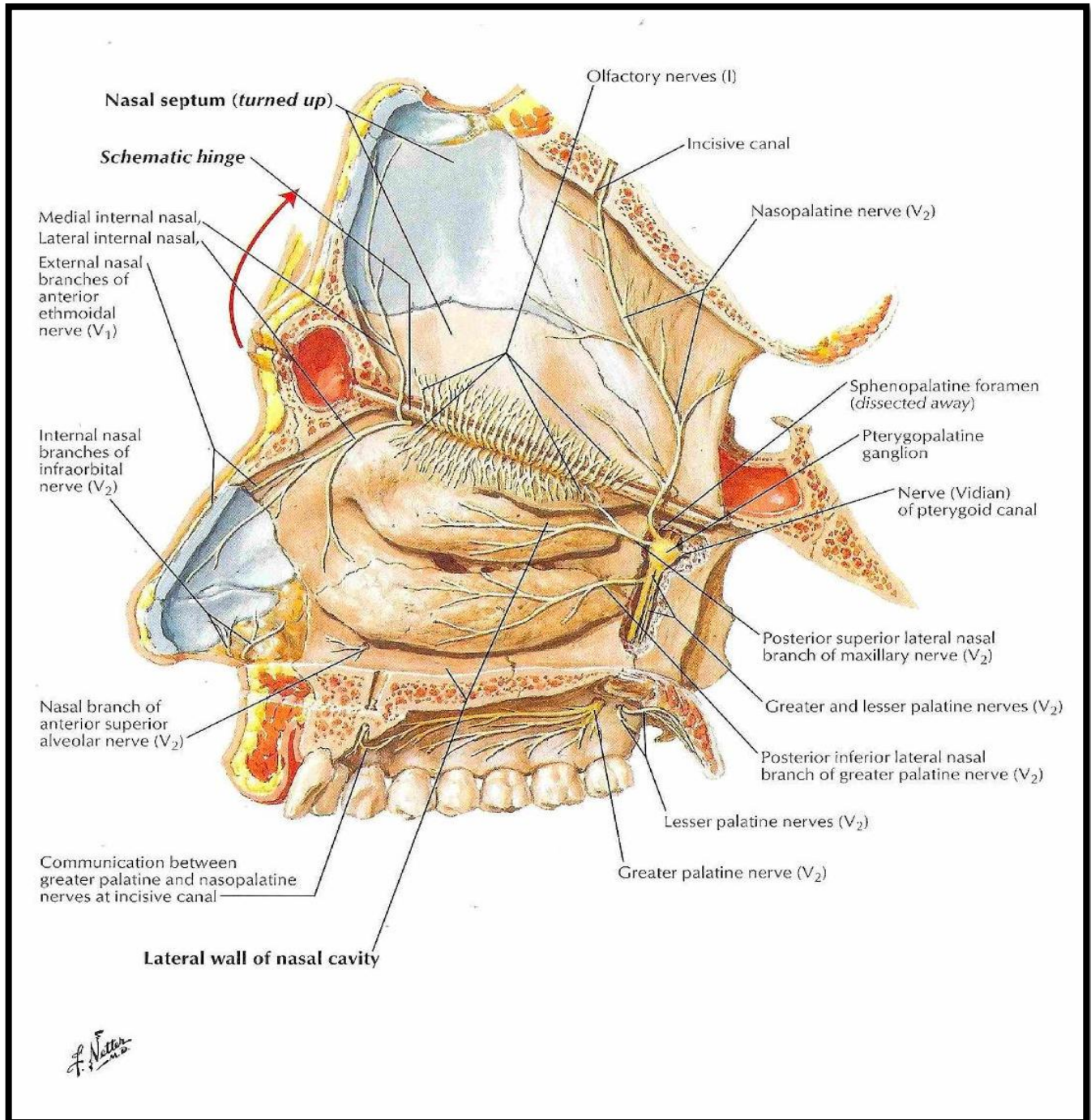


Figure 9: Innervation du nasopharynx [14]

## **5-Drainage lymphatique :**

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent (75 à 90 %) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer [13]

Compte tenu de la situation médiane du nasopharynx, ces adénopathies sont souvent bilatérales.

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens :

Glossopharyngien (IX), vague(X), accessoire(XI) (foramen jugulaire) et hypoglosse(XII) (canal condylien antérieur).

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

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

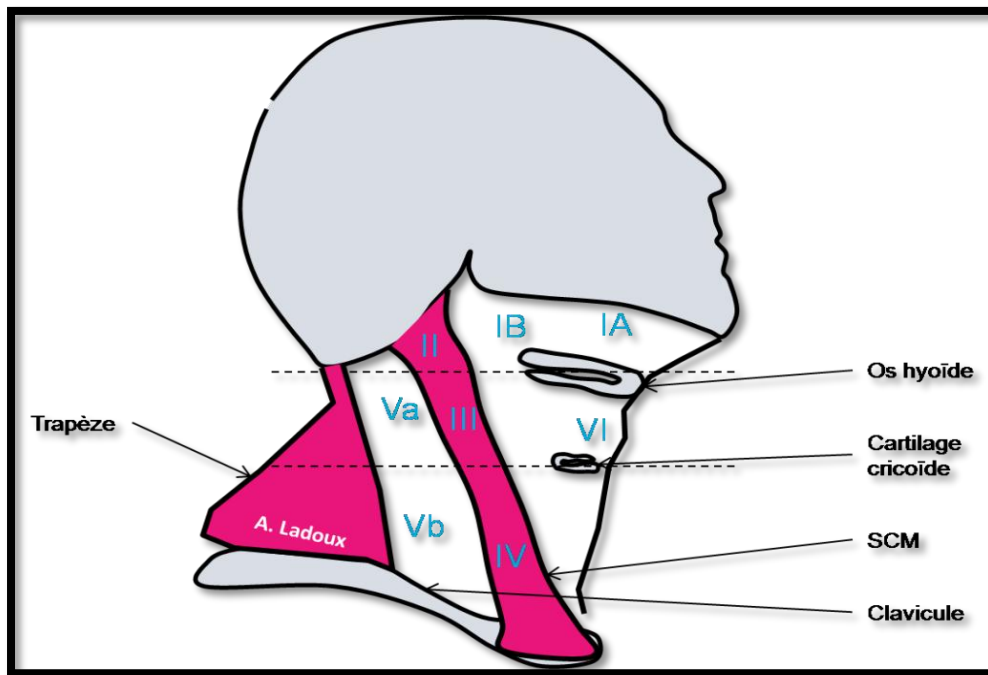


Figure 10 : Aires ganglionnaires cervicales [15]

- Aire IA (sub-mentale) : limitée en dehors par les muscles digastriques. Limitée en bas par l'os hyoïde.
- Aire IB (rétro / sous-mandibulaire) : en dedans de la branche horizontale de la mandibule.
- Aire II (jugulo-carotidienne supérieure) : sous le sterno-cléido-mastoïdien(SCM) de la base du crane à l'os hyoïde
- Aire III (jugulo-carotidienne moyenne) : sous le SCM depuis l'os hyoïde jusqu'au cartilage cricoïde
- Aire IV (jugulo-carotidienne inférieure) : sous le SCM depuis le cartilage cricoïde jusqu'au clavicule
- Aire Va (triangle postéro-supérieur) : derrière le SCM, en avant du trapèze, au-dessus de la clavicule, au-dessus du plan passant par le cricoïde
- Aire Vb (triangle postéro-inférieur) : derrière le SCM, en avant du trapèze, au-dessus de la clavicule, au-dessous du plan passant par le cricoïde
- Aire VI (cervicale antérieure) : face antéro-médiane du cou entre l'os hyoïde et le creux sus-sternal

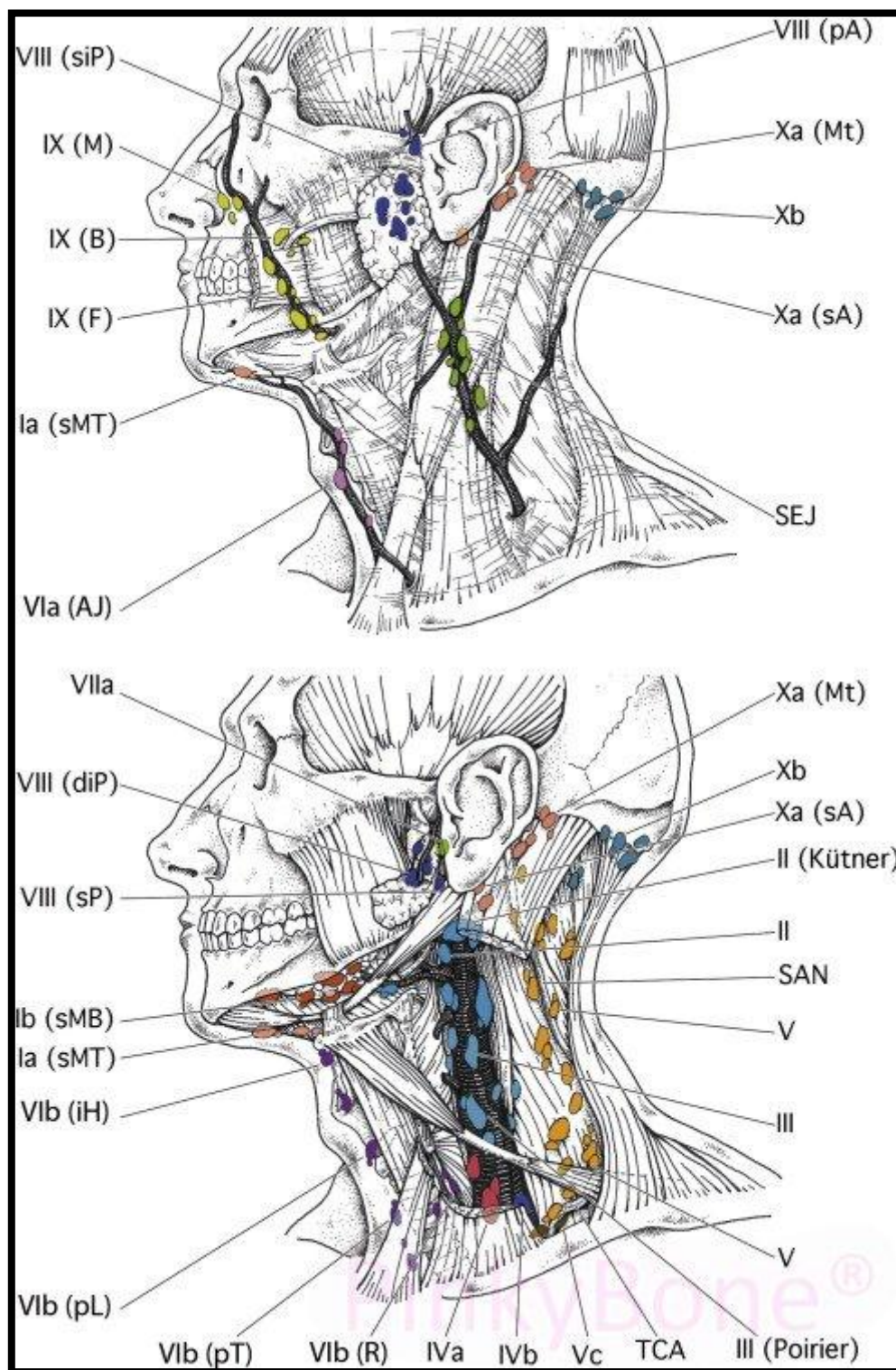


Figure 11: Nouvelle classification de l'anatomie lymphatique cervicale [15]

## **II. Modalité d'extension: [16]**

### **1-Extension locale :**

- Extension antérieure

Les tumeurs du nasopharynx s'étendent fréquemment en antérieur à la fosse nasale, celle-ci étant en continuité directe sans aucune barrière anatomique.

À partir de cette extension à la fosse nasale, la tumeur peut gagner facilement la fosse ptérygopalatine par le foramen sphéno-palatin.

Le foramen sphéno-palatin est un véritable carrefour, la tumeur peut alors s'étendre :

- au foramen rond en suivant le nerf maxillaire (V2) ;
- à la fissure orbitaire inférieure puis à l'apex orbitaire ; la tumeur peut ensuite se développer dans l'orbite et même atteindre la fissure orbitaire supérieure et l'endocrâne ;
- à la fosse infratemporale , en particulier à la région des ptérygoïdiens avec souvent lyse de la ptérygoïde, puis extension périnerveuse le long du nerf mandibulaire (V3) vers le foramen ovale puis l'endocrâne .

- Extension latérale

L'extension latérale aux espaces parapharyngés se fait soit de manière directe lorsque la tumeur parvient à rompre le fascia pharyngo-basilaire, soit de manière indirecte par l'orifice de la trompe d'Eustache qui est un point de faiblesse du fascia. La tumeur peut ensuite se développer encore plus latéralement vers la fosse infratemporale et l'espace masticateur en donnant une infiltration des muscles ptérygoïdiens. De cette région la tumeur peut ensuite donner une extension périnerveuse le long du nerf mandibulaire (V3) pour gagner le foramen ovale puis l'endocrâne.

- Extension postérieure

La tumeur du nasopharynx peut infiltrer l'espace rétropharyngé puis les muscles prévertébraux. Des formes très évoluées peuvent même donner une lyse vertébrale. Par cette voie postérieure la tumeur peut donner une infiltration plus latérale au foramen jugulaire et au canal de l'hypoglosse, avec une extension possible mais peu fréquente à la fosse postérieure. Cette infiltration postérieure peut se révéler par une paralysie du nerf hypoglosse (XII).

- Extension inférieure

Certaines tumeurs du nasopharynx présentent une extension inférieure à la muqueuse de l'oropharynx, atteignant la loge amygdalienne. Cette extension peut parfois se faire uniquement en sous-muqueux, elle est donc indétectable par endoscopie et n'est détectée que par l'imagerie.

- Extension supérieure

Une extension supérieure avec lyse directe du clivus et du corps du sphénoïde est également possible, la tumeur pouvant ensuite se développer en intracrânien.

On constate donc que l'extension intracrânienne est possible par différentes voies : par le biais du foramen lacerum, par le foramen ovale, par lyse directe de la base du crâne.

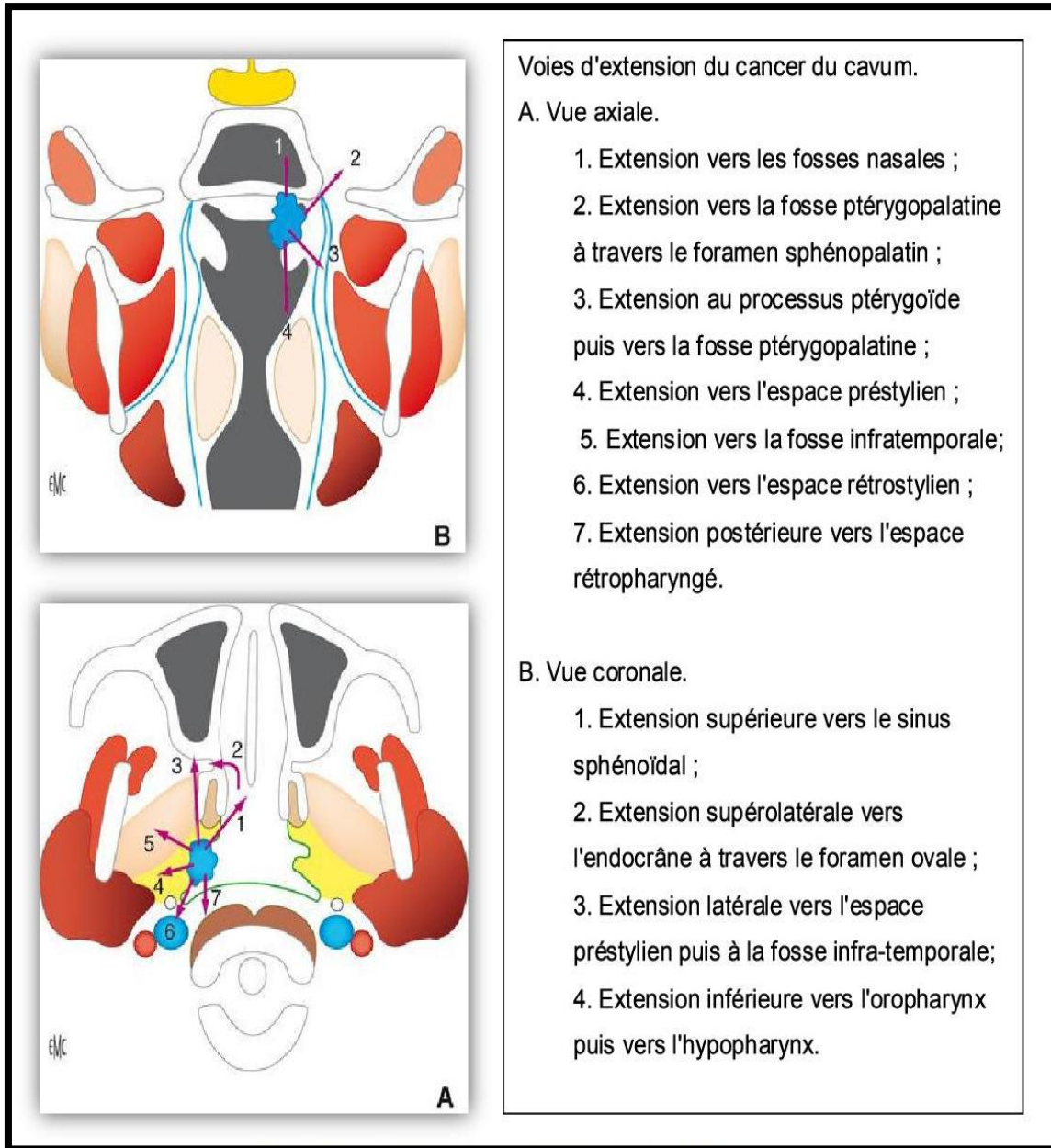


Figure 12: voies d'extension locale du cancer du nasopharynx [17]

## **2- Extension ganglionnaire :**

Le nasopharynx est un organe médian doté d'un drainage lymphatique bilatéral riche. Ce qui fait que l'envahissement ganglionnaire est très fréquent au moment du diagnostic avec une prédilection particulière pour les ganglions rétropharyngés et cervicaux postérieures.

## **3- Extension à distance :**

Les carcinomes nasopharyngés représente les tumeurs de la sphère ORL donnant le plus de métastases. Elles peuvent être synchrones au diagnostic ou survenir au cours de l'évolution de la maladie.

L'incidence de métastases à distance est corrélée à un envahissement ganglionnaire important, surtout sus-claviculaire. Le squelette est le site le plus fréquemment envahi (70 %), suivi par les poumons et le foie [18]

# PATIENTS ET METHODES

## **I– Cadre et intérêt de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 43 cas, descriptive portant sur tous les patients admis pour prise en charge d'un cancer du nasopharynx diagnostiqués sur une période de quatre ans, allant de janvier 2015 à Décembre 2018, au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, conjointement entre les service d'Oto-rhino-laryngologie(ORL) et d'Oncologie.

L'objectif principal de cette étude est de décrire le profil épidémiologique des patients présentant un cancer du nasopharynx. Ce travail permettra également d'apprécier le degré de conformité des protocoles diagnostiques, thérapeutiques et de suivi, établis au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, avec les conduites adoptées en pratique quotidienne réelle.

## **II– Critères d'inclusion :**

Ont été inclus, tous les patients admis à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, chez qui un cancer du nasopharynx était confirmé histologiquement. L'étude a concerné toutes les tranches d'âge.

## **III– Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude, les patients dont les dossiers cliniques n'offre pas des informations suffisantes pour l'exploitation (11 dossiers).

## **IV – Variables étudiées : (Fiche d'exploitation)**

Les différentes données ont été essentiellement recueillies à partir des dossiers cliniques des patients ; des appels téléphoniques ont permis par ailleurs de retrouver certaines informations manquantes.

Ces informations (voir fiche d'exploitation) sont d'ordre épidémiologique, diagnostique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif.

## **V – Protocoles diagnostique et thérapeutique :**

Une fois le diagnostic du cancer du nasopharynx est confirmé par le biais de l'examen histo-pathologique, un bilan d'extension est systématiquement demandé et fait appel à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour l'évaluation de l'extension locorégionale (locale et ganglionnaire cervicale), et au couple tomographie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) et scintigraphie osseuse (SO) pour l'évaluation de l'extension à distance (hématogène).

Une protocolisation des conduites thérapeutiques a permis aussi de faciliter l'exploitation des données thérapeutiques et évolutives. En effet, les malades atteints d'un cancer du nasopharynx bénéficient de soins standardisés au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, en fonction du stade de la maladie.

Pour les patients avec un cancer du nasopharynx de stade I (T1N0M0) et II (T1N1M0 et T2N0M0) sont traités par radiochimiothérapie concomitante (RCC) ; Ceux avec un cancer du nasopharynx de stade III à IVB sont traités par deux (02) séances de chimiothérapie (CMT) néoadjuvante suivies de RCC ; enfin les malades avec une maladie métastatique (stade IVC) sont traités à base de chimiothérapie palliative, au décours de laquelle un traitement par radiothérapie ou RCC peut être proposé en cas de réponse complète ou de bonne réponse partielle.

Le traitement par RCC se fait selon le schéma suivant :

- Radiothérapie : Elle est basée sur une technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) grâce au déploiement d'accélérateur utilisant l'arcthérapie volumique rotationnelle, permettant ainsi une meilleure conformation de la dose aux volumes cibles et une meilleure préservation des organes à risque. Elle permet de réaliser un boost intégré (SIB : simultaneous integrated boost) délivrant ainsi une dose de 70 Gray en 33 fractions (2,12 Gray par fraction), 5 fraction par semaine, une fraction par jour.

- Chimiothérapie : Elle est à base de Cisplatine à la dose de 40mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 7 semaines.

Pour ce qui est des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante ou palliative de première ligne, ils sont basés sur un doublet à base de Cisplatine ou de Carboplatine en cas d'insuffisance rénale (5'Fluorouracil–Cisplatine, 5'Fluorouracil–carboplatine, Doxorubicine–Cisplatine...). L'association Doxorubicine–Cisplatine est souvent utilisée dans les formes indifférenciées du cancer du nasopharynx. Les taxanes sont réservés en cas de progression.

## **VI – Analyse statistique :**

Les différentes données recueillies ont été codées et rapportées sur un document Excel (Windows). Les variables qualitatives ont été représentées en nombre ou en pourcentages alors que les variables quantitatives ont été représentées en moyenne  $\pm$  déviation standard pour les variables à distribution normale, et en tant que médiane pour les variables avec des distributions asymétriques. La rareté des événements enregistrés dans notre série n'ont pas permis de réaliser des analyses uni- ou multi-variées pour l'analyse des taux de survie (sans rechute ou globale).

