

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT-**

ANNEE: 2012

THESE N°: 193

**UCNT CHEZ L'ENFANT: EXPERIENCE DU CENTRE
D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE
RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

M^{elle} . Karima MOUDEN

Née le 22 *FEVRIER* 1986 à *RABAT*

Médecin Interne du CHU Ibn Sina -Rabat-

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS-CLÉS: UCNT -Enfant-Radiothérapie- Chimiothérapie –Toxicité
-Pronostic.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mme A.KILI

Professeur de Pédiatrie

Mr. T. KEBDANI

Professeur de Radiothérapie Oncologie

Mme L.HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

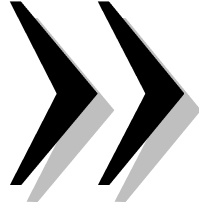
Mme N. CHERRADI

Professeur d'Anatomie pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



قالوا سبحانك لا علم
لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم
الحكيم



سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed
10. Pr. TAOBANE Hamid*

Anesthésie –Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M’hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M’Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-physiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-physiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 81. Pr. AHALLAT Mohamed
- 82. Pr. BENOUDA Amina
- 83. Pr. BENSOUA Adil
- 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 86. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 87. Pr. DAOUDI Rajae
- 88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 91. Pr. FELLAT Rokaya
- 92. Pr. GHAFIR Driss*
- 93. Pr. JIDDANE Mohamed
- 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 95. Pr. TAGHY Ahmed
- 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

- 97. Pr. AGNAOU Lahcen
- 98. Pr. AL BAROUDI Saad
- 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 101. Pr. BENJELLOUN Samir
- 102. Pr. BEN RAIS Nozha
- 103. Pr. CAOUI Malika
- 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques
- 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 106. Pr. EL AOUAD Rajae
- 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 112. Pr. ESSAKALI Malika
- 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 114. Pr. HADRI Larbi*
- 115. Pr. HASSAM Badredine
- 116. Pr. IFRINE Lahssan
- 117. Pr. JELTHI Ahmed
- 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 120. Pr. OULBACHA Said

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumato-Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie – Orthopédie
- Traumatologie- Orthopédie
- Chirurgie Générale

121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karimaép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina
 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 141. Pr. BARGACH Samir
 142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
 143. Pr. BENZAOUZ Mustapha
 144. Pr. CHAARI Jilali*
 145. Pr. DIMOU M'barek*
 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 149. Pr. FERHATI Driss
 150. Pr. HASSOUNI Fadil
 151. Pr. HDA Abdelhamid*
 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 154. Pr. MANSOURI Aziz
 155. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 156. Pr. RZIN Abdelkader*
 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
165. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
169. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
170. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
171. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
172. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
174. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
175. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
176. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
177. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
178. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
179. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
180. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
181. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
183. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
184. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
185. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
188. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
189. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
190. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
191. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
----------------------	--------------------

194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
195. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
196. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
197. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
198. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
200. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
201. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
203. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie

230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Décembre 2001</u>	
244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-physiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie

271. Pr. ETTAIR Said
 272. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 273. Pr. GOURINDA Hassan
 274. Pr. HRORA Abdelmalek
 275. Pr. KABBAJ Saad
 276. Pr. KABIRI EL Hassane*
 277. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 278. Pr. LEKEHAL Brahim
 279. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 280. Pr. MEDARHRI Jalil
 281. Pr. MIKDAME Mohammed*
 282. Pr. MOHSINE Raouf
 283. Pr. NABIL Samira
 284. Pr. NOUINI Yassine
 285. Pr. OUALIM Zouhir*
 286. Pr. SABBAH Farid
 287. Pr. SEFIANI Yasser
 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 291. Pr. AMEUR Ahmed *
 292. Pr. AMRI Rachida
 293. Pr. AOURARH Aziz*
 294. Pr. BAMOU Youssef *
 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 296. Pr. BENBOUAZZA Karima
 297. Pr. BENZEKRI Laila
 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 300. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
 301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 302. Pr. CHKIRATE Bouchra
 303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 307. Pr. EL MANSARI Omar*
 308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

310. Pr. HADDOUR Leila
 311. Pr. HAJJI Zakia
 312. Pr. IKEN Ali
 313. Pr. ISMAEL Farid
 314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 315. Pr. KRIOULE Yamina
 316. Pr. LAGHMARI Mina
 317. Pr. MABROUK Hfid*
 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 322. Pr. OUJILAL Abdelilah
 323. Pr. RACHID Khalid *
 324. Pr. RAISS Mohamed
 325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima
 327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira

- Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 361. Pr. ALLALI Fadoua
 362. Pr. AMAR Yamama
 363. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 364. Pr. AZIZ Nouredine*
 365. Pr. BAHIRI Rachid
 366. Pr. BARKAT Amina
 367. Pr. BENHALIMA Hanane
 368. Pr. BENHARBIT Mohamed
 369. Pr. BENYASS Aatif
 370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 371. Pr. BOUKLATA Salwa
 372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 375. Pr. HAJJI Leila
 376. Pr. HESSISSEN Leila
 377. Pr. JIDAL Mohamed*
 378. Pr. KARIM Abdelouahed
 379. Pr. KENDOUSI Mohamed*
 380. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 381. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 382. Pr. NIAMANE Radouane*
 383. Pr. RAGALA Abdelhak
 384. Pr. SBIHI Souad
 385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 386. Pr. ZERAIDI Najia

Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457.Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie

494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie

Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
AChimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à

A mes parents

Aucun mot, aucune phrase ne pourra vous témoigner tout l'amour et le respect que je vous porte. Tout au long de ma vie vous m'avez épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je vous serais éternellement reconnaissante. Vous avez toujours été pour moi des parents exemplaires et des amis complices, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je vous dédie mon travail. Puisse Allah vous accorder longue vie, santé et bonheur et illuminer votre chemin.

A mon frère

Je voudrais à travers cette dédicace, te témoigner tout mon amour et ma tendresse et te remercier de m'avoir toujours épaulée et encouragée, certes d'une manière assez spéciale mais fort sincère. Tu as toujours été une source de joie pour moi. Puisse Allah te préserver et te guider vers un bonheur certain.

A mes amis

Je vous dédie ce travail en témoignage de ce lien unique qui nous unit. Votre amitié est précieuse pour moi et j'espère qu'elle durera à jamais. Je tiens à vous remercier pour votre présence et votre soutien permanents et vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma grande famille

A tous les amis de la famille

Je vous remercie pour votre sympathie, votre aide effective et votre soutien psychologique.

Remerciements

A mon Maître et président de thèse

Monsieur le professeur MOHAMMED KHATTAB

Professeur de l'enseignement supérieur en pédiatrie

Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mes sincères remerciements.

C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous vous remercions pour l'aide constante et efficace que nous avons trouvé en vous.

Votre bienveillance, votre sérieux, votre modestie, votre attitude pertinente et votre compétence ont semé sur mon chemin, en préparant ma thèse, béatitude et confiance.

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde gratitude et respect et notre sincère estime.

*A mon Maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur AMINA KILI
Professeur agrégé en pédiatrie*

En me confiant ce travail vous m'avez honorée

En me recevant pour m'aider ,par votre

rigueur , votre gentillesse ,vos conseils ,vous

m'avez comblée .

*Pour l'honneur que vous me faites en me confiant ce travail ,
permettez –moi de vous exprimer ma vive reconnaissance et ma
respectueuse gratitude.*

A mon Maître et encadrant de thèse
Madame le professeur MARIA EL KABABRI
Professeur assistant en pédiatrie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; je vous en suis profondément reconnaissante.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Votre savoir-faire, votre abnégation et votre conscience professionnelle me seront un exemple à suivre tout au long de ma carrière.

Vos qualités humaines, votre modestie et la simplicité de votre contact m'ont toujours été d'un énorme soutien. Vous m'avez toujours reçu avec grand plaisir.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré, je vous prie de bien vouloir croire en ma sincère reconnaissance pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A mon Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur TAYEB KEBDANI
Professeur agrégé en Radiothérapie Oncologie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration devant votre grande compétence professionnelle et votre généreuse sympathie.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A mon Maître et Juge de thèse
Mme le Professeur LAÏLA HESSISSEN
Professeur de l'enseignement supérieur en pédiatrie

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.

Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos connaissances et de votre savoir faire.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

A mon Maître et Juge de thèse

Mme le professeur NADIA CHERRADI

Professeur de l'enseignement supérieur d'anatomie pathologique

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, notre respect et notre admiration, les plus sincères.