**VII– Fiche d'exploitation :**

<b><u>IDENTITE</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Index du patient</li> <li>• Numéro de téléphone</li> <li>• Age</li> <li>• Sexe</li> <li>• Origine et habitat</li> <li>• Profession</li> </ul>
<b><u>ATCD :</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personnels : – Alcool <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tabac</li> <li>– Infection ORL</li> <li>– Néoplasie</li> <li>– Régime alimentaire riche en viande et ou graisse salée</li> <li>– Autres</li> </ul> </li> <li>• Familiaux : – Cancer du nasopharynx <ul style="list-style-type: none"> <li>– Néoplasie dans la famille</li> </ul> </li> </ul>
<b><u>SIGNES FONCTIONNELS</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de début :</li> <li>• Syndrome ganglionnaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>– unilatéral : droit / gauche    – bilatéral</li> </ul> </li> <li>• Signes rhinologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>– épistaxis    – obstruction nasale    – autres</li> </ul> </li> <li>• Signes otologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>– acouphènes    – hypoacousie    – otalgie    – otorrhée    – autres</li> </ul> </li> <li>• Signes neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>– dipopie    – dysphonie    – autres</li> </ul> </li> <li>• Signes de métastases : <ul style="list-style-type: none"> <li>– douleurs osseuses / abdominales / thoraciques    – autres</li> </ul> </li> <li>• Autres signes cliniques : <ul style="list-style-type: none"> <li>– altération de l'état général    – céphalées    – trismus    – autres</li> </ul> </li> </ul>

**EXAMEN CLINIQUE**

- Etat buccodentaire :
  - excellent – satisfaisant – défectueux
  - Consultation et soins dentaires avant radiothérapie
- Adénopathie(s) :
  - siège – taille
- Cavoscopie :
  - siège de la lésion – aspect de la lésion

**EXAMENS PARACLINIQUES**

- Biopsie du nasopharynx
- Biopsie ganglionnaire
- Type histologique
- TDM du nasopharynx
- IRM du nasopharynx
- Radio pulmonaire
- Echographie abdominale
- TDM TAP
- Scintigraphie osseuse
- Sérologie EBV

**CLASSIFICATION TNM :**

- Tumeur primitive : -Tx -T1 -T2 -T3 -T4
- Adénopathies cervicales : - Nx -N0 -N1 -N2 -N3
- Métastase à distance : - Mx M0 -M1

**STADIFICATION TNM FINALE :**

- stade I –stade II –stade III –stade IV (a/b/c)

<b><u>TRAITEMENT</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Radiothérapie :<ul style="list-style-type: none"><li>– Radiochimiothérapie concomitante</li><li>– Radiothérapie exclusive</li></ul></li><li>• Complications :<ul style="list-style-type: none"><li>–mucite    –hyposialie    –hypoacousie    –radiodermite    –autres</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chimiothérapie<ul style="list-style-type: none"><li>– Chimiothérapie néoadjuvante</li><li>– Radiochimiothérapie concomitante</li><li>– Chimiothérapie exclusive</li></ul></li><li>• Complications :<ul style="list-style-type: none"><li>– hématologiques    –rénales    –autres</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chirurgie ganglionnaire</li></ul>
<b><u>SUIVI ET EVOLUTION :</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Recul en mois</li><li>• Décès</li><li>• Rechute</li><li>• Perdu de vue</li></ul>

# RESULTATS

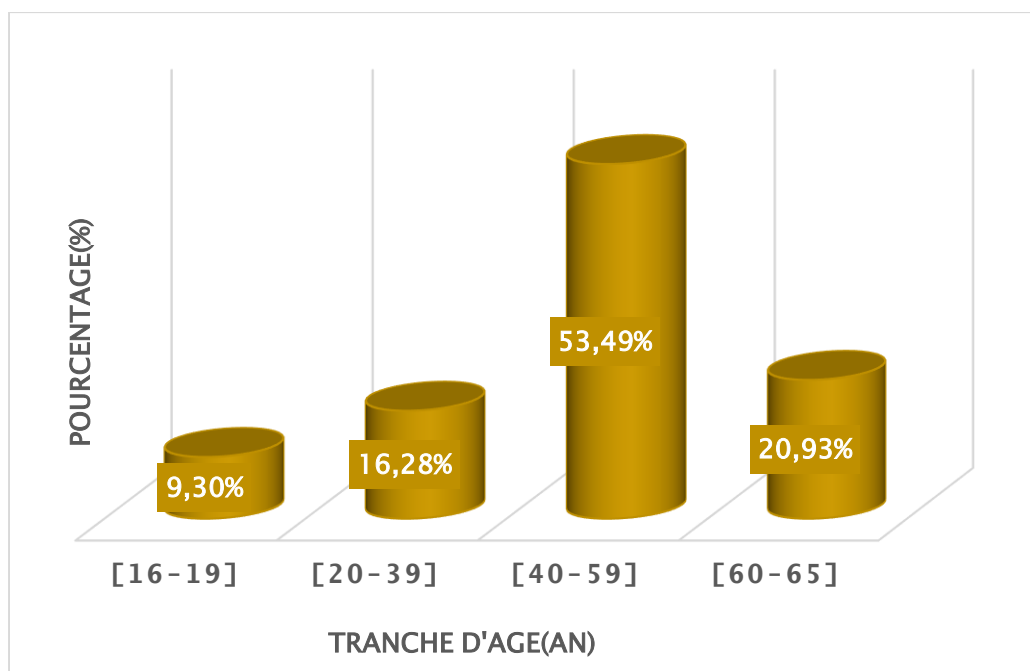
## I .Le profil épidémiologique :

### 1. Age:

L'âge des patients variait entre 16 et 65 avec un age médian au diagnostic de 52 ans.

**Tableau 1: répartition des patients selon la tranche d'âge**

Tranche d'âge (an)	Nombre des patients	Pourcentage (%)
[16 - 19]	4	9,30
[20 -39]	7	16,28
[40 - 59]	23	53,49
[60 - 65]	9	20,93
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>



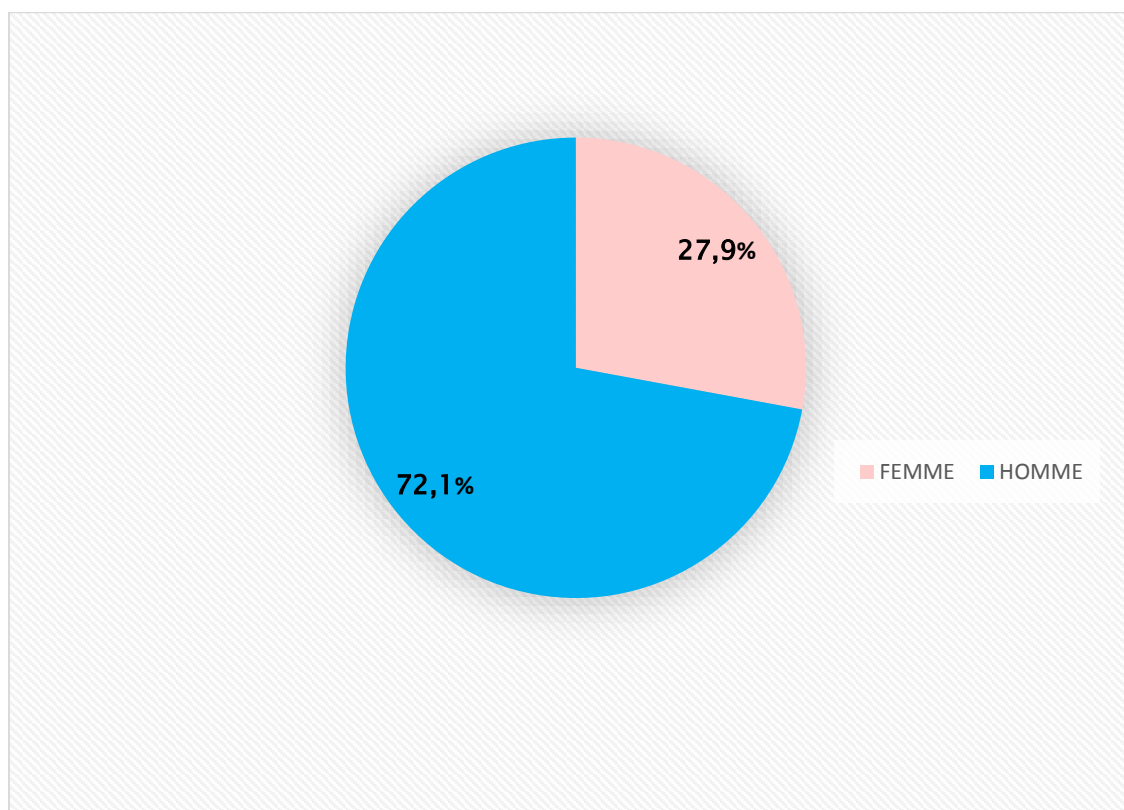
**Figure 13 : répartition des patients selon la tranche d'âge**

## 2. Le sexe :

Dans notre série on notait 31 hommes pour 12 femmes avec un sex-ratio de 2,58

**Tableau 2 : répartition des patients en fonction du sexe**

Sexe	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Femme	12	27,9
Homme	31	72,1
Total	43	100%



**Figure 14: répartition de patients en fonction du sexe**

### 3.Origine :

Tableau 3 : répartition des patients selon la région d'origine

Région géographique	Ville	Nombre de patients	Pourcentage
FES – MEKENES	Skoura	1	81,39 %
	Tahla	2	
	Séfrou	3	
	Missour	4	
	Meknès	6	
	Taza	7	
	Taounate	12	
ORIENTAL	Ahfir	1	9,30 %
	Bouarfa	1	
	Nador	1	
	Oujda	1	
RABAT – SALE – KENITRA	Salé	1	4,65 %
	Sidi slimane	1	
DARAA – TAFILALET	Errachidia	1	2,33 %
CASABLANCA – SETTAT	Settat	1	2,33 %

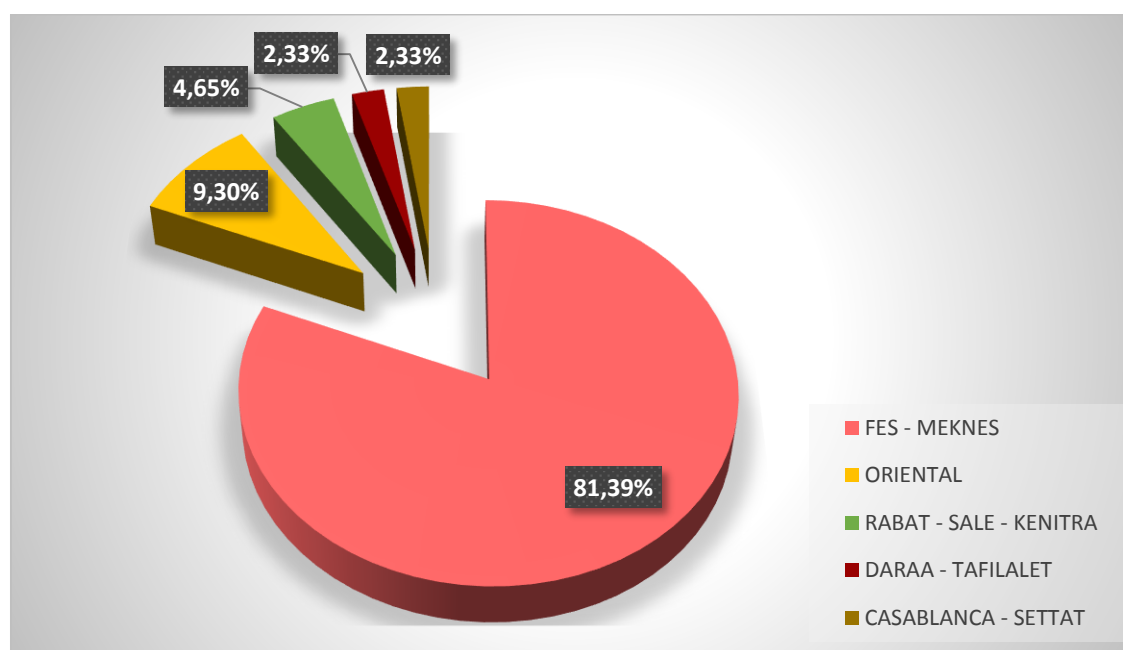
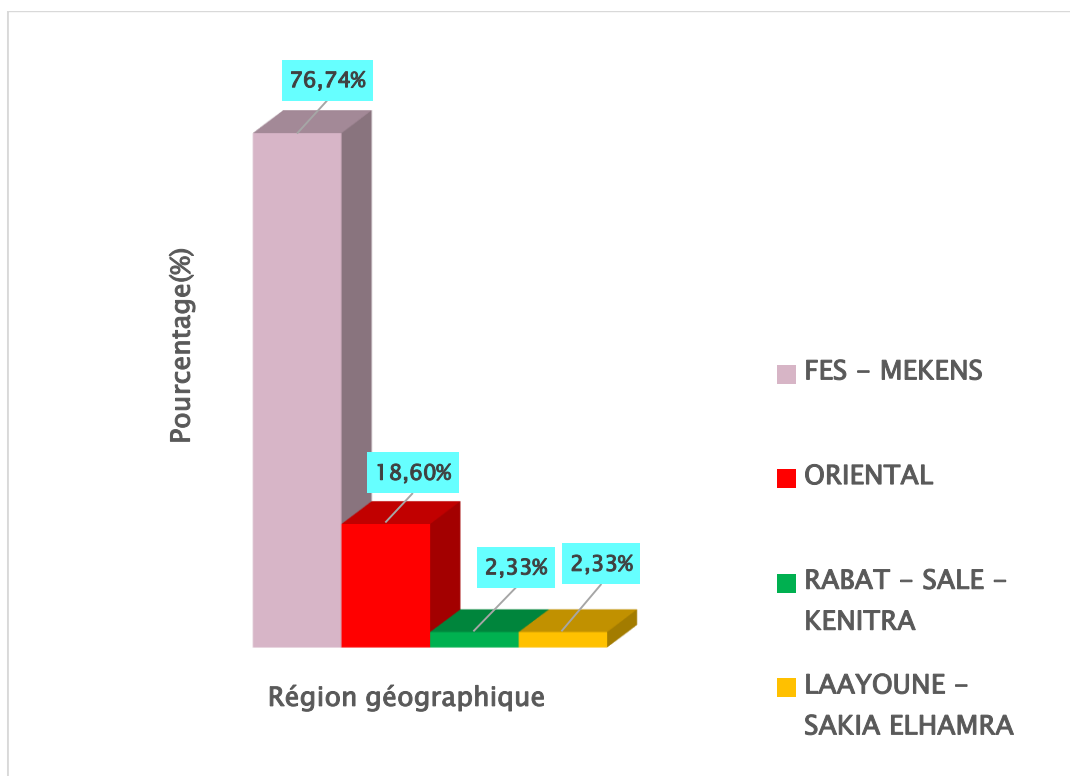


Figure 15 : répartition des patients selon la région d'origine

**4.Habitat :**

**Tableau 4 : répartition des patients selon le lieu de résidence**

Région géographique	Ville	Nombre de patients	Pourcentage
FES – MEKENES	Skoura	1	76,74 %
	Tahla	1	
	Missour	2	
	Séfrou	3	
	Taza	3	
	Taounate	4	
	Fés	5	
	Meknès	14	
ORIENTAL	Oujda	3	18,60 %
	Nador	5	
RABAT – SALE – KENITRA	Sidi kacem	1	2,33 %
LAAYOUNE – SAKIA ELHAMRA	Laayoune	1	2,33 %



**Figure 16 : répartition des patients selon le lieu de résidence**

## 5. Profession

Tableau 5 : répartition des patients selon la profession

PROFESSION	NOMBRE	POURCENTAGE (%)
Militaire en activité	12	27,91
Epouse, Fille ou fils d'un retraité	13	30,23
Retraité militaire	18	41,86
Total	43	100 %

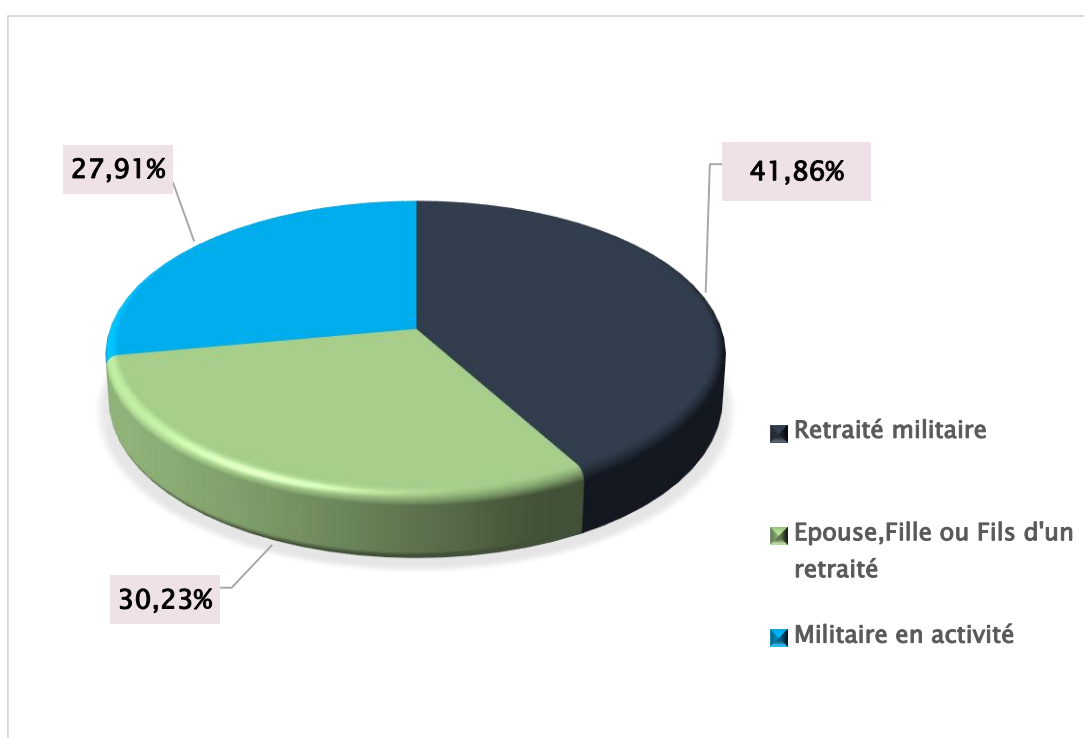


Figure 17 : répartition des patients selon la profession

## **6. Antécédents (ATCD) :**

- Habitudes toxiques :

Dans notre étude 12 patients (27,91 %) avaient des habitudes toxiques dont 9 étaient tabagiques et 3 alcoolo-tabagiques :

**Tableau 6 : Nombre de patients présentant des habitudes toxiques**

Patients	
Tabagiques	Alcoolo-tabagiques
9	3

- Infections ORL :

L'antécédent d'infection orl était retrouvé chez 6 patients (13,95 %) dont la nature était comme suit : sinusite chronique (n=1), otite à répétition (n=2), angine à répétition (n=3).

- Régime alimentaire :

L'histoire des habitudes alimentaires de nos patients a montré une consommation excessive et prolongée de viande salée et séchée, du condiment harissa, du poivron séché ou du beurre rance chez 14 personnes (32,56 %) de l'ensemble des cas.

- Cancer familial :

13 patients (30,23 %) avaient des antécédents familiaux de cancer ; dans 3 cas il s'agissait d'un cancer du nasopharynx et dans les 10 autres cas : cancer de l'estomac (n=3), cancer du côlon (n=2), cancer du foie (n=1), cancer du rein (n=1), cancer de l'utérus (n=1), les 2 cas restants étaient sans précision.

Tableau 7 : nombre de patients présentant l'antécédent du cancer familial

Antécédents	
NPC familial	Autres cancers
3	10

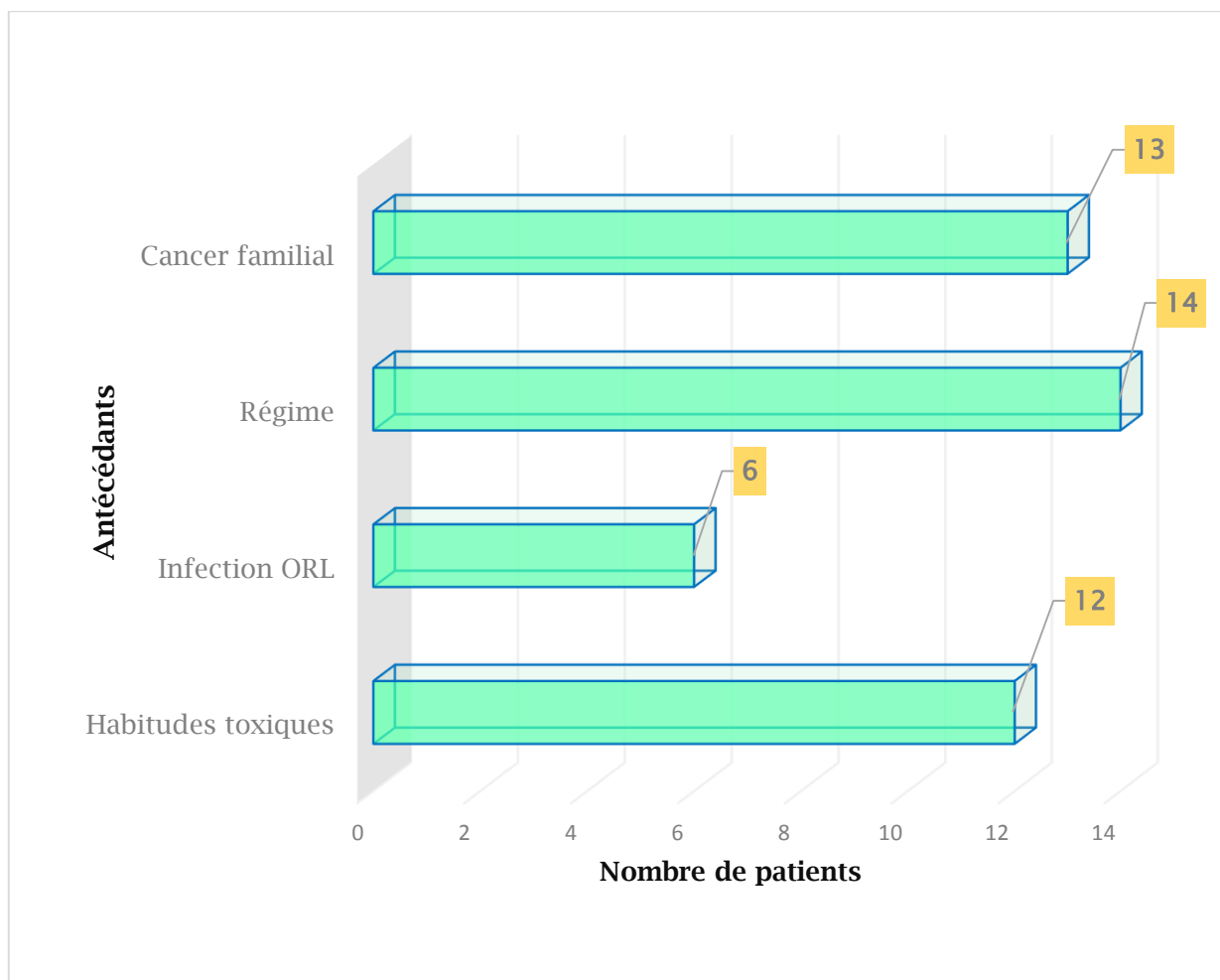


Figure 18: répartition des patients selon les antécédents

## II .Données cliniques :

### 1. Délai moyen de consultation diagnostique:

Le délai moyen de consultation de nos patients était de 6,1 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 13 mois.

On remarque que les patients consultant après une évolution de plus de 6 mois de leur symptomatologie sont majoritaires.