Au Docteur TAZI ,et au Docteur SOUNDOUSS RAISSOUNI

Merci pour vos efforts inlassables, votre soutien indéfectible et votre compétence, à toutes les étapes de ce travail.

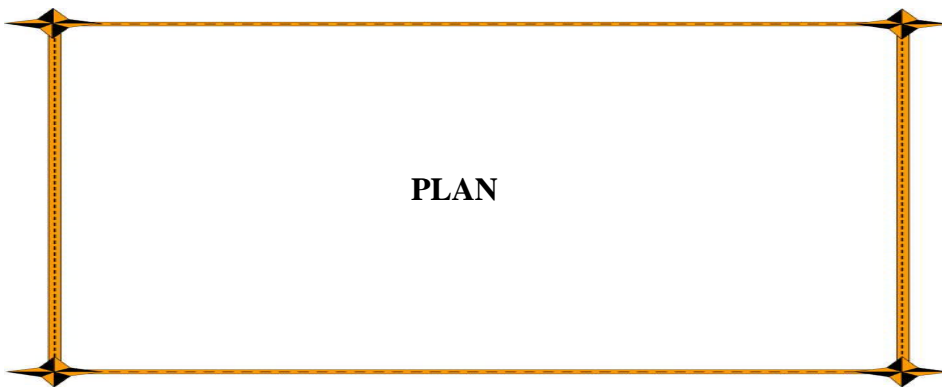
Veillez accepter nos sincères remerciements de même que le témoignage de notre profond respect.

*A toute l'équipe du service de biostatistique
De la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

Nous vous remercions vivement pour votre générosité, votre accueil et votre simplicité.

Nous avons été touchés sincèrement par votre bienveillance et vos qualités humaines.

C'est pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration et notre respectueuse considération.



INTRODUCTION	1
---------------------------	----------

PREMIERE PARTIE :.....	5
-------------------------------	----------

DONNEES GENERALES SUR LE CAVUM ET L'UCNT

I.ANATOMIE DU CAVUM.....	6
II.RADIOANATOMIE DU CAVUM.....	8
III.EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU CAVUM.....	10
IV.ETIOLOGIE.....	11
V.HISTOLOGIE.....	12
VI.DIAGNOSTIC POSITIF.....	14
VII.CLASSIFICATIONS ANATOMOCLINIQUES.....	16
VIII.TRAITEMENT.....	16
IX.RESULTATS THERAPEUTIQUES.....	21
X.FACTEURS PRONOSTIQUES.....	22
XI.PREVENTION ET DEPISTAGE.....	23
XII.COMPLICATIONS TARDIVES.....	23
XIII.SURVEILLANCE.....	23

DEUXIEME PARTIE :.....	24
-------------------------------	-----------

MATERIELS ET METHODES/RESULTATS.....25

I.MATERIEL	26
II.METHODES.....	29
III.RESULTATS.....	31
A. Caractéristiques des patients	32
1. Répartition selon les années	32
2. Age et sexe	33
3. Lieu de résidence	34
4. Origine géographique	34

5. Conditions socioéconomiques	36
6. Antécédents	36
7. Délai diagnostic	37
8. Symptômes révélateurs	37
9. Moyens diagnostics	38
10. Histologie	39
11. Stade de la maladie	39
12. Traitement	42
❖ Chimiothérapie	42
❖ Radiothérapie	44
B. Echec	46
C. Survie	47
D. Corrélation des facteurs pronostiques à la survie	49
1. Age	49
2. Sexe	50
3. Classification T	51
4. Classification N	52
5. Stade TNM	54
6. Chimiothérapie néoadjuvante	55
7. Etalement de la radiothérapie.....	56
8. Délai de diagnostic	57
9. Analyse multi variée	58

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION.....	59
I. Les caractères épidémiologiques.....	61
II. Les caractères cliniques	62
III. Les caractères radiologiques	62
IV. Les caractères thérapeutiques	64

V. Les facteurs pronostiques	71
1. Les facteurs liés au malade	71
2. Les liés à la maladie	72
3. Les facteurs liés au traitement.....	75
4. Les facteurs biologiques	76
CONCLUSION.....	78
RESUMES.....	80
ANNEXES	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	105



Introduction

Les tumeurs malignes du nasopharynx (cavum ou rhinopharynx) sont surtout représentées par le carcinome nasopharyngé (NPC) qui est une tumeur d'origine épithéliale rendant compte de plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum . L'entité la plus fréquente est l'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type).

L'UCNT diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie généralement sans rapport avec l'alcool et le tabac, et sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux et environnementaux. Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales qui explique une partie des échecs thérapeutiques, malgré une radiosensibilité marquée permettant de contrôler avec une fréquence relativement élevée la tumeur primitive. Parmi les patients présentant une maladie localement avancée, la chimiothérapie a permis d'améliorer la survie sans récurrence dans plusieurs essais randomisés récents [1,2].

Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune est fréquent dans les pays du pourtour méditerranéen où il représente 5 à 10% de toutes les tumeurs pédiatriques et 18 % des carcinomes du nasopharynx [2,7]. Le traitement suit, en l'absence d'études randomisées dédiées à l'enfant et à l'adolescent, les référentiels de l'adulte. Il repose essentiellement sur la radiothérapie, pierre angulaire du traitement et sur la chimiothérapie. Cependant, le traitement se complique de séquelles tardives liées aux différentes modalités thérapeutiques qui affectent la qualité de vie de ces jeunes patients.

Les NPC ont une répartition géographique particulière avec une incidence faible (< 1/100000) en Europe et dans les pays occidentaux, intermédiaire (3 à 7/100000) dans les pays du pourtour méditerranéen et élevée (10 à 30/100000) en Asie du Sud-Est [1].

Le pic se situe vers 40-50 ans, avec une distribution souvent bimodale (20-30 ans et après 50 ans) et l'homme est plus fréquemment touché que la femme (sex ratio : 2,5). Il n'y a pas d'agent étiologique clairement identifié. Le virus Epstein Barr est fréquemment retrouvé dans les carcinomes indifférenciés, mais sa causalité n'a encore jamais été clairement établie. Des formes familiales ont été décrites, mais restent rares. Enfin, les nitrosamines présentes dans les salaisons et fumaisons participent vraisemblablement à la carcinogénèse [3].

Les cancers du nasopharynx englobent différents types histologiques : les carcinomes épidermoïdes différenciés, peu différenciés et indifférenciés, les lymphomes

de grade variable et les tumeurs plus rares développées à partir des glandes salivaires accessoires (carcinomes adénoïdes kystiques, etc.). Les cancers épidermoïdes, en particulier indifférenciés, sont essentiellement radio-sensibles, très rarement accessibles à un traitement chirurgical.

Les manifestations cliniques sont très variables, les principaux signes d'alerte étant une anosmie, une obstruction nasale, une otite moyenne séro-muqueuse ou une adénopathie prévalente. Toute otite séro-muqueuse unilatérale doit faire rechercher de façon systématique une lésion au niveau du nasopharynx responsable d'une compression tubaire ou d'un envahissement tubaire.

Compte tenu de la bonne accessibilité de l'espace muqueux nasopharyngé, l'endoscopie est l'exploration de première intention car elle permet le diagnostic positif par la réalisation de biopsies. Le rôle de l'imagerie médicale est de participer au bilan d'extension de ces lésions. La localisation profonde du nasopharynx et des espaces associés, la proximité de la base du crâne et des structures encéphaliques sus-jacentes rendent l'imagerie absolument nécessaire au bilan préthérapeutique, l'examen clinique étant insuffisant pour apprécier l'extension en profondeur.

Les buts de l'imagerie médicale seront donc de déterminer la classification TNM, les limites des champs d'irradiation et de réaliser un bilan de surveillance de ces lésions. Il est donc justifié de réaliser dans le bilan initial une IRM du nasopharynx pour l'évaluation locale et l'extension locale aux espaces profonds de la tumeur et une TDM cervicothoracique pour le bilan d'extension à distance [4].

Le traitement de référence est la radiothérapie externe, associée à une chimiothérapie concomitante dans les formes évoluées [5, 6,7].

En cas de récurrence locale, une nouvelle radiothérapie peut permettre d'obtenir le contrôle local ; il peut s'agir d'une radiothérapie externe conformationnelle, idéalement avec modulation d'intensité [8, 9,10] ou d'une curiethérapie de bas voire de haut débit (pour des récurrences limitées, superficielles, sans infiltration vers les espaces para et rétro-pharyngés ou vers la base du crâne) [11,12].

Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et surtout viscérales qui expliquent une partie des échecs thérapeutiques malgré une radiosensibilité marquée permettant d'obtenir un taux de contrôle locorégional de la maladie relativement élevé.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur une série de 67 patients, âgés de moins de 15 ans, atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx traités dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique à l'hôpital d'enfant de Rabat entre janvier 2001 et décembre 2010.

Le but de notre étude est de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques ainsi que les moyens thérapeutiques et le suivi. Puis de donner la survie de ces 67 malades en utilisant la méthode de Kaplan Meier, mettre le point sur les différentes complications et étudier les facteurs pronostiques de l'UCNT chez l'enfant ; ensuite de les comparer avec les données de la littérature ; ceci afin de codifier la prise en charge de l'UCNT de l'enfant.

Première partie

Données générales sur le cavum et l'UCNT

I. ANATOMIE DU CAVUM

Le rinopharynx appelé encore **cavum** est situé sous la base du crâne, en arrière des fosses nasales, au-dessus de l'oropharynx et en avant des 2 premières vertèbres cervicales (Figure1).

En haut il est en rapport avec le sinus sphénoïdal et le sinus caverneux plus latéralement.

En avant, il communique avec les fosses nasales par les choanes et en bas avec l'oropharynx.

La muqueuse du **cavum** est un épithélium de type respiratoire riche en éléments lymphoïdes.

Le drainage lymphatique se fait vers les ganglions rétropharyngés, inaccessibles à l'examen clinique mais détectables à l'examen tomodensitométrique (TDM), ou l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), jugulocarotidiens supérieurs (IIA,IIB), jugulocarotidiens moyens (III), jugulocarotidiens inférieurs (IV), spinale(V) et le territoire ganglionnaire antérieure (VI) d'après la classification de Robbins (Figure 2).

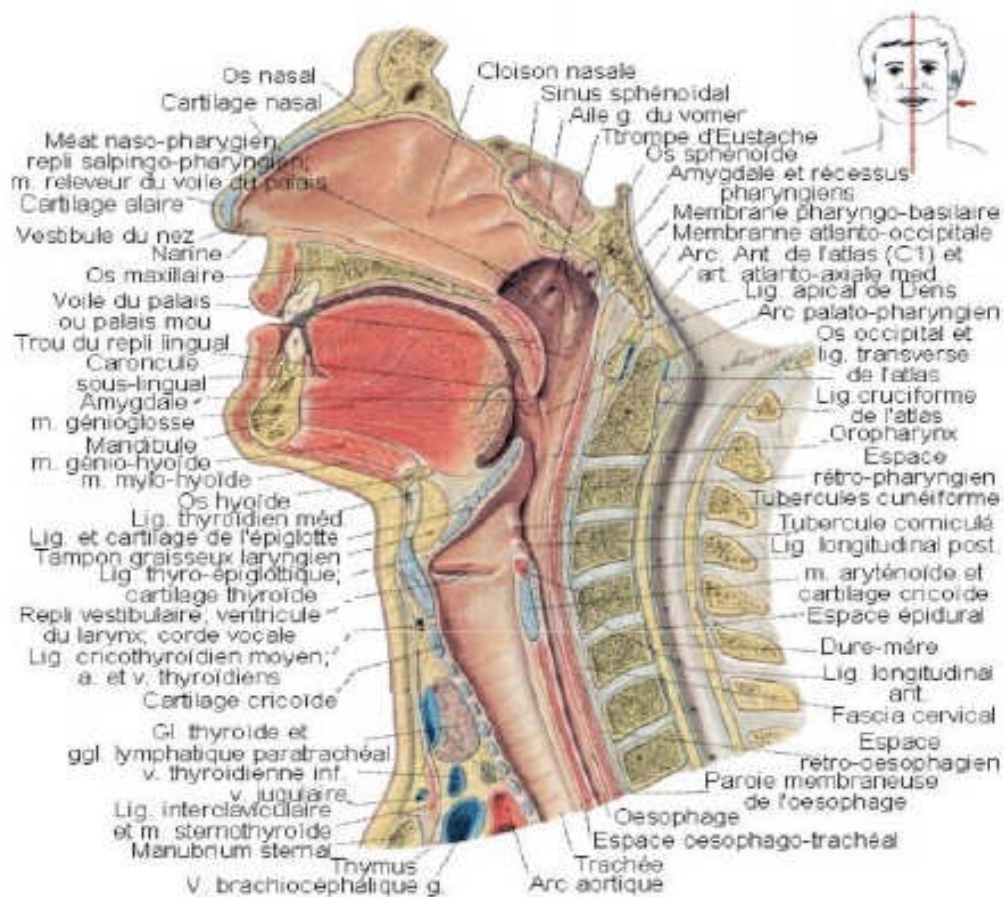


Figure 1 :