Tableau 8: répartition des malades selon le délai moyen de consultation diagnostique

Délai de consultation (mois)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
[1-6]	17	39,53
[7-13]	26	60,47
Total	43	100 %

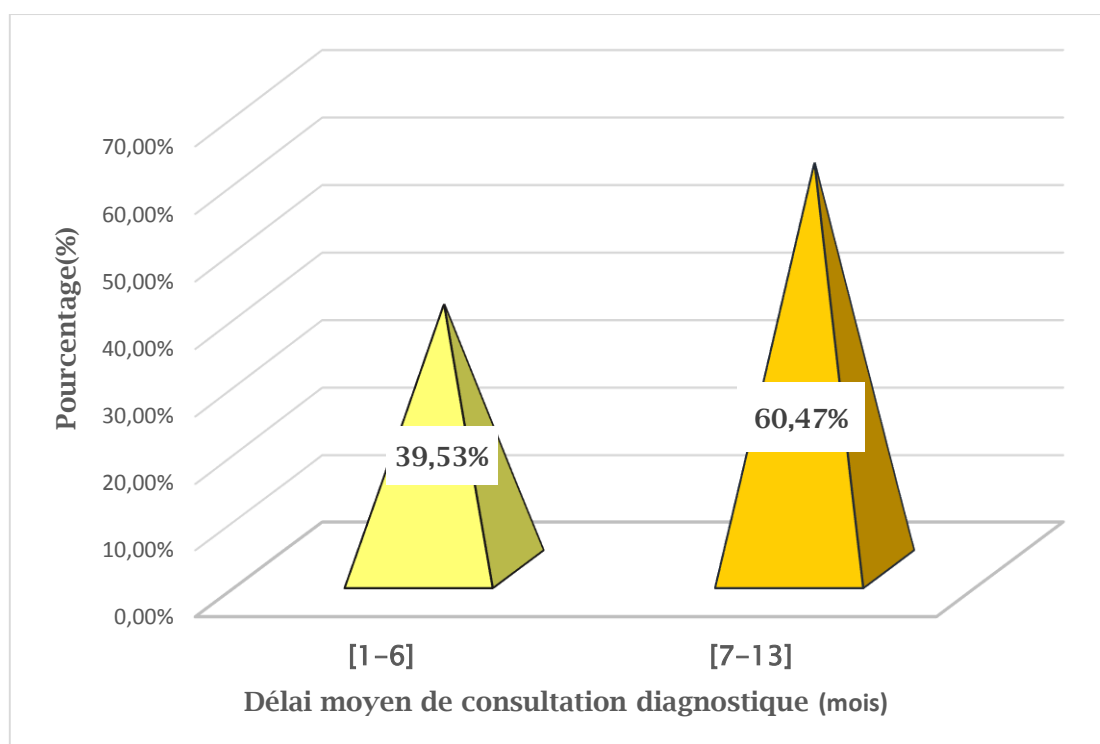


Figure 19 ; répartition des malades selon le délai moyen de consultation diagnostique

## 2. Les circonstances de découverte :

Tableau 9 : répartition des malades en fonction des circonstances de découverte

Le syndrome	Nombre de patients	Pourcentage
❖ Ganglionnaire	31	72,09 %
❖ Rhinologique	28	65,12 %
❖ Otologique	24	55,81 %
❖ Neurologique	4	9,30 %

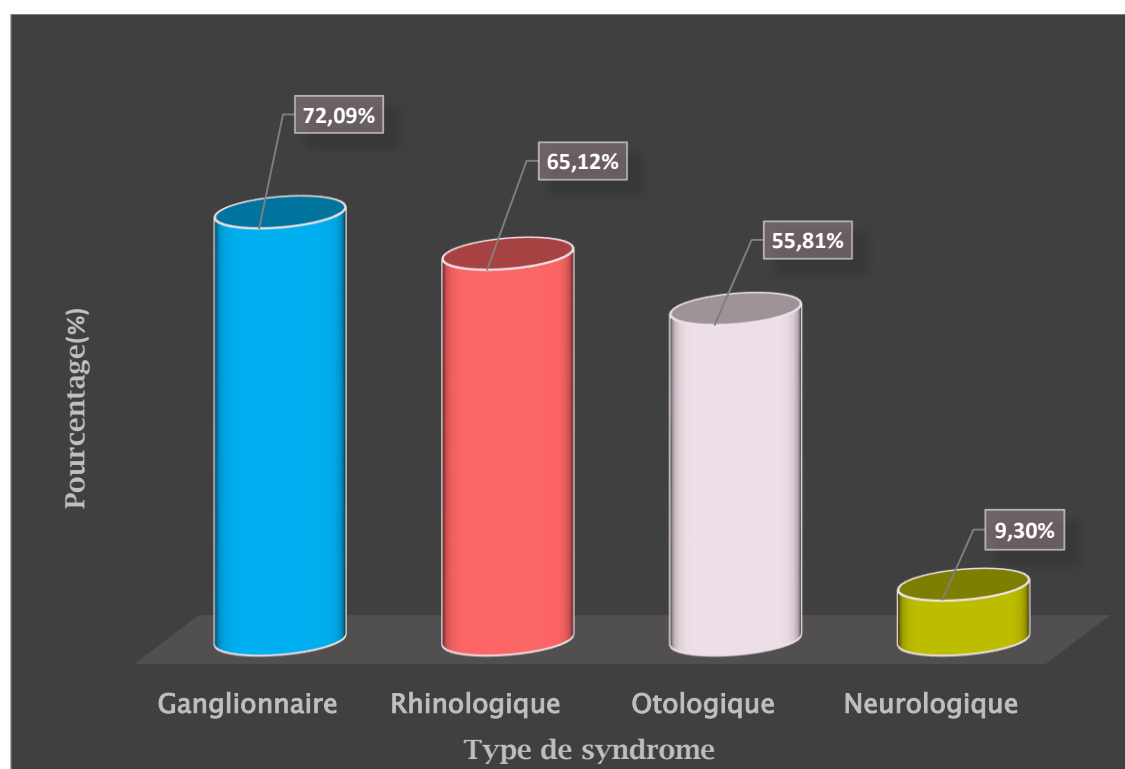


Figure 20 : répartition des malades en fonction des circonstances de découverte

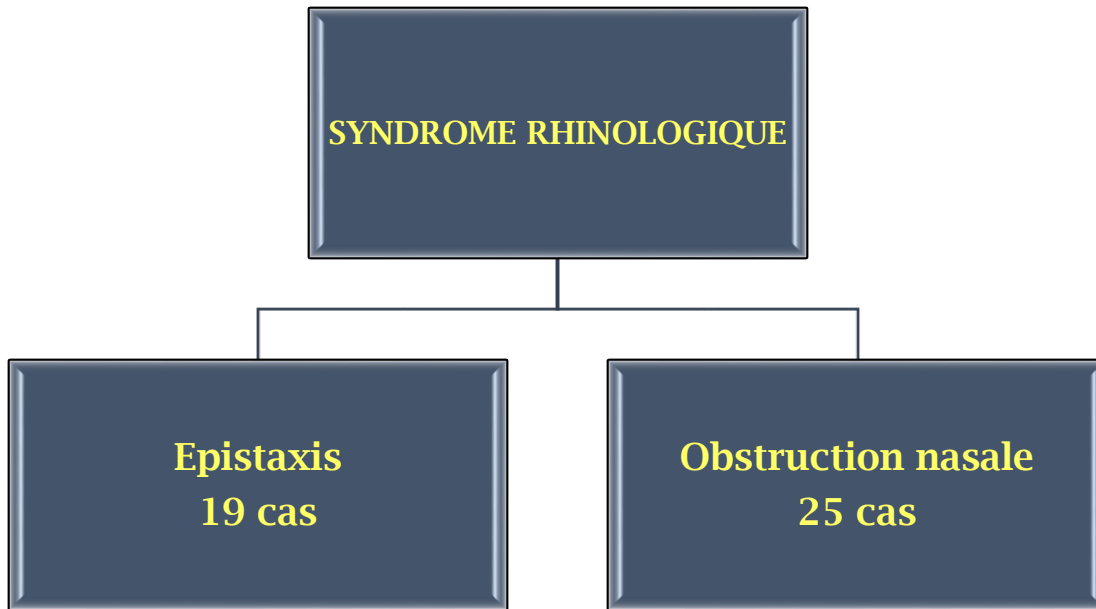
### 2.1 Syndrome ganglionnaire :

Il était dominant et représenté par une tuméfaction latéro-cervicale soit unilatérale ou bilatérale

**2.2 Le syndrome rhinologique :**

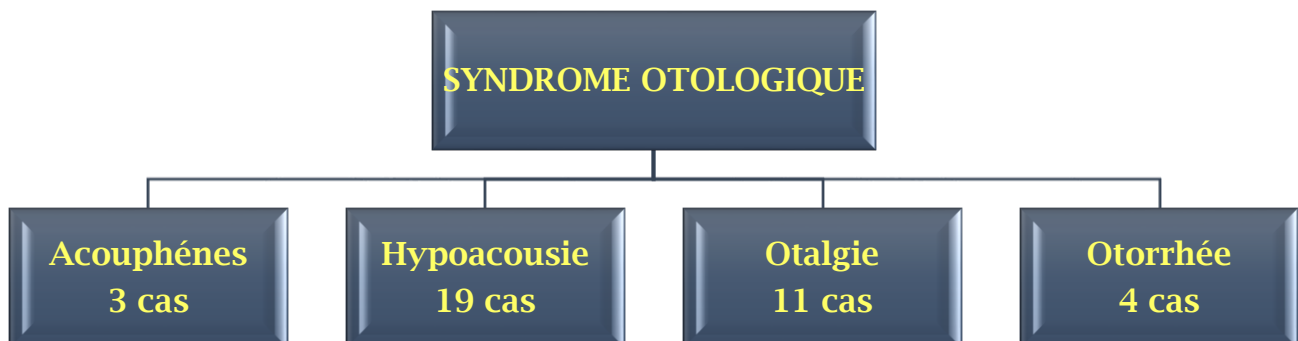
Illustré par l'épistaxis chez 19 malades et l'obstruction nasale chez 25 malades .

12 malades ont présenté une association d'épistaxis et d'obstruction nasale.



**2.3 Le syndrome otologique :**

Caractérisé par une présentation polymorphe incluant des acouphènes, hypoacousie ,otalgie et otorrhée .



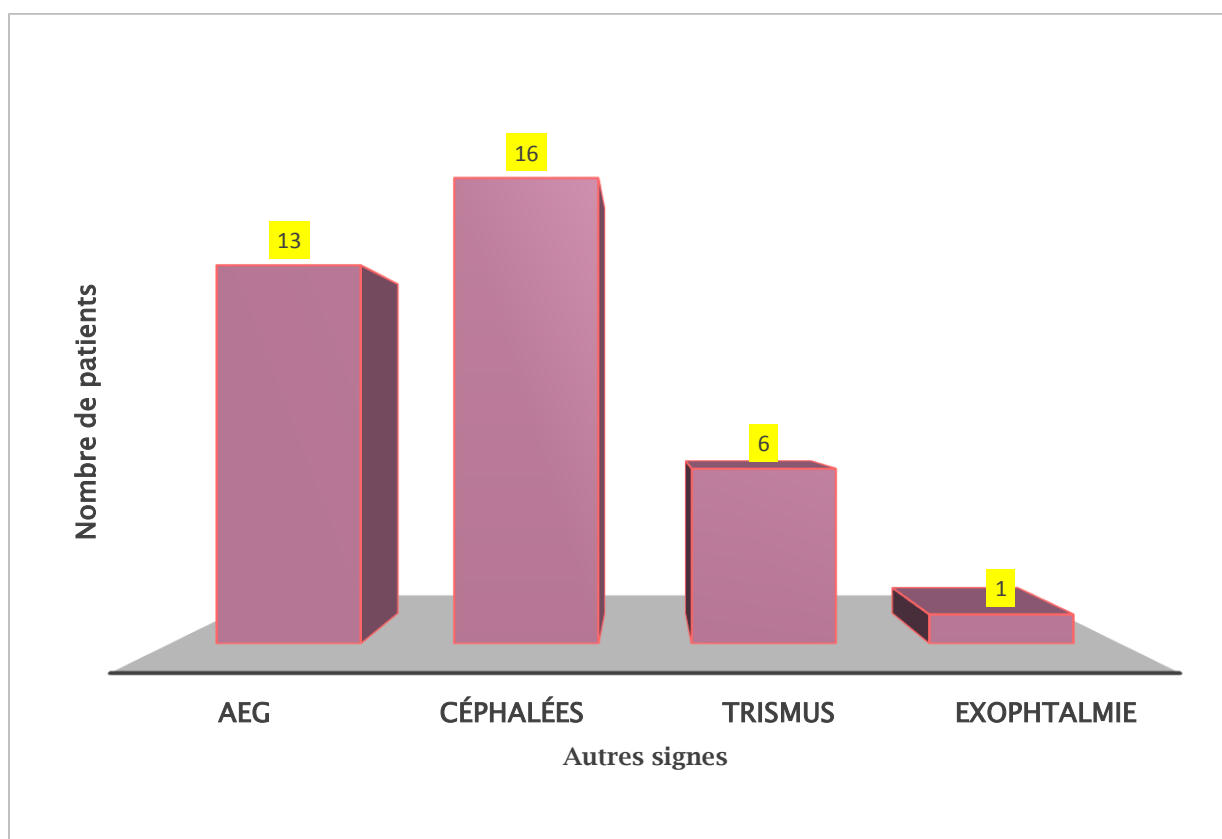
**2.4 Le syndrome neurologique :**

La diplopie était le signe neurologique singulier trouvé chez 4 patients de notre série

**2.5 Autres signes :**

**Tableau 10 :autres signes retrouvés chez nos patients**

Signes	Nombre de patients	Pourcentage
Alteration de l'état général (AEG)	13	30,23%
Céphalées	16	37,21%
Trismus	6	13,95%
Exophtalmie	1	2,33%



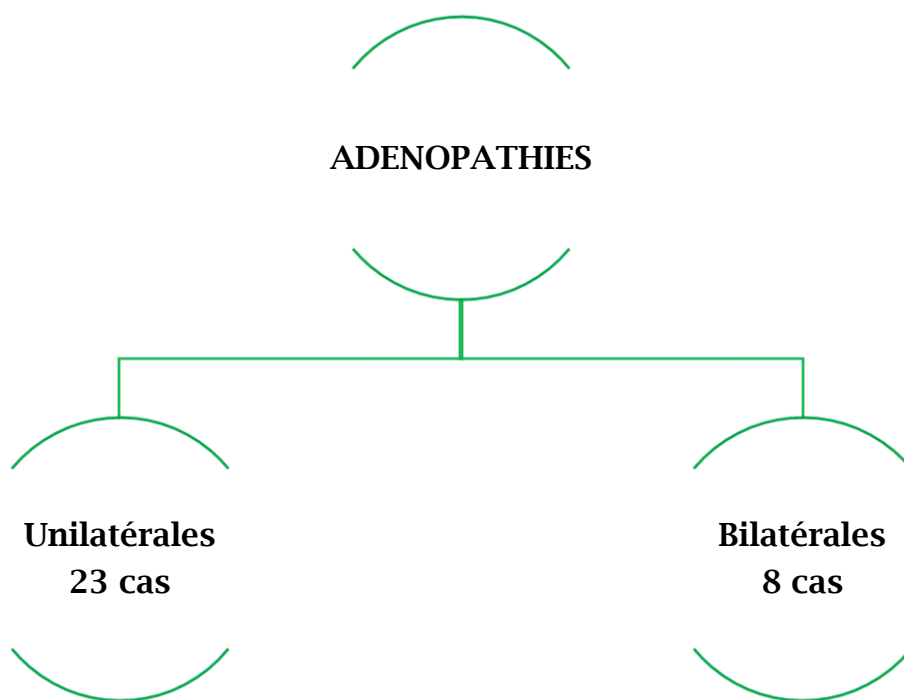
**Figure 21 : autres signes retrouvés chez nos patients**

### 3. Examen clinique :

#### 3.1 Examen des aires ganglionnaires cervicales :

L'examen des aires ganglionnaires chez nos patients a objectivé des adénopathies (ADPs) unilatérales chez 23 malades soit 74,19% avec prépondérance de la localisation gauche (n=15) , à droite (n=8) .

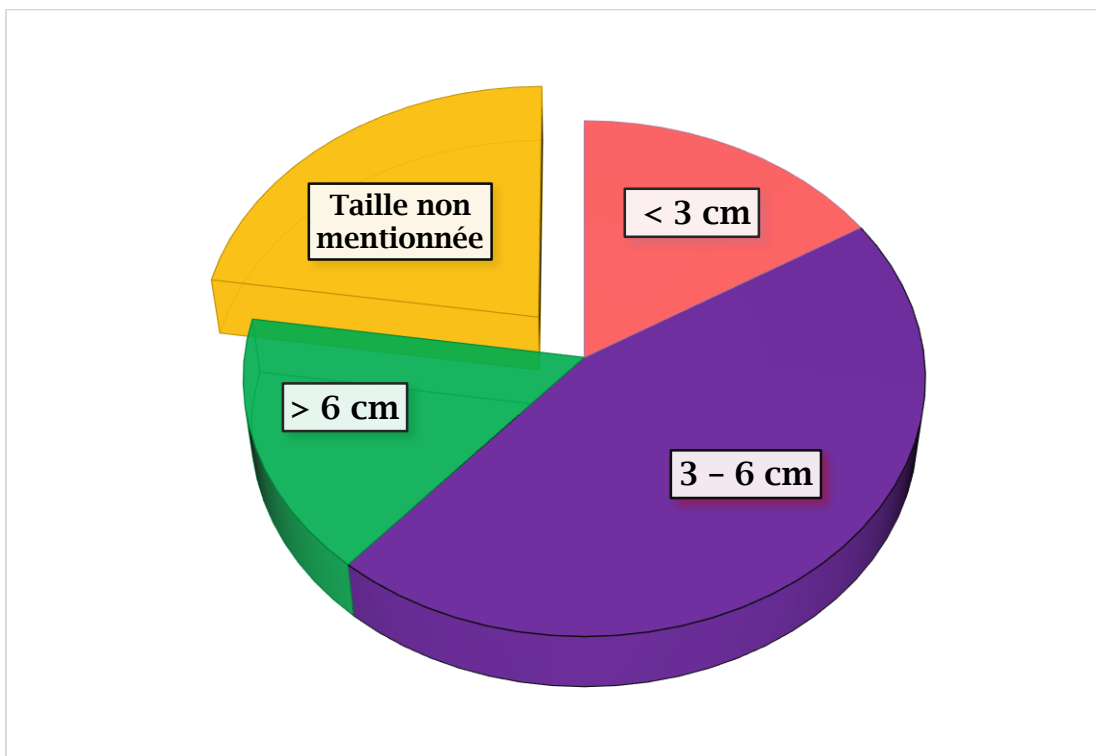
L'atteinte ganglionnaire bilatérale était trouvée chez 8 malades soit 25,81% .



La taille du syndrome tumoral n'était pas précisée chez 7 malades soit 22,58% ; alors qu'une taille comprise entre 3 et 6 cm fut l'élément caractéristique de 14 patients (45,16%).

**Tableau 11: répartition des malades en fonction de la taille du syndrome tumoral**

Taille du syndrome (cm)	Nombre de patients	Pourcentage (%)
< 3 cm	5	16,13
3 - 6 cm	14	45,16
> 6 cm	5	16,13
Taille non mentionnée	7	22,58
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>



**Figure 22 : répartition des malades en fonction de la taille du syndrome tumoral**

**3.2 Examen ORL :**

Un examen ORL minutieux était pratiqué chez tous nos patients où la cavoscopie a constitué l’outil substratum ; permettant essentiellement de biopsier la tumeur et confirmer le diagnostic.

### III .Données paracliniques :

#### 1. Anatomopathologie

##### 1.1 Sièges de la biopsie :

La biopsie du nasopharynx par cavoscopie était un examen commun chez tous nos patients sans exception, tandis que la biopsie ganglionnaire par cervicotomie était le moyen de recours chez 11 malades (25,58%) dont la biopsie cavaire n'était pas déterminative.

La biopsie ganglionnaire des 11 patients a révélé les constats suivants :

- Chez 10 patients : il s'agissait de métastase ganglionnaire d'un carcinome indifférencié.
- Chez un patient : il s'agissait de métastase ganglionnaire d'un carcinome indifférencié associée à une lymphadénite tuberculeuse.

**Tableau 12: répartition des cas selon le siège de la biopsie réalisée**

Siège de la biopsie	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Cavaire seule	32	74,42
Cavaire + ganglionnaire	11	25,58
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

On note qu'un seul patient a bénéficié en association à sa biopsie cavaire d'une biopsie d'un polype nasal revenue sans signes de malignité.

##### 1.2 Type histologique :

Le type histologique le plus courant dans notre série était le carcinome indifférencié de type nasopharyngé : UCNT retrouvé chez 40 patients (93,02%).

Pour les cas restants : On a observé deux cas de carcinome épidermoïde (CE) peu différencié (4,65%) et un seul cas d'adénocarcinome papillaire (2,33%).

Le recours au complément immunohistochimie était nécessaire chez 19 patients (44,19%).

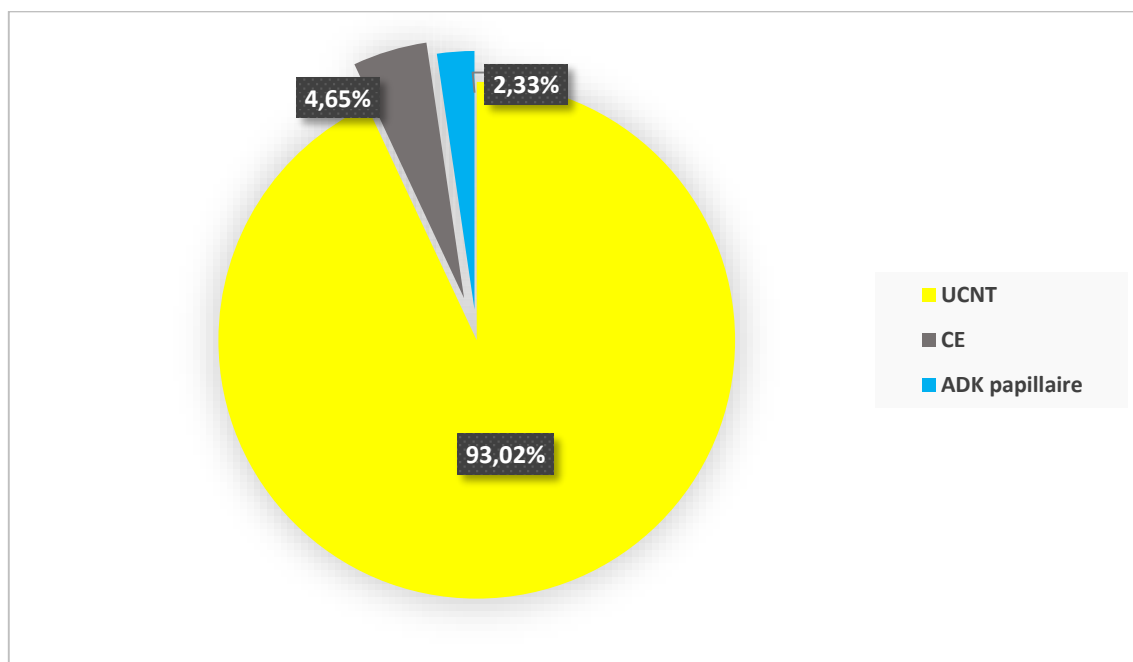


Figure 23 : répartition des cas selon le type histologique

## 2. Radiologie :

### 2.1 Bilan d'extension locorégional :

L'évaluation de l'extension locorégionale de nos patients était fondée sur la TDM ou l'IRM du nasopharynx et du cou.

La TDM était faite chez 11 malades alors que l'IRM chez 32 malades.

### 2.2 Bilan d'extension à distance

Le bilan d'extension hématogène chez nos patients était basé sur :

- Le couple échographie abdominale + Radiographie du thorax était réalisé chez 5 patients ; revenu sans anomalie métastatique
- La TDM TAP était réalisée chez 38 patients ; revenue anormale chez 8
- La scintigraphie osseuse était réalisée chez tous les patients revenue en faveur de métastases osseuses chez 8 cas ; dans 4 cas : elle a confirmé le résultat de la TDM précédemment décrit et elle était révélatrice dans les autres 4 restants

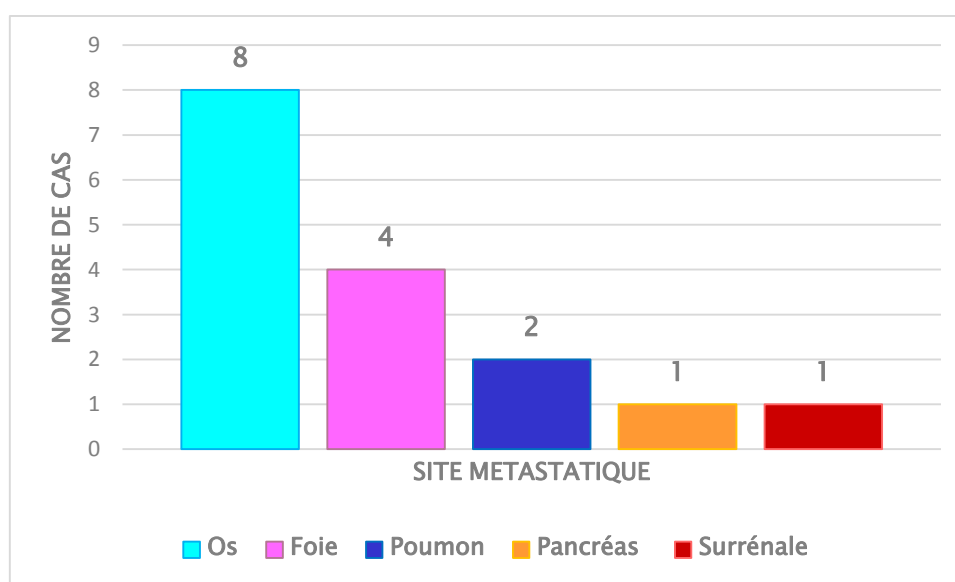
L'analyse simultanée des résultats de la TDM TAP et de ceux de la scintigraphie osseuse conclue à la présence au total dans notre série de 9 cas de cancer de nasopharynx d'emblée métastatiques détaillés dans le tableau suivant :

**Tableau 13 : localisations secondaires chez les patients d'emblée métastatiques**

Localisation	Nombre de cas
Foie + os	3 cas
os	4 cas
Foie + os + pancréas + poumon	1 cas
Poumon + surrénale	1 cas

**Tableau 14 : nombre de cas selon un ordre de fréquence décroissant du site métastatique**

Site métastatique	Nombre de cas
Os	8
Foie	4
Poumon	2
Pancréas	1
Surrénale	1



**Figure 24 : nombre de cas selon un ordre de fréquence décroissant du site métastatique**

### **3. Biologie :**

- Un bilan biologique pré thérapeutique comportant un bilan hépatique, rénal et cardiaque, une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme et lactate déshydrogénase (LDH) a été réalisé chez tous les malades
- La sérologie Epstein–Barr–Virus (EBV) n’était faite chez aucun de nos patients en raison de non disponibilité de cet examen biologique à l’hôpital et de niveau socio–économique non aisé de nos malades.

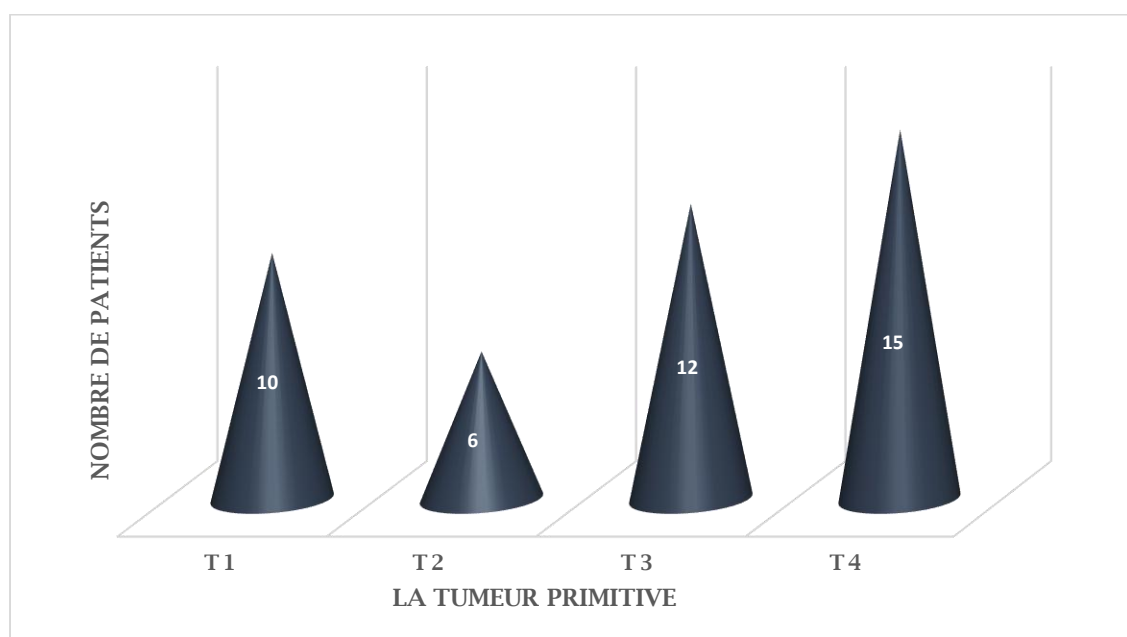
## IV .Classification TNM

Pour classer nos patients on s'est basé sur la classification TNM 2009 de l'UICC (7ème édition) et on a trouvé les constats suivants :

### 1.Tumeur primitive :

**Tableau 15 : répartition des patients selon la tumeur primitive (T)**

Tumeur primitive	Nombre de patients	pourcentage
<b>T1</b> : Tumeur confinée au nasopharynx, ou étendue à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée	10	23,26%
<b>T2</b> : Extension tumorale parapharyngée	6	13,95%
<b>T3</b> : Envahissement des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus paranasaux	15	34,88%
<b>T4</b> : Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de la fosse infratemporale, de l'hypopharynx ou de l'orbite	12	27,91%



**Figure 25 : répartition des patients selon le T**

## 2. Adénopathies cervicales :

Tableau 16 : répartition des malades selon les adénopathies cervicales (N)

Adénopathies cervicales	Nombre de patients	Pourcentage
<b>N0</b> : Pas d'adénopathie régionale métastatique	7	16,28%
<b>N1</b> : Métastase(s) ganglionnaire(s) unilatérale unique ou multiples $\leq$ 6 cm dans sa plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire et/ou adénopathies rétropharyngées uni ou bilatérales $\leq$ 6 cm	6	13,95%
<b>N2</b> : Métastase ganglionnaire bilatérale $\leq$ 6 cm, au-dessus des creux sus-claviculaires	25	58,14%
<b>N3</b> : Adénopathie(s) métastatique(s) : $>$ 6 cm et/ou extension au creux sus-claviculaire	5	11,63%

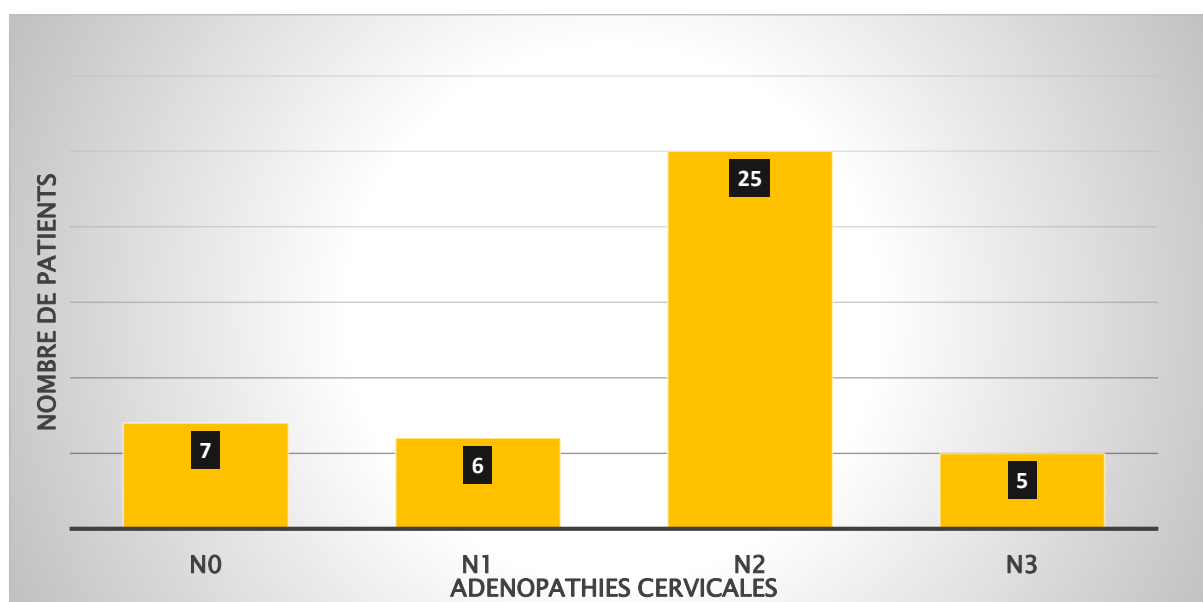


Figure 26 : répartition des malades selon le N

### 3. Métastase à distance :

Dans notre série 9 cas ont présenté des métastases à distance (20,93 %).

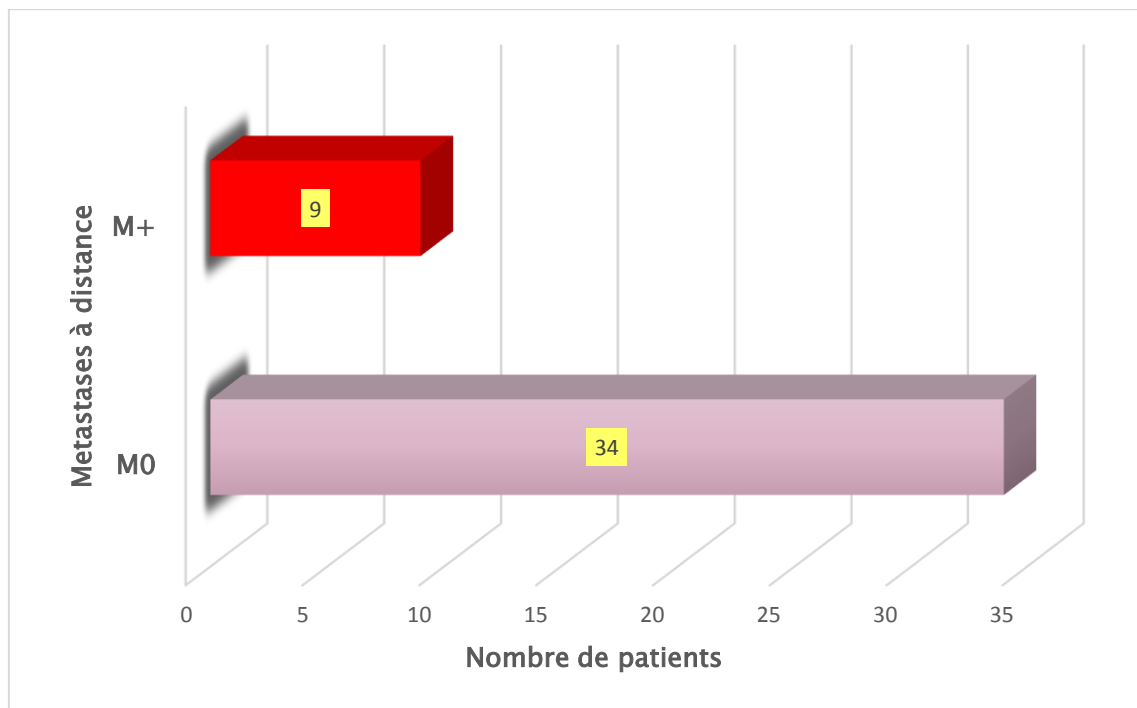


Figure 27 : répartition des cas selon les métastases à distance (M)

### 4 .Stades

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

Tableau 17 : répartition des patients selon le stade TNM

STADE		NOMBRE DE PATIRNTS		POURCENTAGE	
I		1		2,33%	
II		3		6,98%	
III		17		39,53%	
IV	A	22	10	51,16%	23,25%
	B		3		6,98%
	C		9		20,93%

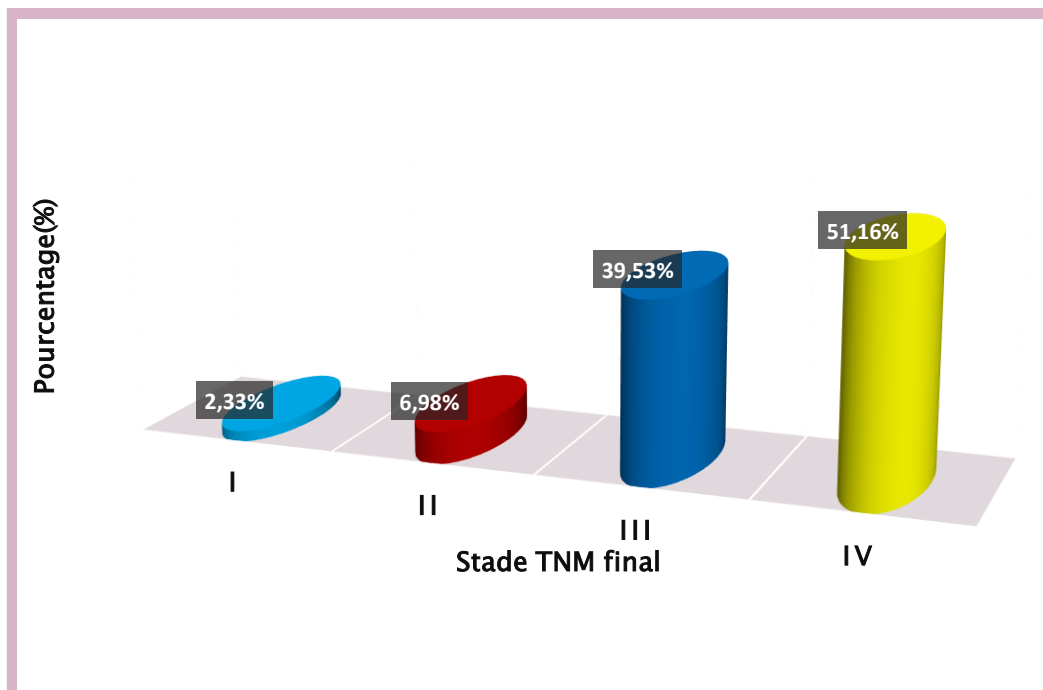


Figure 28 : stadification TNM finale de nos patients

## **V. Stratégie thérapeutique :**

### **1. Bilan de tolérance :**

#### **1.1 Echocardiographie :**

L'échocardiographie a été demandé systématiquement chez tous les malades ayant bénéficié d'une chimiothérapie par Doxorubicine, soit chez 30 patients.

#### **1.2 Soins dentaires :**

Tous les patients candidat à un traitement par radiothérapie ont bénéficié d'une mise en état dentaire avec détartrage, soins et extraction des dents délabrées et mobiles. La confection de gouttières fluorées a été également réalisée.

Les soins dentaires ont concernés 41 patients.

#### **1.3 Bilan biologique :**

Un bilan biologique comprenant une numération formule sanguine, un ionogramme complet, un bilan rénal et hépatique a été demandé chez tous nos patient.

## **2. Stratégie thérapeutique en fonction des stades :**

### **2.1 Stades I et II :**

Comme cela a été décrit dans le chapitre « Patients et Méthodes », les malades avec un cancer du nasopharynx de stade I et II sont traités par RCC. Dans notre série, nous rapportons un seul patient ayant une maladie de stade I et trois patients ayant une maladie de stade II.

Tous ces patients ont été traités par RCC.

### **2.2 Stades III à IVB :**

Dans notre travail, trente (30) patients avaient un cancer du nasopharynx de stade III à IVB. Tous, ils ont été traités par une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une RCC.

### 2.3 Stades IVC :

Neuf patients avaient une maladie métastatique d'emblée :

- 02 Patients ont reçu une chimiothérapie exclusive.
- 03 Patients ont reçu une chimiothérapie suivie d'une RCC.
- 04 Patients ont reçu une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie seule.

**Tableau 18 : récapitulatif des stratégies thérapeutiques en fonction des stades**

Stade	Nombre de patients	Stratégie thérapeutique	
I et II	4	RCC	
III à IVB	30	CMT néoadjuvante + RCC	
IVC	9	2	CMT exclusive
		3	CMT + RCC
		4	CMT + RTH

## 3. Moyens thérapeutiques :

### 3.1 Radiothérapie :

La radiothérapie a été réalisée chez 41 patients.

**Tableau 19 : Patients ayant reçu une radiothérapie sur le nasopharynx en fonction des stades**

Stade	Nombre de malade
I	1
II	3
III à IVB	30
IVC	7

L'étalement médian était de 55 jours (49–62 jours).

Des toxicités aiguës de grade III, à type de mucite, ont été notées dans 15 cas (36,5%), et ont nécessité une hospitalisation prolongée après fin de radiothérapie.

Un cas de toxicité aiguë de grade IV, entraînant la mort du patient a été rapporté dans un seul cas.

### 3.2 Chimiothérapie :

La chimiothérapie était faite dans 03 situations :

- En néo adjuvant : Dans 30 cas
  - Nombre de cycles variait entre deux à 4 cycles en fonction de la disponibilité du traitement par radiothérapie.
  - Dans 27 cas, le schéma utilisé était Cisplatine–Doxorubicine ; Pour les 3 cas restant, il s’agissait de Cisplatine–5’fluorouracil.

**Tableau 20 : Nombre de cycles de chimiothérapie réalisés en néoadjuvant à la RCC**

Nombre de cycles	Nombre de patients
2	22
3	6
4	2

- En concomitant : Dans 37 cas
  - Nombre de cycles variait entre 3 et 7 cycles avec une moyenne de 5,7 cycles.
  - La chimiothérapie concomitante était à base de Cisplatine 40mg/m<sup>2</sup>/semaine dans tous les cas.
- Palliative de première ligne: Dans 09 cas
  - A base de Cisplatine–Doxorubicine dans 3 cas et de Cisplatine–5’Fluorouracil dans 6 cas.

Aucune toxicité de grade III ou IV due à la chimiothérapie n’a été enregistrée dans notre série.

### 3.3 Chirurgie :

L’option chirurgicale n’était réalisée chez aucun patient de notre étude

## **VII. Evolution :**

Parmi les 43 malades inclus dans notre série, aucun malade n'a été perdu de vue. Nous disposons à l'heure de la rédaction de ce travail d'un recul médian de 30,7 mois (5-49 mois).

### **1. Survie :**

- **Stades I à IVB :**

Le nombre de malades dans cette population est de 34.

Parmi des patients, on déplore un seul décès, dû à une toxicité de grade V. La survie globale à 4 ans dans ce groupe est de 97%.

Deux patients ont présenté une rechute ganglionnaire cervicale, rattrapée dans les deux cas par une chimiothérapie suivie d'un curage ganglionnaire cervical. Dans quatre cas, la rechute est survenue à distance. La survie sans rechute à 4 ans est estimée à 79,4% avec un délai moyen de rechute de 9,25 mois.

Le nombre restreint de patients dans notre série ainsi que la relative rareté des événements n'ont pas permis des analyses uni ou multi-variées à la recherche de facteurs pronostiques.

- **Stade IVC :**

Sur neuf patients avec une maladie métastatique, sept sont encore vivants et continuent leur traitement par chimiothérapie.

### **2. Toxicités tardives:**

Les différentes toxicités tardives relevées dans notre série sont principalement dues à la radiothérapie :

- Hyposialie (n=22),
- Hypoacousie (n= 7),
- Mucite chronique (n=2),
- Trismus (n= 3),
- Radiodermite chronique (n=2).

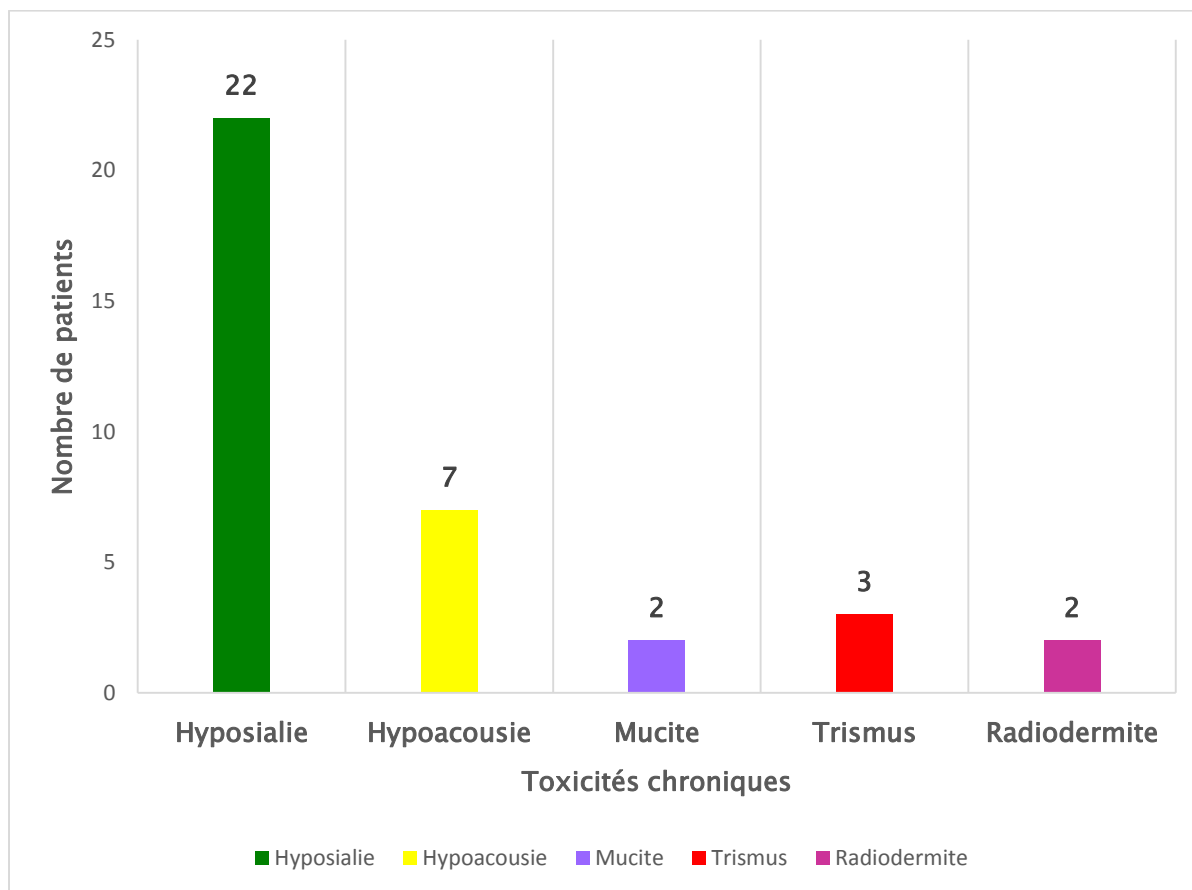


Figure 29 : différentes toxicités chroniques retrouvées chez nos malades

# DISCUSSION

## **I. Epidémiologie:**

### **1. Incidence mondiale :**

Le cancer du nasopharynx se singularise par une distribution géographique mondiale notable, permettant d'identifier 3 niveaux d'incidence: [19, 20, 21]

- L'épicentre de haute incidence se localise en Asie du Sud-Est en particulier la Chine du sud où l'incidence atteint 30 à 80 cas/100 000 habitants/an.
- Les foyers d'incidence intermédiaire incluent la Taiwan, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, les Caraïbes, le bassin méditerranéen (Maghreb et Moyen-Orient), l'Alaska et le Groenland où l'incidence varie 8 à 12 cas/100 000 habitants/an.
- La zone de faible incidence intéresse l'Europe et aux Etats Unis, avec une incidence de 0,5 à 2 cas /100 000 habitants/an.

Notre pays le Maroc appartient à une zone de risque intermédiaire avec une estimation d'incidence à environ 3,8 / 100 000 habitants / an et un tantième de 4,1% de tous les cancers déclarés par le Registre du Cancer de la Région de Casablanca (CRCR édition 2012) [22]

### **2. Répartition selon l'âge :**

Dans la littérature l'incidence du carcinome nasopharyngé présente un pic entre 50 et 59 ans dans les zones à haut risque (Sud-est de l'Asie), alors que dans les pays à risque faible (États-Unis) atteints son apogée tardivement vers 65 ans [23]. L'incidence en Afrique suggère une distribution bimodale de l'âge avec un premier pic à l'âge de 16 ans et un deuxième pic de 40 à 50 ans. [24, 25].

À l'opposé notre série a présenté une dominance d'âge monomode où la tranche comprise entre 40 et 59 ans a constitué 53,49%. L'âge moyen de nos patients était de 45,69 ans.

Tableau 21: comparaison de l'âge moyen entre différentes séries

AUTEUR	ANNEE	AGE MOYEN
LEUNG.T [26]	2005	48
KHANFIR.A [27]	2006	41,5
ELKHOLTI.Y [28]	2008	45
LADJ.O [29]	2010	43
KHALDI.H [30]	2010	42.2
MARNOUCHE.EL [31]	2017	44.5
TAGHZOUT.H [32]	2017	45
OUNI.S [33]	2018	49
<b>NOTRE SERIE</b>	<b>2019</b>	<b>45.69</b>

On remarque que nos résultats s'harmonisent parfaitement avec ceux d'ELKHOLTI, MARNOUCHE et TAGHZOUT [28, 31, 32] et se rapprochent des autres.

### 3. Répartition selon le sexe

Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes avec un sex-ratio qui varie entre 2 à 3 [34, 35, 36, 37] ce qui concorde avec notre étude où on note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,58.

Tableau 22 : comparaison de sex-ratio entre plusieurs séries

AUTEUR	SEX-RATIO
LEUNG.T [26]	2,6
KHANFIR.A [27]	3,1
ELKHOLTI.Y [28]	3,37
LADJ.O [29]	2,09
ADHAM.M [38] (2012)	2.4
MARNOUCHE.EL [31]	4,1
TAGHZOUT.H [32]	1,78
OUNI.S [33]	6,2
<b>NOTRE SERIE</b>	<b>2,58</b>

Nos résultats présentent une prédominance masculine avec un pourcentage de 72,1% soit un sex-ratio de 2, 58 tout comme ce que présente les autres séries étudiées LDAJ, ADHAM, TAGHZOUT [29, 38, 32]

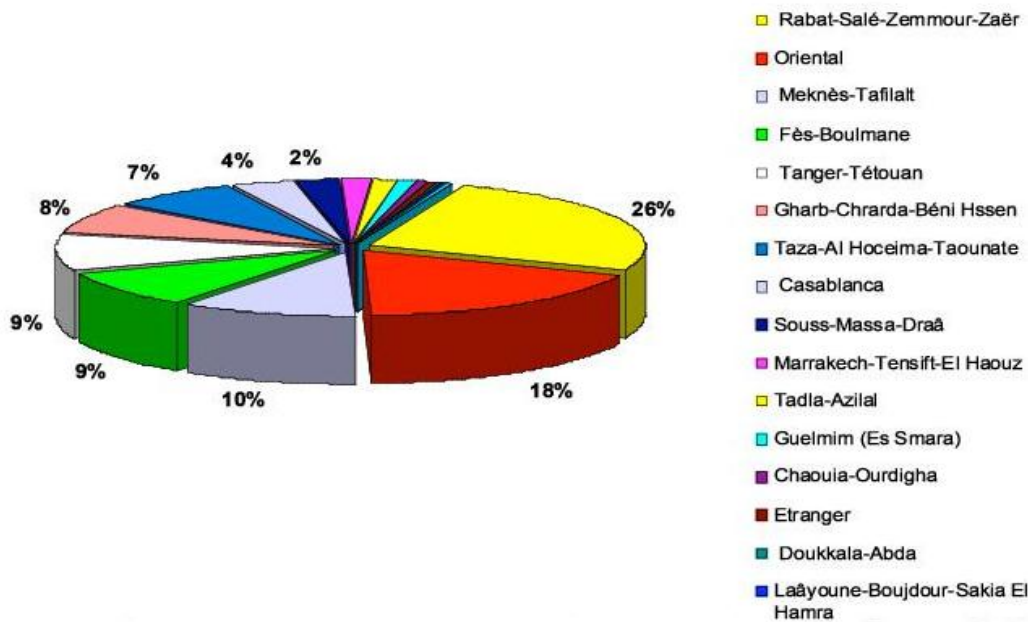
#### **4. Données démographiques :**

##### **4.1- origine des patients :**

83,39 % des patients étaient originaire de la région Fès-Meknès où la province de Taounate a occupé la première place avec un nombre de patients de 12, en 2ème rang on a la région de l'oriental avec un pourcentage de 9,30% répartie de façon égale entre Ahfir, Bouarfa, Nador et Oujda. L'origine des patients restants a varié entre salé, sidi Slimane, Er-Rachidia et Settat.

##### **4.2- Habitat des patients**

EL HAMDAOUI.M [39] a montré à travers son essai de géographie du cancer du nasopharynx l'existence d'une concentration au Maroc de cette maladie dans l'axe Fès, Tanger, Oujda avec une augmentation de l'incidence suivant un gradient Sud-Nord ; ce gradient était expliqué par le niveau désavantagé du système de soins. Au surplus l'étude épidémiologique menée au niveau du centre Al-Azhar d'oncologie à Rabat a objectivé à travers la répartition des cas selon l'origine des consultations que l'origine la plus fréquente est la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaire avec 26% des cas, suivie de celle de l'Oriental avec 18% et celle de Meknès avec 10% [40].



**Figure 30 : répartition des patients selon leur origine de consultation dans le centre d'oncologie Al-Azhar de Rabat.**

Dans notre série, la région Fès-Meknès était la zone la plus pathogène avec un pourcentage de 76,74%, en second lieu vient la région de l'oriental avec 18,60% des cas, en position trois on a la région de Rabat-Salée-Kenitra et la région de Laayoune-Sakia El Hamra avec 2,33% des cas pour chacune. De ce fait les résultats de notre série décrivent une concentration dans l'axe Meknès - Nador définissant ainsi un gradient Nord-Est, et annonçant une compatibilité avec l'étude d'ARFAOUI [40].

Ce gradient peut être attribué à la régularisation de l'offre de soins dans notre pays appuyé en partie sur une organisation horizontale de la prise en charge des patients au sein du même territoire sanitaire, sans oublier l'épithète professionnel militaire qui caractérise nos malades.

## **5. Facteurs de risque :**

L'interprétation et d'explication des différents facteurs restent difficile d'abord en raison du manque d'informations précises dans les dossiers médicaux, puis à cause de l'association étroite entre ces différents éléments présumés comme de facteurs de risque.

### **5.1 Facteurs environnementaux**

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des carcinomes nasopharyngés a été principalement étudiée sur la base d'enquêtes cas-témoins. Dont on peut citer Les deux séries d'AMMOR.S et al, 2001[41, 42], la série de FENG.B-J et al [43], la série de LAOUMARI.S et al [44], BENDJEMANA.K et al [45]

#### **5.1.1 Habitudes toxiques :**

Les résultats des études épidémiologiques sur l'alcool-tabac et celui de cancer du nasopharynx restent antinomiques

AMMOR.S [41], à travers sa série à Marrakech a trouvé que l'alcool semble impliqué dans la genèse du cancer du nasopharynx sans expliciter le mécanisme intime de son action carcinogène. Alors que dans série de 2005 Ammor.S [42] n'a pas déniché de relation statistiquement significative entre la consommation de tabac et la maladie en justifiant son résultat par le fait que la consommation de tabac constituerait un facteur de risque du NPC uniquement pour le type 1 selon la classification de l'OMS ;ainsi seuls les carcinomes nasopharyngés différenciés sont clairement associés à la consommation du tabac , en revanche B-J FENG [43] a montré via sa grande étude menée en Afrique du nord que le risque du cancer nasopharyngé est accentué par la consommation de tabac quelque soit le type histologique , de même les résultats de BENDJEMANA [45] ont montré aussi une forte association entre la consommation d'alcool et de tabac et le risque de développer un cancer nasopharyngé .

D'autre part dans notre série 12 patients (27,91%) ont été tabagiques dont 3 d'entre eux étaient alcoolo-tabagiques ; le nombre restreint des patients inclus dans notre série ne peut pas affirmer l'implication de l'intoxication alcoolo-tabagique dans la carcinogénèse du cancer du nasopharynx.

### **5.1.2 Régime alimentaire :**

Un régime alimentaire riche en nitrosamines était un point commun de discussion entre plusieurs études : [41, 42,44] et [46] ont pu identifier la complicité de nombreux aliments dans l'étiopathogénie du cancer du nasopharynx à titre d'exemple : les saumures des légumes, d'olives et de poivrons, la viande séchée et salée, le beurre rance.

Dans notre série l'histoire alimentaire de nos patients a révélé une consommation excessive du condiment piquant en forme purée (harissa) , la viande séchée et salée , beure fermentée chez 14 malades (32,56 %) de l'ensemble des cas ; ce mode alimentaire était relatif d'abord aux habitudes culinaires traditionnelles des patients d'autant plus que la majorité abrite un milieu rural , encore plus ce régime est lié au lieu d'activité de certains patients travaillant sur le Sahara marocain où le salage de la viande a représenté un mode de conservation de la nourriture .

### **5.1.3 Profession :**

Notre étude n'a concerné que la population militaire et leur parenté, durant notre exploitation on n'a pas pu pratiquement mettre en évidence une exposition professionnelle particulière.

**5.2 Facteurs génétiques / Antécédents de cancer familial :****Tableau 23 : pourcentage d'antécédents de cancer familial**

AUTEUR	UN CANCER FAMILIAL
AMMOR.S [42]	23,00%
OUNI.S [33]	13,73%
<b>NOTRE ETUDE</b>	<b>30,23%</b>

AMMOR [42] dans sa série a signalé l'antécédent d'un cancer familial chez 23% des malades sans précision de type néoplasique, alors que OUNI [33] a marqué la présence de cet ATCD chez 13, 73% (NPC=7,84%),

Dans notre série un cancer familial était présent chez 13 malades (30,23 %) patients dont le NPC a représenté 6,98% ; les résultats précités ainsi que la nôtre ne permettent pas de considérer les antécédents familiaux de néoplasie comme facteur de risque de cancer du nasopharynx.

**5.3 Facteurs viraux****5.3.1 Infection ORL :**

Les infections ORL répétées ont été citées comme facteur de risque selon la HAS (Haute autorité de la santé) [47] ; dans notre série 6 malades (13, 95 %) ont présenté des infections ORL (angine, otite et sinusite).

Le rôle pathogène de ces infections dans le cancer du nasopharynx pourrait être expliqué par une invasion fréquente des VADS spécialement le nasopharynx et la fossette de Rosenmüller rendant cette zone anatomique fragile et plus exposée aux nitrosamines.

#### **4.3.2 Infection EBV :**

L'infection par l'EBV est une infection latente qui commence dans les cellules oropharyngées affectant à la fois les cellules épithéliales et les lymphocytes B qui représentent la voie de dissémination vers les structures épithéliales des voies aérodigestives supérieures dont le nasopharynx. L'infection par l'EBV est un cofacteur associé au cancer du nasopharynx qui contribue à l'oncogenèse de celui-ci. L'augmentation des taux sériques des anticorps dirigés contre les protéines virales de l'EBV est d'un grand intérêt pour le diagnostic également pour le dépistage des cancers du nasopharynx dans les zones endémiques. [48, 49]

## II .Etude clinique :

### 1.Délai moyen de consultation diagnostique :

Tableau 24 : délai moyen de consultation diagnostique

AUTEUR / ANNEE	DELAI MOYEN DE CONSULTATION DIAGNOSTIQUE
LEE [50] (1998)	5 mois
ELKACEMI.H [51] / (2008)	7 mois
ELKHOLTI.Y [28] / (2008)	11 mois
TAGHZOUT.H [32]/ (2017)	9 mois
<b>NOTRE SERIE/(2019)</b>	<b>6,1 mois</b>

On remarque que le délai moyen de consultation dans notre série est le plus court de toutes les séries marocaines [51, 28, 32], ceci s'explique par la facilité d'accès aux soins chez la population militaire avec des délais des rendez-vous de consultation appropriés. Au contraire en comparaison avec la serie de LEE [50] notre délai parait un peu plus tardif, ceci est expliqué par la stratégie sanitaire suivie en Hong Kong basée sur l'éducation et la sensibilisation du public, la diffusion des informations sur la présentation clinique de ce cancer et sur les canaux de consultation les plus directs lorsque des symptômes relatifs à la maladie sont notés.

### 2. Circonstances de découverte :

Il n'existe pas un signe clinique propre orientant directement vers diagnostic de cancer du nasopharynx, son expression clinique est diversiforme nécessitant un praticien professionnel pour mise en évidence du diagnostic.

Dans la littérature l'histoire clinique de cancer était modélisée comme suit [52] :

- Phase de début :

Cliniquement, le cancer du nasopharynx évolue de façon insidieuse. Le début, qui passe souvent inaperçu, est marqué par des symptômes auriculaires, nasopharyngés ou névralgiques. Une hypoacousie et des otalgies constituent les principaux signes auriculaires pouvant amener le patient à consulter. Les signes rhinopharyngés sont limités à l'obstruction d'une narine ou à la sensation d'un corps étranger rétronasal, auxquelles s'ajoutent de fréquentes épistaxis, le plus souvent unilatérales

Les signes névralgiques à type de céphalalgies sont beaucoup plus rares à ce stade.

- phase d'état :

Se caractérise par des signes bien plus nets et précis. Les signes auriculaires s'aggravent en altérant complètement l'audition d'une oreille. Par ailleurs, en augmentant de volume, la tumeur bloque la perméabilité de la fosse nasale. À cette période, le patient souffre souvent de névralgie trigéminal, par infiltration progressive de la tumeur [53]. Les métastases ganglionnaires sont presque la règle (75 %). Elles sont cervicales, mobiles et échelonnées sur le trajet de la jugulaire interne ou dans l'espace rétropharyngé. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales.

- phase terminale :

Malheureusement observée d'emblée chez bon nombre de patients, la tumeur a franchi les limites du nasopharynx et a provoqué des métastases multiples. L'extension locale se fait dans toutes les directions. Les formes tubaires ne tardent pas à envahir les trompes d'Eustache et à atteindre la caisse. Il en résulte une surdité moyenne, avec quelquefois des troubles de l'équilibre. Avec l'extension de la tumeur en haut et en arrière, la symptomatologie neurologique devient plus riche. Elle peut être sensitive, motrice ou sensitivomotrice. Les phénomènes douloureux se manifestent sous la forme d'une névralgie souvent unilatérale. Les phénomènes

paralytiques, plus importants, revêtent des aspects variés selon la propagation de la tumeur vers la fosse cérébrale moyenne, le trou déchiré postérieur ou l'espace rétroparotidien postérieur.

Dans notre série : le syndrome ganglionnaire constitue le meneur du tableau clinique en concernant 31 malades (72,09%), les adénopathies ont été bilatérales dans 25,81 % et unilatérales dans 74,19% prépondérantes à gauche, le syndrome rhinologique vient en 2<sup>ème</sup> place chez 28 malades (65,12%), subséquemment on a le syndrome otologique chez 24 malades (55,81%) et enfin on trouve le syndrome neurologique chez 4 malades (9,30%).

Nos résultats sont en conformité avec la série malaisienne de TIONG [54] suivant le même ordre de fréquence des syndromes, alors que dans les deux autres séries [55] et [B8] le syndrome rhinologique était le plus fréquent.

**Tableau 25 : comparaison des circonstances de découverte entre séries**

Séries Syndromes	MOUELLE 2001 [55]	TIONG 2005 [54]	MARNOUCHE 2017 [31]	NOTRE SERIE
GANGLIONNAIRE	97,50%	80,8%	53%	74,19%
RHINOLOGIQUE	97,52%	49,8%	67,5%	65,12%
OTOLOGIQUE	58,12%	48,4%	60,2%	55,81%
NEUROLOGIQUE	48,70%	-	19,3%	9,30%
TOTAL DE PATIENTS	32	266	83	43

### 3. Examen clinique :

La présence des signes ci–devant énoncés doit inciter à un examen ORL exhaustif et soigneux :

- Examen des fosses nasales : comporte une rhinoscopie antérieure à l'aide d'un speculum à fosse nasale et une rhinoscopie postérieure (cavoscopie) à l'aide de miroir laryngé orienté vers le nasopharynx ou d'une optique (nasofibroscopie ou optique rigide ) : la tumeur est le plus souvent unilatérale (sauf tumeur importante), rarement visualisée lors de la rhinoscopie antérieure (sauf tumeur importante) mais lors de la rhinoscopie postérieure : tumeur le plus souvent bourgeonnante et de volume variable .
- Des biopsies sont effectuées lors de rhinoscopie (à la fin de l'examen clinique) sous anesthésie locale pour un examen anatomopathologique qui confirmera lui seul le diagnostic.

L'examen clinique complet s'attache particulièrement à :

- l'otoscopie : qui montre une otite séreuse homolatérale à la lésion, par obstruction directe de la trompe d'eustache par la tumeur, qui entraîne une surdité de transmission ;
- La palpation cervicale des aires ganglionnaires : à la recherche des adénopathies métastatiques ;
- l'examen neurologique : surtout concentré sur les paires crâniennes (II, III, IV, V, VI, IX, X, XI, XII) à la recherche d'un déficit signant un envahissement des espaces parapharyngés ou de la base du crâne.
- L'examen ophtalmologique à la recherche d'une trouble de l'oculomotricité avec une diplopie ou d'une exophtalmie [56].

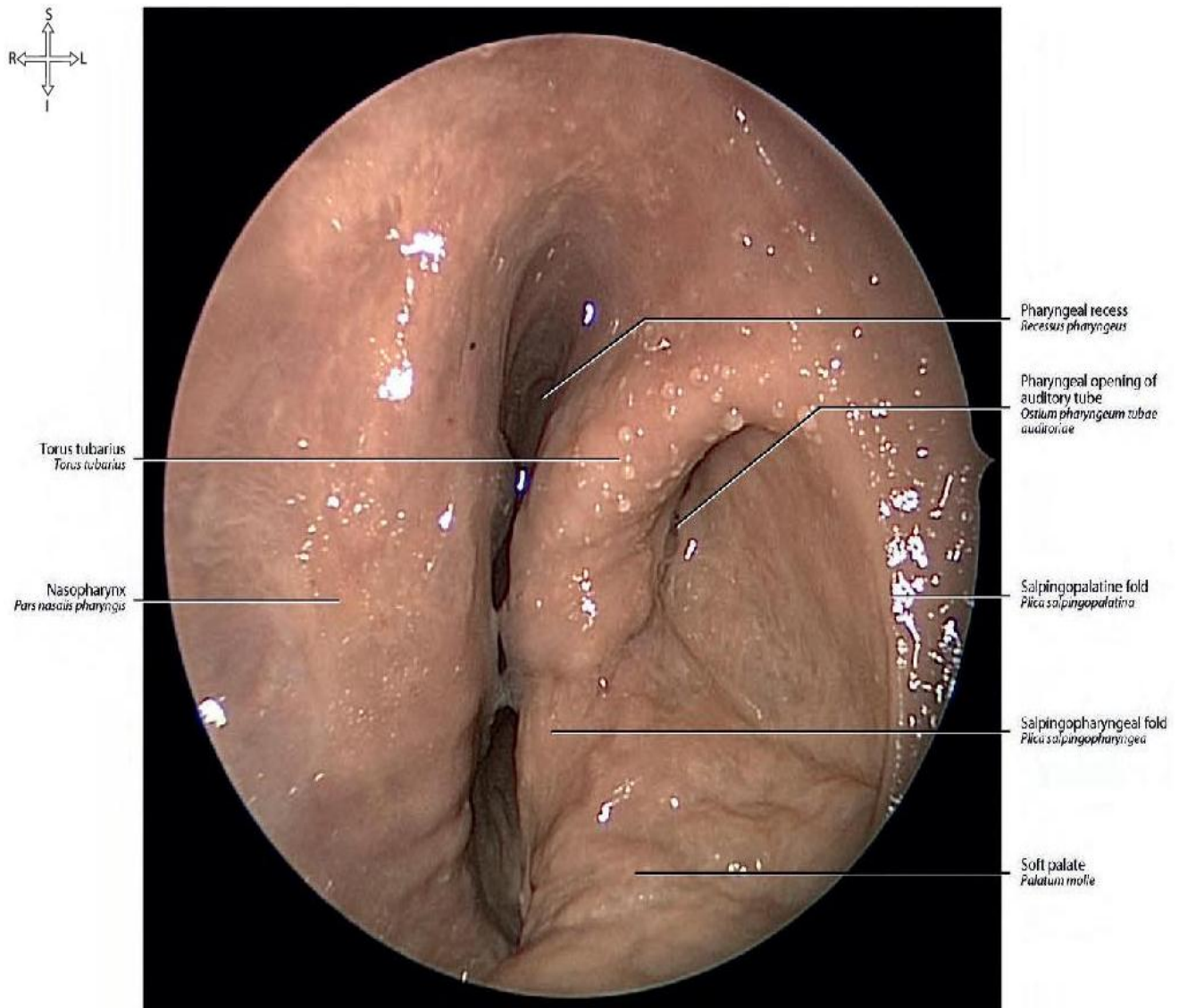


Figure 31: Vue endoscopique normale du coté gauche du nasopharynx [6]

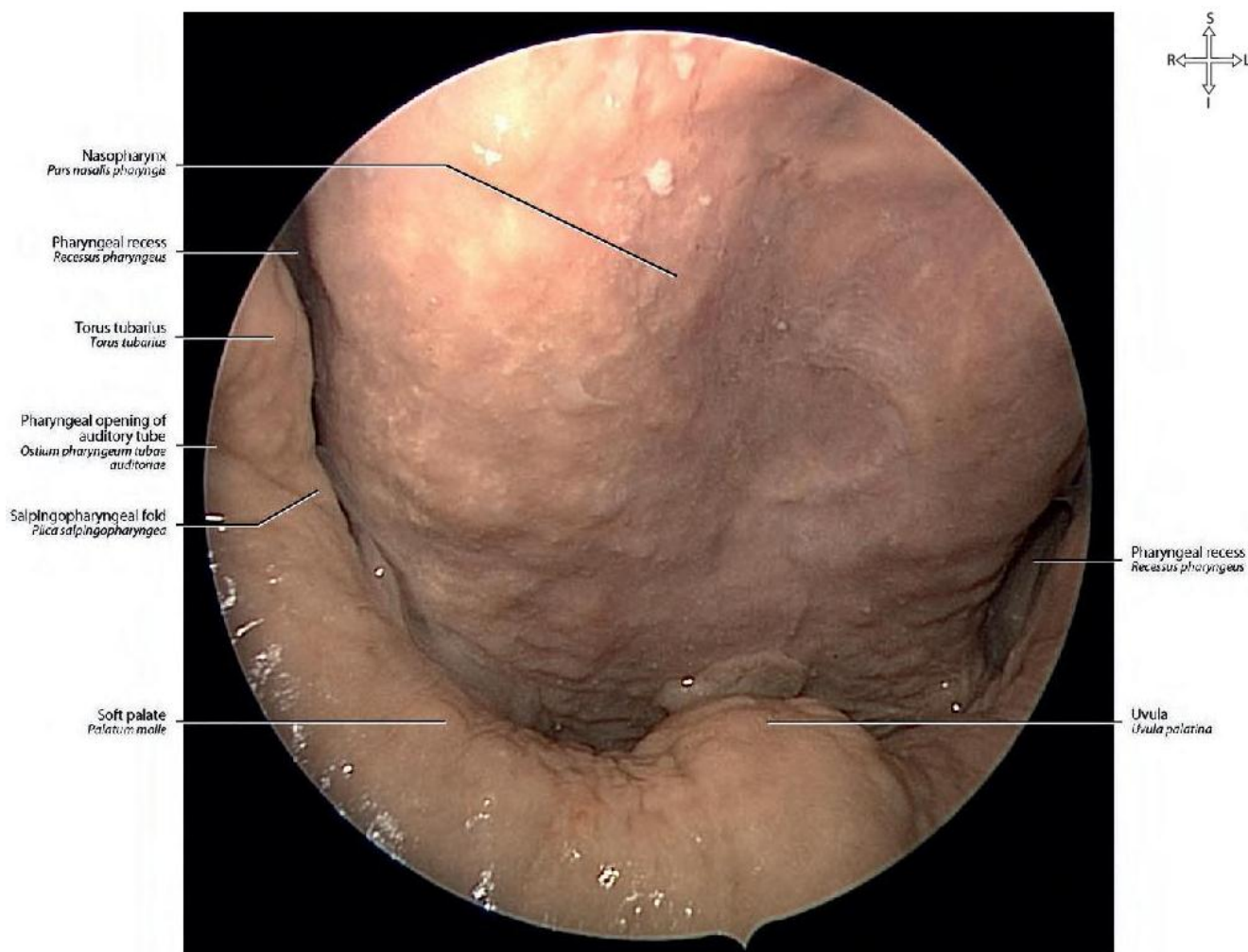


Figure 32 : vue endoscopique normale de la partie postérieure et inférieure du nasopharynx [6]

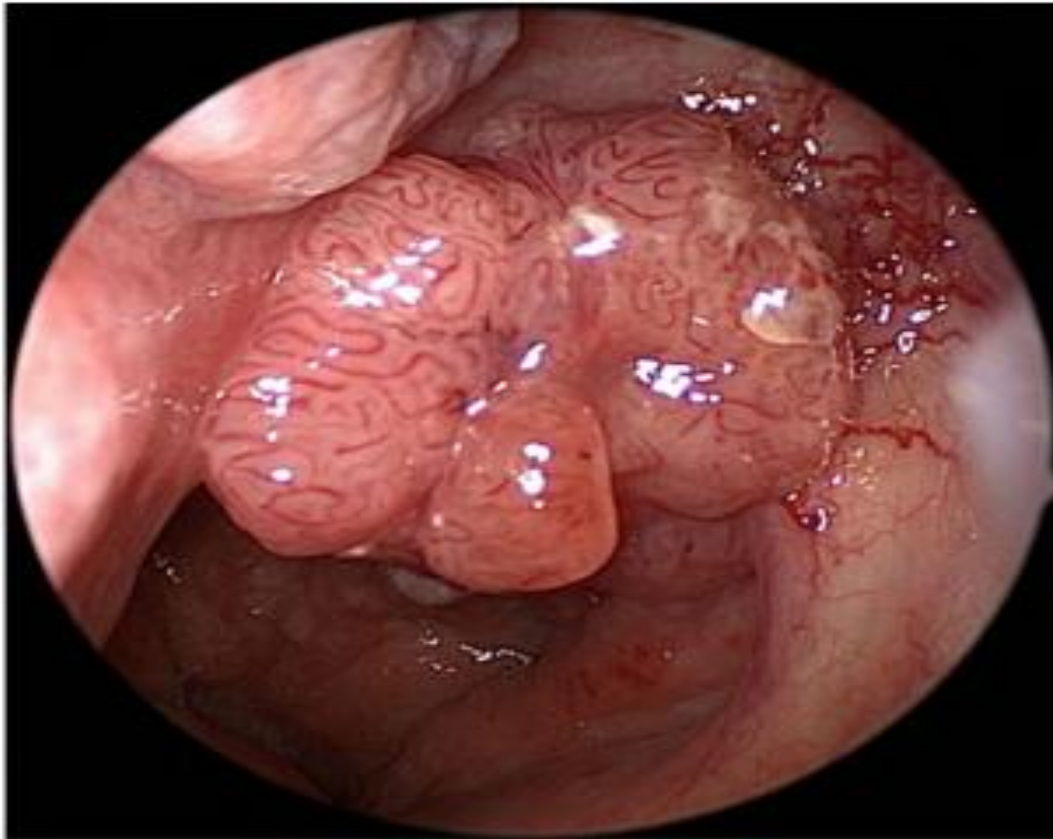


Figure 33 : Vue endoscopique d'un carcinome nasopharyngé [57]

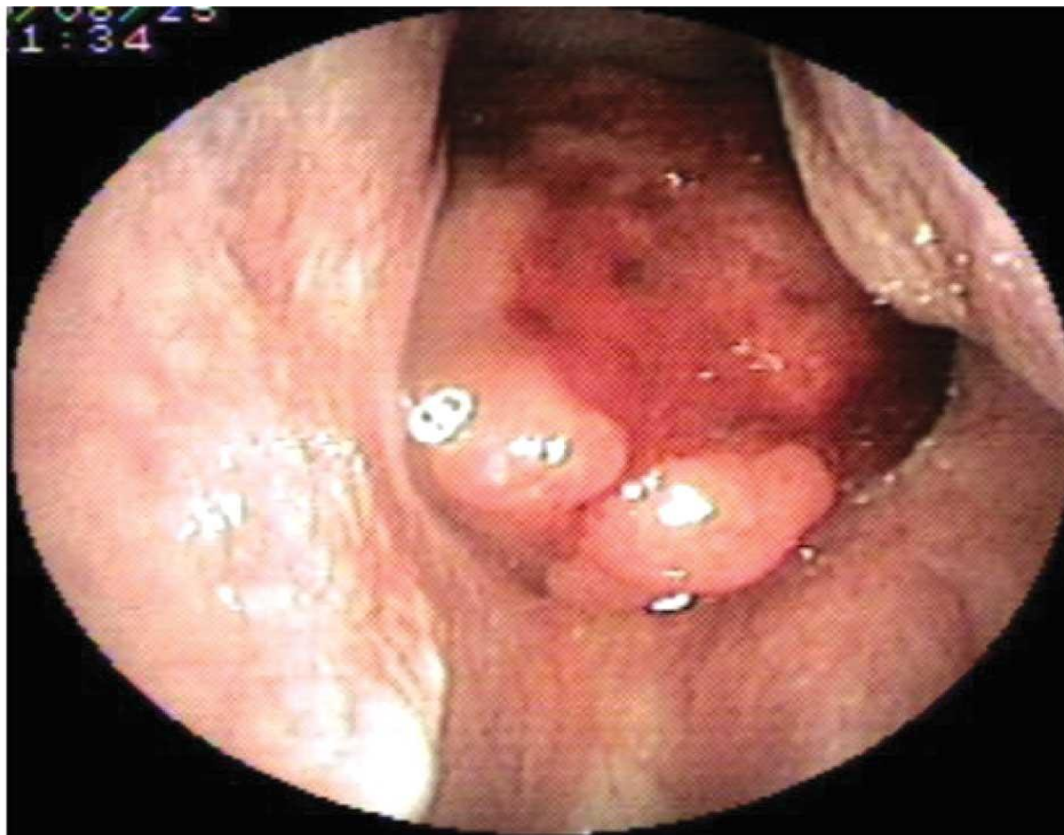


Figure 34: vue endoscopique d'un carcinome nasopharyngé [58]



Figure 35: vue endoscopique d'un carcinome nasopharyngé [59]

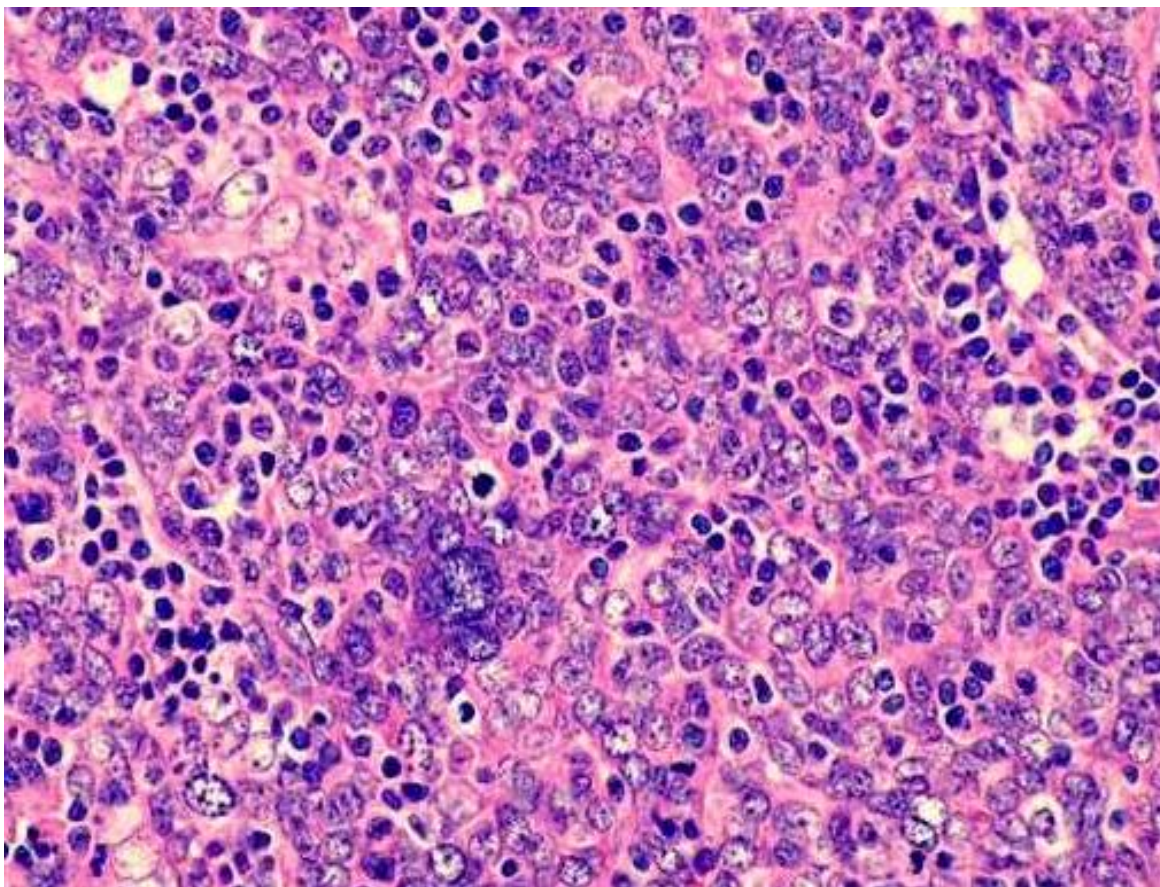
### **III .BILAN PARACLINIQUE :**

#### **1 .Anatomopathologie :**

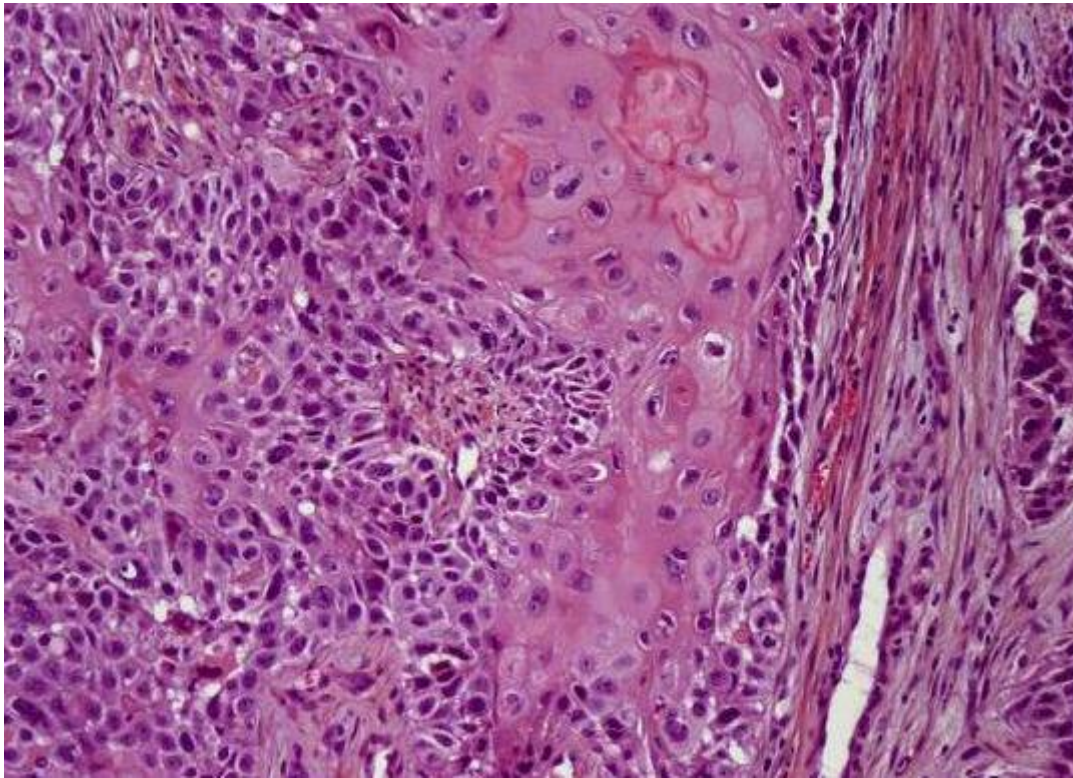
Sur le plan anatomopathologique, les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90 % des cancers survenant au niveau du nasopharynx [60] La classification utilisée est celle de l’OMS, fondée sur le degré de différenciation :

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

Les autres types sont plus rares, que ce soit les tumeurs glandulaires, les lymphomes ou encore les tumeurs conjonctives.



**Figure 36 : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé [61]**



**Figure 37 : carcinome épidermoïde nasopharyngé [62]**

L'adénocarcinome papillaire est une tumeur rare du nasopharynx du sujet d'âge moyen (37 ans), sex-ratio équilibré, sans exposition professionnelle.

Il se présente cliniquement comme une rhinite chronique ou obstruction nasale, macroscopiquement sous forme d'une lésion de petite taille des sinus ou des fosses nasales, exophytique ou pédiculée et microscopiquement, l'architecture tumorale est constituée de papilles, petites glandes et tubules. Il s'agit globalement une tumeur de bon pronostic avec cependant un risque de récurrence locale nécessitant une surveillance clinique. [63]

Notre étude a généré les mêmes constatations que la littérature où l'UCNT est situé au sommet de la pyramide avec un pourcentage de 93,02%, sans dédaigner la présence notable d'un cas d'adénocarcinome papillaire, et deux autres cas de carcinome épidermoïde peu différencié.

Tableau 26: répartition des patients selon le type histologique

Anatomopathologie Etude	Classification de l'OMS carcinome			Autres types anatomopathologiques
	I	II	III=UCNT	
ELKHOLTI.Y [28]	-	8%	91%	Lymphome non hodgkinien (LNH) = 1%
SALEH-EBRAHIMI.L [64]	6%	12%	82%	-
MARNOUCHE.EL [31]	-	10,8%	89,2%	-
Notre étude	-	4,65%	93,02%	Adénocarcinome (ADK) papillaire = 2,33%

## 2. Radiologie :

### 2.1 Bilan d'extension locorégional :

Le but de l'imagerie est de décrire la tumeur du nasopharynx et surtout ses extensions à la base du crâne et aux espaces profonds [65,66]. Pour cela on utilise deux moyens:

- La TDM est un outil d'imagerie encore de pratique dans la pathologie tumorale du nasopharynx, pour plusieurs raisons : D'abord le coût élevé que demande un examen IRM, en plus de non disponibilité continue des appareils d'IRM ; ceci constitue un obstacle limitant la généralisation de l'indication de l'IRM dans cette pathologie.

La TDM reste toutefois une technique reproductible, de réalisation et d'interprétations relativement faciles et nécessitant un temps d'examen bref. Elle permet l'analyse à la fois des structures osseuses et des parties molles [67].

- L'IRM est la technique de choix car elle offre le meilleur contraste tissulaire, son apport est nettement supérieur à celui de la TDM dans l'évaluation de l'extension périnerveuse ou intraspongieuse du cancer du nasopharynx. [68]

L'exploration doit être réalisée par une antenne tête-cou et l'examen doit comporter les séquences suivantes :

- Une séquence en écho de spin turbo (TSE) T2 haute résolution pour préciser les limites de la tumeur ;
- Une séquence T1 sans injection et sans saturation du signal de la graisse centrée sur la base d crane pour détecter une éventuelle extension tumorale aux structures osseuses ;
- Une séquence T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse (fat sat) dans le plan axial et coronal pour l'analyse de l'extension tumorale en profondeur et en particulier l'extension périnerveuse et vers l'endocrâne ;
- Une séquence axiale TSE T2 pour l'étude des aires ganglionnaires.

Donc Le bilan d'imagerie locorégional est au mieux réalisé en combinant un examen tomодensitométrique et une IRM crânio-cervico-faciale.

Dans notre série l'évaluation de l'extension locorégionale de nos patients était fondée sur la TDM ou L'IRM du nasopharynx ; la TDM était faite chez 11 malades tandis que l'IRM chez 32 malades.

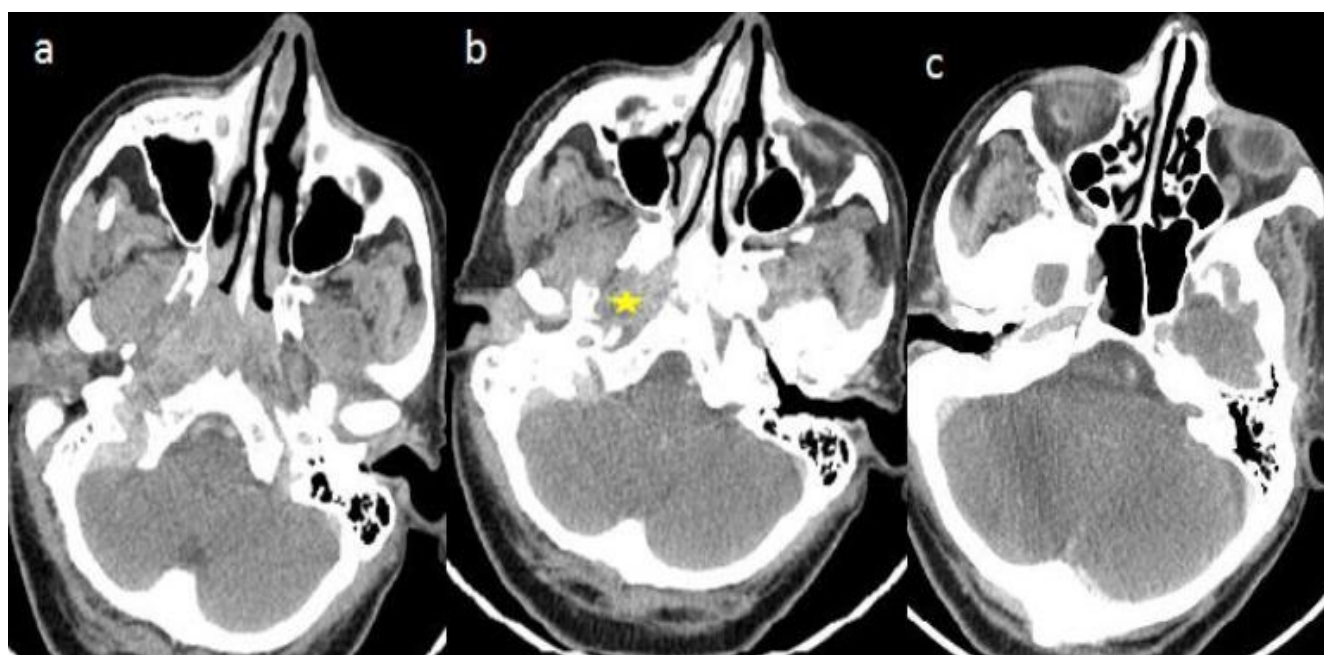
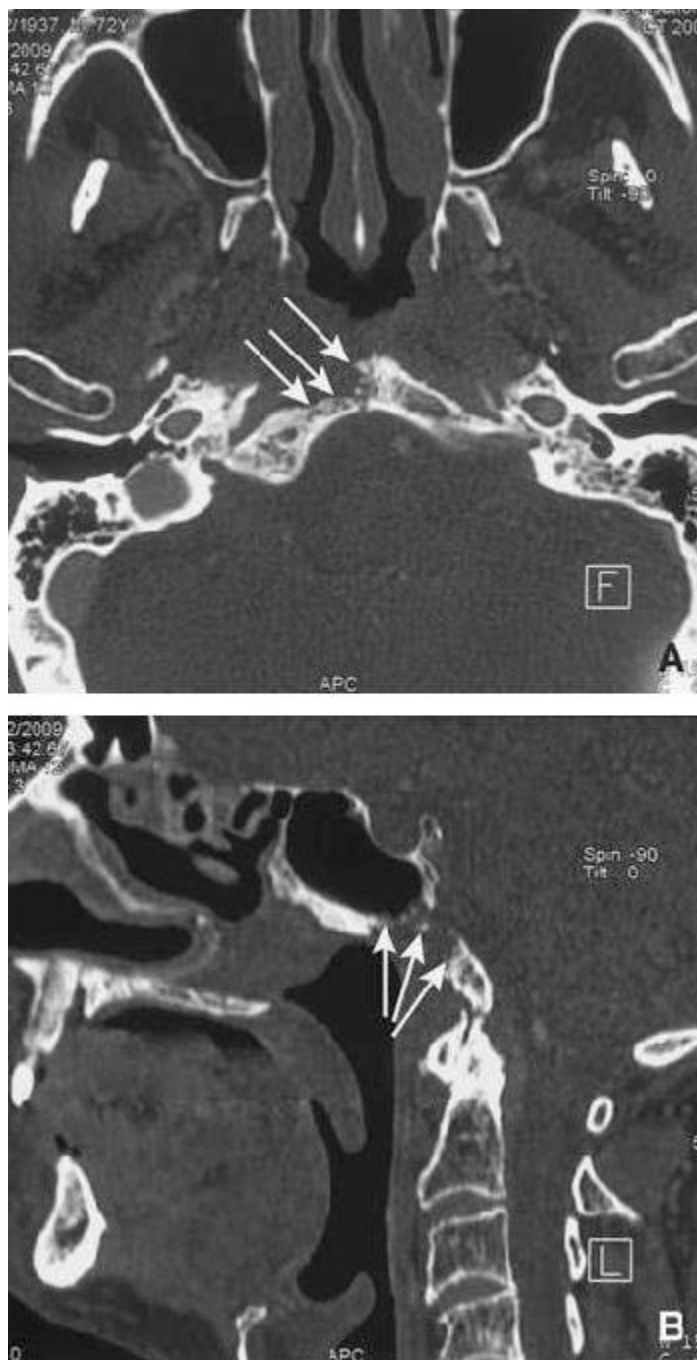


Figure 38 :TDM du nasopharynx en coupes axiales objectivant un épaissement de la paroi postérolatérale droite du nasopharynx s'étendant aux choanes(a) , lysant et élargissant le foramen lacerum (étoile jaune), avec extension au sein du sinus sphénoïdal droit (c) sans extension endocrânienne . [69]



**Figure 39 : A : TDM en fenêtre osseuse montrant une ostéolyse osseuse**  
**B : TDM en fenêtre osseuse, reconstruction selon le plan sagittal, extension supérieure avec une ostéolyse du clivus et de la paroi inférieure du sinus sphénoïdal (flèches) [70].**



Figure 40 : IRM, coupe axiale pondérée en T1 montrant une tumeur centrée au niveau la fossette de Rosenmüller gauche (flèches courtes) et impliquant la paroi postérieure. Il s'agit d'une tumeur confinée au nasopharynx, noter la présence d'un ganglion rétropharyngé gauche métastatique (flèche incurvée). [71]

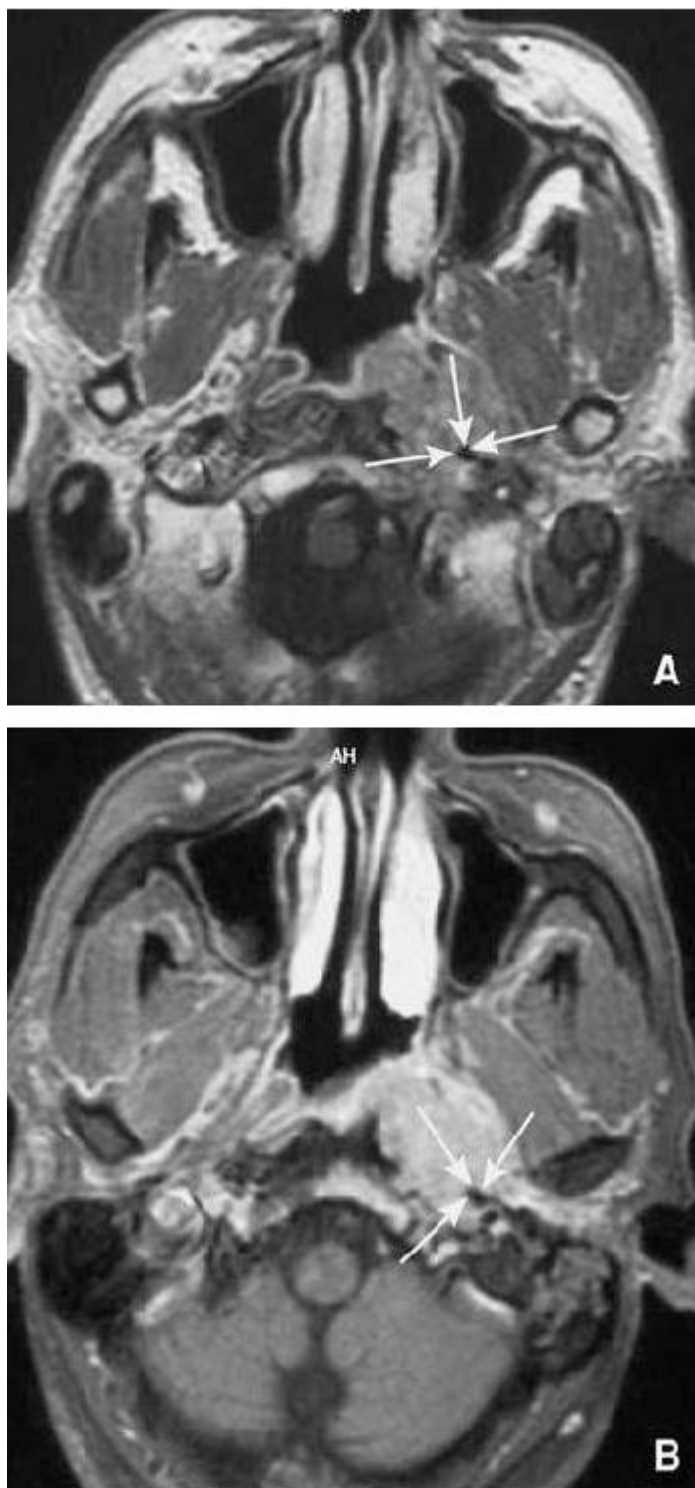


Figure 41 : IRM, coupe axiales en SE T1 après injection de gadolinium sans (A) et avec saturation de la graisse (B). Patient présentant une tumeur du nasopharynx envahissant les espaces pré et rétrostyliens ainsi que l'espace rétropharyngé du côté gauche. Noter l'engrainement de la carotide gauche (flèches) [70].



Figure 42 :IRM en coupe coronale en S2 T1 après injection de gadolinium et saturation du signal de la graisse, Patient présentant une tumeur du nasopharynx étendue à la fosse infratemporale gauche (étoile) avec une infiltration périnerveuse du V3 et une extension à la cavité de Meckel (flèches) [70].

## 2.2 Bilan d'extension à distance :

Les tumeurs du nasopharynx sont les tumeurs de la tête et du cou donnant le plus de métastases à distance. Les patients présentant des adénopathies basses surtout sus-claviculaires, et les patients présentant des extensions importantes aux espaces profonds, en particulier parapharyngés, sont ceux présentant le risque le plus élevé de métastases à distance. Les sites les plus fréquents de métastases par ordre décroissant sont l'os (20 %), le poumon (13 %), le foie (9 %) [72].

Dans notre série le bilan d'extension hématogène était basé sur le couple échographie abdominale avec radiographie du thorax dans 11, 63% des cas et la TDM TAP dans 88, 37% des cas, alors que la scintigraphie était réalisée chez tous les patients (100%).

Neuf malades avaient un cancer métastatique .L'ordre de fréquence du site métastatique de notre série concorde parfaitement avec la littérature, l'os étant le site le plus fréquent de métastases.

**Tableau 27 : répartition des patients selon le site métastatique**

<b>Métastases</b>	<b>OSSEUSES</b>	<b>HEPATIQUES</b>	<b>PULMONAIRES</b>
<b>Etude</b>			
KHANFIR.A [B4]	83%	28%	24%
OUNI.S [B10]	94,1%	34,6%	-
<b>Notre étude</b>	<b>88,88%</b>	<b>44,44%</b>	<b>22,22%</b>

### **3. Biologie :**

- La sérologie EBV :

Les patients atteints d'un cancer du nasopharynx se caractérisent par une augmentation des taux d'anticorps anti-EBV et de la charge virale EBV [73]. Cette augmentation était constatée avant l'apparition du cancer clinique également, chez les patients à risque ou atteints de carcinome infraclinique. Une fois le traitement est mis en place, il y a constatation d'une diminution de ces marqueurs, et leur reascension à distance ou des taux persistants suggéraient une rechute [74,75]. La majorité des publications évoque le profil sérologique spécifique des patients atteints du cancer du nasopharynx, qui se caractérise classiquement par l'élévation des anticorps IgA anti-EA et/ou anti-VCA [76], mais il existe des publications citant également les IgG anti-EA et anti-VCA [77].

Dans notre série, la réalisation d'une sérologie EBV pour un échantillon de nos malades faisait partie des objectifs de notre travail, pourtant elle a été confronté à plusieurs difficultés relatives d'abord à la non disponibilité de cette sérologie au niveau du laboratoire de l'hôpital, ainsi qu'à l'état précaire non aisé de nos patients.

### **IV .Classification et stadification TNM :**

Des changements de la classification TNM ont donnée naissance à une 8ème édition [78], cependant dans notre série on a adopté la classification TNM de 2009 de l'Union for International cancer Control (l'UICC) (7ème édition) puisque la majorité de nos patients ont été classé initialement selon cette dernière

Tableau 28 : Classification TNM–UICC 2009 [79]

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

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

**Tableau 29 : stadification TNM [80]**

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

**Tableau 30 : comparaison du stade TNM entre séries**

Etude	Stade			
	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
SALEH-EBRAHIMI.L [64] (2013)	4%	24%	43 %	28%
WANG.k [81] (2017)	6%	31%	33%	31%
MARNOUCHE.EL [31] (2017)	8,4%	6%	45,8%	39,7%
Notre étude	2,33%	6,98%	39,53%	51,16%

Dans notre série 51,16% des malades ont consulté à un stade IV, et ceci malgré un délai de consultation qui est relativement court par rapport à ceux rapportés dans la littérature. Ceci s'explique par le fait que ces différentes séries ont été faites dans des services de radiothérapie et donc la proportion de malades de stade IVC est faible.

## **V .Prise en charge thérapeutique :**

### **1- Contexte thérapeutique :**

#### **1.1 Réunion de concertation multidisciplinaire (RCP)**

La conduite thérapeutique est épiloguée en RCP afin de schématiser un programme personnalisée de soin, plusieurs cliniciens de différentes spécialités y participent (ORL, anatomopathologie, radiologie, radiothérapie, oncologie).

#### **1.2 Spécificités :**

L'anatomie du nasopharynx rend l'option chirurgicale loin d'être exécutée en pratique, cependant la radiosensibilité du carcinome nasopharyngé constitue un pivot thérapeutique principal.

## **2 – Moyens thérapeutiques**

### **2.1 La radiothérapie :**

La radiothérapie représente un pilier capital dans le traitement de cancer du nasopharynx, il s'agit d'une modalité thérapeutique en évolution continue offrant des nouveautés révolutionnaires de plus en plus attrayantes dont on désigne la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La RCMI représente une technique de radiothérapie externe de haute précision. Son principe général consiste à réaliser une TDM dosimétrique de la région affectée pour établir les contours exacts de la tumeur et des tissus sains environnants et déterminer ainsi la dose de rayonnement .Sur la base de ces données, le faisceau de rayonnement est modulé à différents niveaux d'intensité par un collimateur multi-lames contrôlé par ordinateur ; Les « lames » du dispositif entrent et sortent périodiquement, autour du faisceau de rayonnement pour suivre la forme de la tumeur. Les faisceaux sont dirigés selon des angles différents afin de cibler la tumeur avec le maximum de dose possible [82].

Les principaux intérêts de la RCMI sont :

- Optimiser la répartition de la dose pour un volume complexe par le biais d'une modification volontaire et maîtrisée de la dose au sein d'un même faisceau ;
- Epargner les tissus sains, donc une meilleure préservation des organes environnants à risque tout en assurant une couverture optimale des volumes cibles ;
- Diminuer le taux d'effets secondaires pendant l'irradiation [83].

Il paraît légitime de mentionner que la radiothérapie peut être administrée selon deux autres grandes techniques qui sont : la radiothérapie classique et la radiothérapie conformationnelle 3D.

La dose conventionnelle en fractionnement standard (1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine) est de 70 Gy sur la tumeur macroscopique et 45–60 sur les zones de traitement prophylactiques adjacentes de la tumeur.

On note que pour la RCMI ; elle est souvent réalisée avec un fractionnement de type *boost* intégré (complément de dose sur le volume cible macroscopique simultané de l'irradiation prophylactique avec des niveaux de dose différents par fraction) [84].

Dans notre série, tous les malades ont été traités par l'arcthérapie volumétrique, qui représente la forme la plus aboutie de la RCMI.

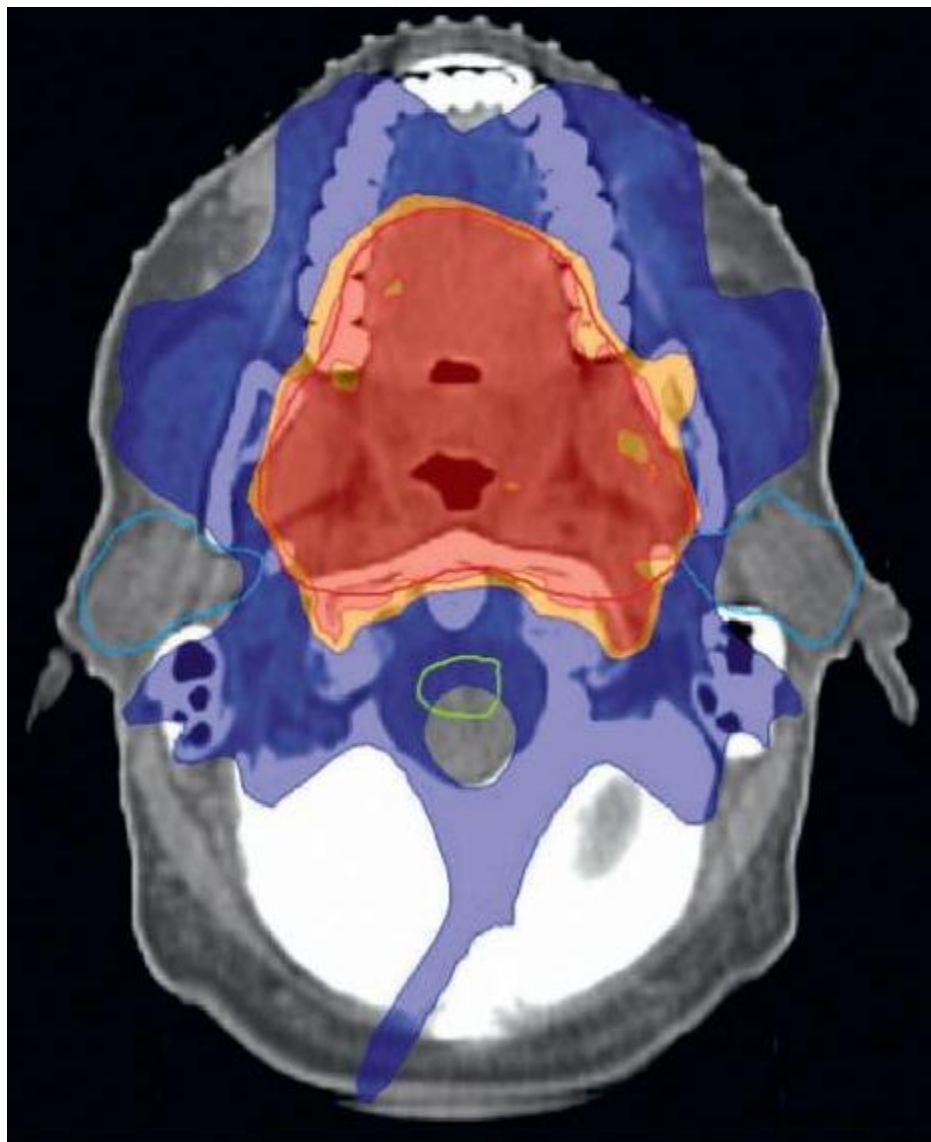


Figure 43 : Exemple de dosimétrie sur scannographie en RCMI pour un cas de cancer du nasopharynx localisé .les parotides de chaque côté (délinées en bleu claire) sont bien épargnées ainsi que le tronc cérébral en arrière (vert) en arrière alors que le gradient de dose en arrière est élevé, permettant une couverture optimale du volume cible central (rouge) [84].

## 2.2 Chimiothérapie :

Les types histologiques 2 et 3 des carcinomes épidermoïdes nasopharyngés sont des tumeurs chimiosensibles que ce soit dans les formes avancées, récidivantes ou métastatiques. [85]

La chimiothérapie est utilisée dans autre situations : [89, 90, 91, 92,93].

- La chimiothérapie néoadjuvante :(d'induction) Elle est utilisée dans le but de diminuer le taux de dissémination métastatique et d'améliorer le taux de contrôle local par le biais d'une diminution du volume tumoral initial avant la radiothérapie [86].
- La chimiothérapie adjuvante : L'objectif essentiel de la chimiothérapie adjuvante était de diminuer la probabilité de dissémination métastatique à distance. Elle est délivrée après le traitement local [87]
- La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie : Le but de l'administration simultanée de la chimiothérapie avec la radiothérapie est à la fois d'augmenter le taux de contrôle local et de réduire la probabilité de dissémination métastatique. La supériorité de cette approche par rapport à la radiothérapie seule a été démontrée dans l'étude de Calais et al (1996) [88], elle représente actuellement le standard thérapeutique des carcinomes nasopharyngés localement avancés.

La chimiothérapie palliative : utilisée en cas de rechute ganglionnaire non accessible à un traitement local et/ou de maladie métastatique (métastases à distance) [94].

### **2.3 La chirurgie :**

La chirurgie a une place possible mais réduite dans le traitement de rattrapage. Certaines équipes asiatiques ont une expérience importante en termes de nasopharyngectomie, imposant cependant une voie double oto-rhino-laryngologique et neurochirurgicale [95].

Elle peut être également indiquée pour un curage conservateur ou radical en cas de reliquat ganglionnaire cervical après traitement ou de rechute ganglionnaire isolée confirmée par un bilan d'extension à distance négatif.

## **VI Surveillance et pronostic :**

### **1. surveillance**

#### **1.1 But :**

Détecter les récurrences et les complications thérapeutiques

#### **1.2 Moyens :**

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

### **2. Pronostic :**

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

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

Dans notre étude, dans les stades non métastatiques, avec un recul médian de 30,7 mois, la survie globale à 4 ans était de 97% et la survie sans rechute à 4 ans était de 79,4%.

# CONCLUSION

Le cancer du nasopharynx représente un problème de santé considérable dans notre pays, le profil épidémiologique reflète l'incrimination de plusieurs facteurs de risque d'ordre environnemental, génétique et viral qui participent à l'étiopathogénie de cette maladie.

Le diagnostic aux stades avancés et les rechutes métastatiques fréquentes font de ce cancer une pathologie grave et un fardeau sanitaire et social lourd.

L'IRM et TDM du nasopharynx constituent un complément fondamental dans la détermination de l'extension locorégionale, la définition de la classification TNM et la précision de la conduite thérapeutique ultérieure

L'association radiochimiothérapie concomitante représente le standard thérapeutique actuel

Il est nécessaire donc de rechercher les moyens d'optimisation du pronostic passant par :

- ✓ Un diagnostic précoce, par sensibilisation de la population et généralisation de l'information concernant la présentation clinique de la maladie avec l'explication des modalités d'accès directement aux soins en cas d'apparition d'un ou des symptôme(s) suspects de cette affection
- ✓ Le développement des modalités thérapeutiques innovantes notamment les thérapies ciblées
- ✓ La coopération interdisciplinaire et la collaboration multi-institutionnelle pour offrir aux patients le meilleur traitement contre la maladie.

Enfin l'intégration systématique de la sérologie EBV dans le bilan initial est d'une importance capitale, vu son intérêt épidémiologique et pronostique.

# RESUMES

## Résumé

**Objectif :** L'objectif principal de cette étude est de décrire le profil épidémiologique des patients présentant un cancer du nasopharynx, diagnostiqués et traités à l'Hôpital Militaire de Meknès. Ce travail permettra aussi d'apprécier le degré de conformité des protocoles diagnostiques, thérapeutiques et de suivi, avec les conduites adoptées en pratique quotidienne réelle

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective de 43 cas, descriptive portant sur tous les patients admis pour prise en charge d'un cancer du nasopharynx, diagnostiqués sur une période de quatre ans, allant de janvier 2015 à Décembre 2018, au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, conjointement entre les service d'Oto-rhino-laryngologie(ORL) et d'Oncologie

**Résultats :** L'âge médian de nos patients était de 52 ans avec des extrêmes allant de 16 à 65 ans. Le délai moyen de consultation était de 6,1 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 13 mois. Les patients avaient consulté pour des adénopathies cervicales dans 72,09% des cas. Le carcinome épidermoïde indifférencié était le type histologique prédominant retrouvé chez 40 patients (93,02%). 51,16% des patients ont été classé stade IV dont 9 cas (20,93%) étaient d'emblée métastatiques. Le traitement était basé sur la chimiothérapie néoadjuvante (69,77%), ainsi que sur la sur radio-chimiothérapie concomitante (86,05%). Dans les stades non métastatiques, après un recul médian de 30,7 mois, la survie globale à 4 ans était de 97% et la survie sans rechute à 4 ans était de 79,4%.

**Discussion :** Le mode de recrutement particulier de nos malades, basé sur une sélection de patients militaires ou apparentés à des militaires, fait que nos résultats sont assez distincts par rapport aux différents séries locales (Maroc) ou régionales (Afrique du nord) publiées auparavant. En effet, et malgré certaines similitudes épidémiologiques, nous rapportons dans notre travail, un délai moyen de consultation plus court de 6,1 mois, vraisemblablement en rapport avec une facilité d'accès aux soins chez la population militaire. La principale insuffisance de notre étude est l'absence de données concernant la sérologie Epstein Barr virus, qui doit être réalisée au diagnostic.

**Conclusion :** Le traitement du cancer du nasopharynx est multimodal. La concertation pluridisciplinaire est à la base de la décision thérapeutique. Notre série sur le cancer du nasopharynx a permis de mettre la lumière sur les différents aspects épidémiologiques de nos malades, de définir d'avantage nos protocoles diagnostique et thérapeutique et surtout d'y inclure la sérologie EBV au diagnostic.

## Summary

**Objective:** The main objective of this study is to describe the epidemiological profile of patients with nasopharyngeal cancer diagnosed and treated at Meknes Military Hospital. This work will also make it possible to assess the degree of compliance of the diagnostic, therapeutic and monitoring protocols, with the behaviors adopted in actual daily practice.

**Patients and methods:** This is a retrospective study of 43 cases, descriptive of all patients admitted for management of nasopharyngeal cancer, diagnosed over a four-year period, from January 2015 to December 2018, at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes, jointly between the Department of Otorhinolaryngology (ENT) and Oncology

**Results:** The median age of our patients was 52 years old with extremes ranging from 16 to 65 years old. The average consultation time was 6.1 months, with extremes ranging from 1 to 13 months. Patients had consulted for cervical lymphadenopathy in 72.09% of cases. Undifferentiated squamous cell carcinoma was the predominant histological type found in 40 patients (93.02%). 51,16 % of the patients were classified stage IV of which 9 cases (20, 93%) were metastatic from the outset. Treatment was based on neoadjuvant chemotherapy (69.77%), as well as concomitant chemoradiotherapy (86.05%). In non-metastatic stages, after a median follow-up of 30.7 months, overall survival at 4 year was 97% and relapse-free survival at 4 year was 79.4%.

**Discussion:** The particular mode of recruitment of our patients, based on a selection of military or military-related patients, makes our results quite different from the different local (Morocco) or regional (North Africa) series published previously. Indeed, and despite some epidemiological similarities, we report in our work, a shorter average consultation time of 6.1 months, probably related to ease of access to care among the military population. The main deficiency of our study is the absence of data concerning the serology Epstein Barr virus, which must be carried out at diagnosis.

**Conclusion:** The treatment of nasopharyngeal cancer is multimodal.

Multidisciplinary consultation is at the basis of the therapeutic decision. Our series on nasopharyngeal cancer has shed light on the different epidemiological aspects of our patients, to further define our diagnostic and therapeutic protocols and especially to include EBV serology in the diagnosis.

## ملخص

**الهدف:** الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو وصف الملف الوبائي للمرضى الذين يعانون من سرطان البلعوم الأنفي الذي تم تشخيصه وعلاجه في مستشفى مكناس العسكري. سيسمح هذا العمل أيضاً بتقييم درجة امتثال بروتوكولات التشخيص والعلاج والمراقبة، مع السلوكيات المعتمدة في الممارسة اليومية الفعلية.

**المرضى والطرق:** هذه دراسة بأثر رجعي من 43 حالة، وصفية لجميع المرضى المقبولين لعلاج سرطان البلعوم الأنفي، تم تشخيصه على مدى فترة أربع سنوات، من يناير 2015 إلى ديسمبر 2018 في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس، بالاشتراك بين قسم أمراض الأنف والأذن والحنجرة وعلم الأورام

**النتائج:** كان متوسط عمر مرضانا يبلغ من العمر 52 عاماً وتتراوح أعمارهم بين 16 و65 عاماً. وكان متوسط وقت التشاور 6.1 أشهر، مع أقصى درجات تتراوح بين 1 إلى 13 شهراً. استشر المرضى من أجل اعتلال عقد لمفية العنق في 72.09% من الحالات. كان سرطان الخلايا الحرشفية غير المتميزة النوع النسيجي السائد في 40 مريضاً (93.02%). تم تصنيف 51،16% من المرضى المرحلة الرابعة منها 9 حالات (20،93%) كانت منتشرة منذ البداية. استند العلاج على العلاج الكيميائي الجديد (69.77%)، وكذلك العلاج الكيميائي المصاحب (86.05%). في المراحل غير المنتشرة، بعد متابعة متوسطة لمدة 30.7 شهراً، كان البقاء على قيد الحياة بشكل عام على مدى 4 سنوات هو 97% والبقاء على قيد الحياة دون انتكاس على مدى 4 سنوات هو 79.4%.

**مناقشة:** الوضع الخاص لاستقطاب مرضانا، استناداً إلى مجموعة مختارة من المرضى العسكريين أو أفراد عائلاتهم، يجعل نتائجنا مختلفة تماماً عن السلسلة المحلية المختلفة (المغرب) أو الإقليمية (شمال إفريقيا) المنشورة مسبقاً. في الواقع، وعلى الرغم من بعض أوجه التشابه الوبائية، نحن نبلغ في عملنا متوسط 6.1 أشهر وهو أقصر من وقت التشاور، وربما تتعلق بسهولة الوصول إلى الرعاية بين السكان العسكريين. القصور الرئيسي في دراستنا هو عدم وجود بيانات تتعلق بفيروس الأمصال إبستين بار فيروس، والتي يجب إجراؤها عند التشخيص.

**الخلاصة:** إن علاج سرطان البلعوم الأنفي متعدد الوسائط. التشاور متعدد التخصصات هو في أساس القرار العلاجي. سلطت سلسلتنا حول سرطان البلعوم الأنفي الضوء على الجوانب الوبائية المختلفة لمرضانا، لزيادة تعريف البروتوكولات التشخيصية والعلاجية لدينا وخاصة لتشمل الأمصال إبستين بار فيروس في التشخيص.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] BONFILS (Pierre), LACCOURREYE (Olivier), COULOIGNER (Vincent), *Le livre de l'interne -ORL* (1ère édition), Saint-Just-La pendue, Janvier 2011.
- [2] COLLEGE FRANÇAIS D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE, *Réussir les ECN*, Elsevier Masson (3eme édition), Septembre 2014.
- [3] AUBRY (Marcel), MEYER (Bernard), *Pharynx*, Encyclopédie Universalis en ligne, [WWW.universalis.fr/encyclopedie/pharynx/1-rhinopharynx](http://WWW.universalis.fr/encyclopedie/pharynx/1-rhinopharynx), 6 Avril 2019.
- [4] VANDER STEICHEL(Didier), *les cancers des cavités nasales et des sinus*, 4 juillet 2017.
- [5] BONFILS (Pierre), CHEVALLIER (Jean-Marc), *Anatomie Tome 3 ORL*, Lavoisier (4ème édition), Octobre 2017.
- [6] PERIS-CELDA (Maria), MARTINEZ-SORIANO(Francisco) et al, *Rhoton's Atlas of Head, Neck, and Brain: 2D and 3D Images*, 2018.
- [7] Richard-L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M. Mitchell, *Gray's anatomie pour les étudiants*, Elsevier Masson (2ème édition) ,23 Juin 2010.
- [8] DEHESDIN (Daniel), CHOussy (Olivier), *Anatomie du pharynx*, Encyclopédie médico-chirurgicale-ORL, 1 Janvier 1998.
- [9] BONFILS.P, CHVALIER.J, *Anatomie ORL*, Paris (France), Flammarion (2°edition), 482p, 2005.

- [10] LAFITTE.F, MARTIN-DUVERNEUIL.N, BRUNET.E, WILLIAMS.M, HÉRAN.F, PIEKARSKI.J.D, CHIRAS.J, *Rhinopharynx et espaces profonds de la face : anatomie et applications à la pathologie*, Journal of Neuroradiology Vol 24, N° 2, p 98, Septembre 1997.
- [11] MICHEAU(Antoine), HOA(Denis), *Atlas d'anatomie des espaces profonds de la face et du cou en imagerie en coupes (TDM) en ligne*, [www.imaio.com/fr/e-Anatomy/Tete-et-cou/Espaces-face-cou-TDM](http://www.imaio.com/fr/e-Anatomy/Tete-et-cou/Espaces-face-cou-TDM), 22 Décembre 2017.
- [12] CHARADA.L, HENDAOU.L et collègues, *Imagerie du Nasopharynx normal*, EMC – 32– 650–A–10, 2010.
- [13] BOUCHET.A, CUILLERET.J, *Anatomie topographique : descriptive et fonctionnelle*, tome 2 : le cou, le thorax, Elsevier Masson (2ème édition) ,655–685, 1999.
- [14] FRANC H .NETTER, MD, *Atlas of human anatomy*, Elsevier Masson (4ème édition), July 7 2006.
- [15] [www.pinkybone.com/anatomie-aies-ganglionnaires-cervicales](http://www.pinkybone.com/anatomie-aies-ganglionnaires-cervicales).
- [16] DUBRULLE (Frédérique), MARTIN-DUVERNEUIL(Nadine), MOULIN (Guy), VAROQUAUX (Arthur), MOKHTARI (Karima), *Imagerie en ORL– Chapitre 8 : Diagnostic et bilan d'extension d'une tumeur de nasopharynx*, Elsevier Masson, 2010.
- [17] JOUIN-BORTOLOTTI (Anaïs), *étude retrospective multicentrique évaluant l'impact de la radiothérapie dans les cancers indifférenciés du cavum non métastatique de l'enfant et du jeune adulte de moins de 25 ans*, radiothérapie, UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTE, 2016.

- [18] JEAN.C, JORG.H, MICHELE.D, CHRISTINE.G.C, OLIVIER.P, Valéric.R, Impact internat. *Le mensuel de référence ORL*. 2003.
- [19] FANDI.A, ALTUN.M, AZLI.N, *Carcinome indifférencié du nasopharynx : aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique*, Bull cancer, 81: 571–586. 1994.
- [20] BOUAOUINA.N, KABBAJ.O, BOUZOUITA.K, BOUSSEN.H, GHANNEM.H, HARRABI.I, *Le cancer du cavum de l'enfant*, cancer–radiothérapie, 54:162s, 2000.
- [21] ALTUN.M, AZLI.N, ARMOND J.P, FANDI.A, CVITKOVIC.E, *Nasopharyngeal Cancer: épidémiology, staging and treatment*. Semin. Oncol, 21:382–397. 1994.
- [22] **Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008–2012.**
- [23] CHANG.ET, ADAMI.HO, *The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 15(10) : 1765–77, 2006.
- [24] BOUSSEN.H, BOUAOUINA.N, GAMOUDI.A, CHOUCANE.L, BENNA.F, *Les Carcinomes du Nasopharynx : Données Actuelles*, Pathol Biol, 53(1) : 45–51, 2005.
- [25] FLEURY.B, BISTON.MC, MONTBARBON.X, POMMIER.P, *Cancers du cavum de l'Adulte*, Cancer–Radiothérapie, Elsevier Masson, 14(SUPPL1) :S23–33, 2010.

- [26] LEUNG.TW, TUNG SY, SZE.WK, WONG.FC, YUEN.KK, LUI.CM, et al *Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of Survival and failure patterns*, Head Neck;27:555–65, 2005.
- [27] KHANFIR.A, FRIKHA.M, GHORBEL.A, DRIRA .M, KARRAY.A, DAOUD.J, *Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Study and Therapeutic results of 95 cases*, Cancer /Radiothérapie, Science Direct, 10 545–549, 2006.
- [28] ELKHOLTI.Y, DERHEM.N, RIDA.H et al, *Cancer du Cavum dans la région de Marrakech, Expérience du service d’Oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech*, Posters / Cancer /Radiothérapie 12 :713–753 , 2008.
- [29] LADJ.O, MAHMOUDI.N, ZEROUG.M, CHABANE.S.O, BOUALGA.K, *Aspect Epidemioclinique, Thérapeutique et Evolutif du Cancer du Cavum : Expérience du Service de Radiothérapie–Oncologie du Centre anti–cancer de Blida*, Posters / Cancer/Radiothérapie 14:584–665, 2010.
- [30] KHALDI.H, K. LAHMER.K, A.F.DALI-YOUSSEF, *Cancer du cavum dans l’ouest algérie : à propos de 578 cas traités à Oran*, Algérie, Posters/Cancer/Radiothérapie 14:584–665, 2010.
- [31] MARNOUCHE (Elamin), ELMARJANI (Mohamed), BAZINE (Rachid), LAYLA (Issam), ANDALOUSSI (Khalid), BAZINE (Amine), ZAGHBA (Noha), HADADI (Khalid), SIFAT (Hassan), MANSOURI (Hamid), *Diagnostic, Therapeutic and Evolutionary Characteristics of Nasopharyngeal Cancer in Morocco*, 2017.

- [32] TAGHZOUT.H, HAFIDI.K, ALAMI.Z, ELMAZGHI.A, BOUHAFAT.T, HASSOUN.K, *Cancer du cavum chez l'adulte (à-propos de 391 cas) : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques*, Abstracts / Cancer/Radiothérapie 21 : 681-724,2017.
- [33] OUNI.S, BOUAOUINA.N, BELAJOUZA KANOUN.S, BEN NEFFETI.A, KERMANI.W, ABDELKEFI.M, *Cancer du Cavum d'Emblée Métastatique*, The Pan African Medical Journal, ,15 Mars 2018.
- [34] WEI.WI, SHAM.JS. *Nasopharyngeal Carcinoma*, Lancet ,365:2041-54 ,2005.
- [35] LEE.AW, SZEWM.AU JS, LEUG.SF, CHUA.DT, ZEE.BC, et al. *Treatment results for Nasopharyngeal Carcinoma in the modern area: The Hong Kong expérience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 61:1107-16 ,2005.
- [36] CHAN.AT, TEO.PM, HUANG.DP, *Pathogenesis and Treatment Nasopharyngeal Carcinoma*. Semin Oncol ,31:784-801, 2004.
- [37] LEE.JT, KO.CY, *Has Survival Improved For Nasopharyngeal Carcinoma in the United States*, Otolaryngol Head Neck Surg, 132:3003-8 , 2005.
- [38] ADHAM.M et al, *Nasopharyngeal Carcinoma in Indonisia Épidémiology*, Incidence, Signs and Symptoms at présentation, Chin J Cancer, Volume 31 issue 4, pp185-196, 2012.
- [39] ELHAMDAOUI.M, *Géographie du Cancer di Rhinopharynx au Maroc* ,1988.

- [40] ARFAOUI.A, SOULAYMANI.A, QUYOU.A, HABIB.F, CHOULLI.M.K, *Le Cancer du Cavum au Maroc, Etude Epidémiologique sur l'Echantillon : Centre d'Oncologie AlAzhar de Rabat*, 14, 75–82, 2007.
- [41] AMMOR.S, BAALI.A, HUBERT.A, CHERKAOUI.A, *Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhino-pharynx dans la région de Marrakech*, 2001.
- [42] AMMOR.S, BAALI.A, HUBERT.A, CHERKAOUI.A, *Food and environmental factors of risk for NPC in Morocco and their geographical distribution*, 2005.
- [43] FENG. B-J, KHYATTI .M, BEN-AYOUB. W, DAHMOUL.S, AYAD.M, MAACHI.F, BEDADRA.W, ABDOUN.M, MESLI.S, BAKKALI.H, JALBOUT.M, HAMDI-CHERIF.M, BOUALGA.K, BOUAOUINA.N, CHOUCANE.L, BENIDER.A, BEN-AYED.F, GOLDGAR.DE, CORBEX.M, *Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa*, British Journal of Cancer, 2009.
- [44] LAOUMARI.S, HAMDI-CHERIF.M, SEKFALI.N, MOKHTARI.L, KHARCHI.R, *Facteurs de risque alimentaire du carcinome du nasopharynx dans la région de Sétif*, Elsevier Masson, Rev Epidém et Santé Publ ,49 :145–156, 2001.
- [45] BENDJEMANA.K, SATTAK.D, ADJABI.A. MIALI.S. AIDDOUDI.A, KADRI, *Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien*, Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer, pp 59–62, February 2011.

- [46] HUBERT.A, ROBERT-LAMBLIN.J, *Apport de l'anthropologie aux enquêtes épidémiologiques: le cas du cancer du rhino-pharynx*, pp. 35-45, 1988.
- [47] Haute Autorité de la Santé, *Examens biologiques de recherche du virus Epstein-Barr dans la prise en charge du carcinome indifférencié du rhinopharynx*, 2016.
- [48] HAUGEN.M, BRAY.F, GROTMOL.T, TRETLI.S, AALEN.OO, MOGER.TA. *Fairly modelin of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-risk population*. Biostatistics, 10:501-14,2009.
- [49] NG.WT, YAN.TK, YUNG.RW, SZE.WM, TSANG.AH, LAW.AL, et al. *screening for family members of patients with nasopharyngeal carcinoma*. Int J Cancer, 113:998-1001,2005.
- [50] AWM.LEE, WM.KO, W.FOO, P.CHOI, Y.TUNG, J.SHAM, B.CHENG, G.AU, WH.LAU, D.CHOY, SK.O, WM.SZE, KC.TSE, CK.LAW, P.TEO, TK.YAU, WH.KWAN, *Nasopharyngeal carcinoma—time lapse before diagnosis and treatment, Hong Kong Academy of Médecine* 4(2):132-136, July 1998.
- [51] ELKACEMI.H, HASSOUNI.K, KANOUNI.L, ELMAZGHI.A, BENDOURO.H, BEKKOUCH.L, IRAQUI.M, KEBDANI.T, BENJAAFAR.N, ELGUEDARRI.B.K, *Les Carcinomes du Nasopharynx à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, Posters /Cancer / Radiothérapie*, 2008.
- [52] OUDIDI.A, HACHIMI.H, EI AIAMI.M.N, *Nasopharyngeal Carcinoma*, La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, Septembre- Octobre, 2005.

- [53] PEREZ .CA, DEVINEMI.V, MARCIAL-VEGA.V et al. *Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys;23:271–80, 1992.
- [54] T.S.TIONG, K.S.SELVA, *Clinical Presentation of Nasopharyngeal Carcinoma in Sarawak Malaysia*, 17 June 2005.
- [55] MOUELLE.S, ESSOMBA.B, FOU DA.A, NDOUM.P, *Aspects évolutifs des cancers du cavum traités à l'hôpital général de Douala*. Medecine d'Afrique noir ,48 (3):97–101, 2001.
- [56] ALBERT (Sébastien), BOZEC (Hervé), *REUSSIR L'INTERNAT: ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE*, Ellipses, Juillet 2002.
- [57] LI et al, Development and validation of an endoscopic images-based deep learning for detection with nasopharyngeal malignancies, Cancer Commun, 38:59, 2018.
- [58] XINBIN. PAN, XIAODONG .ZHU, QINGDI. QUENTIN. LI, *Case report of concurrent primary malignancies of the breast and nasopharynx*, Oncology Letters, 4: 285–288, 2012.
- [59] [www.drsethi.com.sg/nose-cancer](http://www.drsethi.com.sg/nose-cancer).
- [60] DORA.L. KWONG.W, NICHOLLS. J et al, *Corrélation of endoscopic and histologic findings before and after treatment for NPC*. Head Neck; 23,1:34–41,2001
- [61] [www.pathpedia.com/Education/eAtlas](http://www.pathpedia.com/Education/eAtlas).

- [62] GOLDWASSER (François) et al, *Réflexions en Médecine Oncologique*, N°37 – Tome 7, février 2010.
- [63] GONZALEZ.S, WACRENIER.A, CARPENTIER.F, LECOUTRE.J.P, LETEURTRE.E, LEROY.X, *A pediculated tumor of the nasopharynx*, Ann Pathol ; 26 : 41–2,2006.
- [64] SALEH–EBRAHIMI (Ladan), ZWICKER (Felix), M MUENTER (Marc), BISCHOF (Marc), LINDEL (Katja), DEBUS (Juergen), E HUBER(Peter), ROEDER(Falk), *Intensity modulated radiotherapy (IMRT) combined with concurrent but not adjuvant chemotherapy in primary nasopharyngeal cancer – a retrospective single center analysis*, Radiation Oncology, 2013.
- [65] HARNBERGER .HR. *Squamous cell carcinoma of nasopharynx*, Head and neck. Collection Diagnostic Imaging – Amirsys, III : 1–16. 2004.
- [66] CHONG.VF, MUKHERJI.SK, NG.SH, GINSBERG.LE, WEE.JT, SHAM.JS, and O’SULLIVAN.B, *Nasopharyngeal Carcinoma: review of how imaging affects staging*, J Comput Assist Tomogr 23: 984–93. 1999.
- [67] KING. AD, VLANTIS.AC, TSANG.RK et al. *Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma*, AJNR; 27:1288–91, 2006.
- [68] SIGAL.R, Tumeurs du nasopharynx, In: Boujrat.B, Veillon.F, editors, *Imagerie radiologique de la tête et du cou*, Paris: Vigot, p375–88, 1995.
- [69] BEGGUI (Nouhad), *Imagerie du Cancer du Cavum*, Radiologie, Faculté de médecine et de pharmacie de Fés, 2015.

- [70] HENDAOUI. L., ASKRI. A., CHARRADA-BEN FARHAT. L., SAADI. A, BOUHAOUAILA.M.-H., SAADAOUI.H., SAID.W., DALI.N. *Imagerie des cancers du nasopharynx*. EMC, Radiologie et imagerie médicale - cardiovasculaire - thoracique - cervicale, 32-650-A-11,2010.
- [71] Abdel Khalek Abdel Razek (Ahmed), KING (Ann), *MRI and CT of Nasopharyngeal Carcinoma, Neuroradiology y / Head and Neck Imaging, Review, AJR: 198, January 2012.*
- [72] SHAM. JS, CHEUNG. YK, CHAN. FL, CHOY. D. *Nasopharyngeal carcinoma : pattern of skeletal metastases, Br J Radiol ; 63 : 202-5 ,1990 .*
- [73] PERIE.S, MEYERS.M, MAZZASCHI.O, DE CROUY CHANEL.O, BAUJAT. B, LACAU ST GUILY. J, *Épidémiologie et anatomie des cancers ORL. Bull Cancer ,101(5):405-11. 2014.*
- [74] CHUA. MLK, WEE. JTS, HUI. EP, CHAN. ATC, *Nasopharyngeal carcinoma, Lancet;387(10022):1012-24, 2016.*
- [75] LEE. AWM, LIN. JC, NG.WT, *Current management of nasopharyngeal cancer, Semin Radiat Oncol, 22(3):233-44,2012.*
- [76] Ministry of Health of Singapore, Cancer screening, Singapore: MOH, 2010.
- [77] KARRAY-HAKIM.H, AYADI.W, FEKI-BERRAJAH.L, *Mise au point sur les marqueurs du virus d'Epstein-Barr utilisés pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement, Rev Tun Infectiol ,3(1):1-5, 2009.*

- [78] LAMBIEL (Silvia), DULGUEROV (Pavel), *Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale*, Rev Med Suisse; volume 13. 1684–1689, 2017.
- [79] Lee AWM, NG. WT, CHAN. LK, CHAN.OSH, HUNG.WM, CHAN. CC, et al, *The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th édition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement*. Oral Oncol, 48(10):1007–13, OCT 2012.
- [80] [www.arcagy.org](http://www.arcagy.org) ,cancer-du-cavum, 26 Novembre 2018.
- [81] WANG (Kevin), AUSTIN (Stéphanie), CHEN (Sonia), SONNE (David), and GURUSHANTHAI AH (Deepak), *Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients*, 06 Mai 2017.
- [82] [www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/video/imrt\\_fr](http://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/video/imrt_fr), 9 Mars 2018.
- [83] RENARD-OLDRINI.S, ZIELINSKI. A, MECELLEMA.H, GRAFF.P, MARCHESI.V, PEIFFERT.D, *Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers de la sphère ORL : éthique et sélection des patients*, Cancer/Radiothérapie, 17 :1–9 , 2013.
- [84] JARDEL (Pauline), THARIAT (Juliette), BLANCHARD(Pierre), ELLOUMI (Fatma), TOUMI(Nabil), BENSADOUN (René-Jean), FRIKHA (Mounir), DAOUD(Jamel), BOURHIS (Jean), *Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx)*, Bull Cancer, 101 : 445–54, 2014.

- [85] KARBOUA.E, BOUZID.K, *Oncologie médicale*, CPMC, 2003.
- [86] MAOLEEKOONPAIROJ.S, PHROMRATANAPONGSE.P, PUTTANUPARP.S, *Phase II study: concurrent chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma*, J Med Assoc Thailand. 80:778–784, 1997.
- [87] CHI. KH, CHANG.Y, GUO. W, et al , *a phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients* ,Int J Radiat Oncol Biol phys.52 :1238–1244 , 2002.
- [88] CALAIS. G, FLOCH.O, *Radiothérapie et chimiothérapie concomitante come traitement des cancers des voies aérodigestives*, Bull Cancer/Radiothérapie, 83:321–329, 1996.
- [89] BAUJAT.B, AUDRY.H, BOURHIS. J, et al, *Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma*, Cochrane Database Syst Rev: CD004329, 2006.
- [90] LAI.SZ, LI.WF, CHEN.L, et al. *How does intensity–modulated radiotherapy versus conventional two–dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients?*IntJ Radiat Oncol Biol Phys; 80:661–8 ,2011.
- [91] WEEJ, TAN.EH, TAI.BC, et al. *Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety*. J Clin Oncol ,23 : 6730–8. 2005.

- [92] MA.BB, KAM.MK, LEUNG.SF, et al, *A phase II Study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma*. Ann Oncol 23 : 1287-92 , 2012.
- [93] DIMERY.IW, PETERS. LJ, GOEPFERT. H, et al, *Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma*. J Clin Oncol 11:1919-1928, 1993.
- [94] [Oncologik.fr/référentiels/oncolor/carcinomes -nasopharyngés](http://Oncologik.fr/référentiels/oncolor/carcinomes-nasopharyngés).
- [95] Wei WI. *Cancer of nasopharynx : functional surgical salvage*. World J Surg. 27 : 844-848 ; 2003.