Sobotta. Atlas d'anatomie humaine. Tome 1, Tête, cou, membres supérieurs. Cachan : éditions Médicales Internationales, 1994 : 132-156

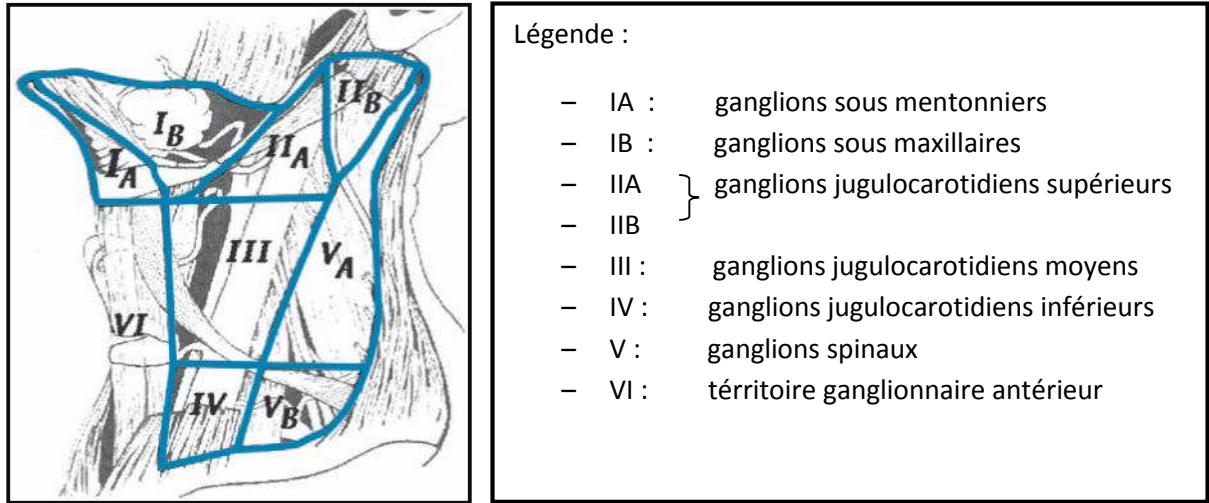


Figure 2 : Drainage lymphatique du cou (lymph nodes : classification de Robbins adaptée selon Robbins KT, Atkinson JLD, Byers RM, et al. (2001)).

II. RADIOANATOMIE DU CAVUM

La localisation profonde du nasopharynx et des espaces associés, la proximité de la base du crâne et des structures encéphaliques sus-jacentes rendent l'imagerie absolument nécessaire au bilan pré thérapeutique .Ci-dessous il y a des coupes axiales au scanner et à l'IRM montrant l'aspect normal du cavum [4] (Figure 3,4)

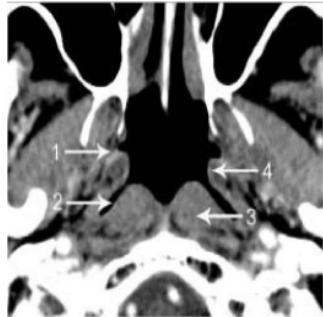


Figure 3

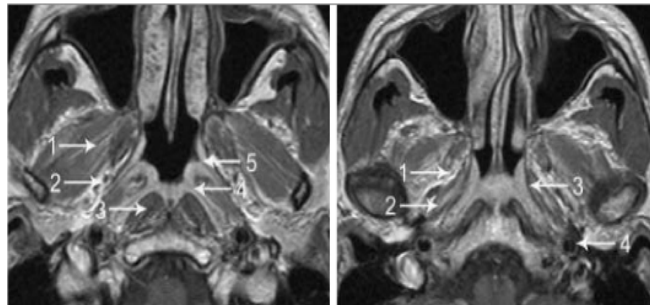


Figure 4

Fig. 3 : Aspect normal du cavum au scanner. TDM, coupe axiale après injection de produit de contraste. 1: Orifice de la trompe d'Eustache ; 2 : Fossette de Rosenmüller ; 3 : Muscle long du cou ; 4 : Bourrelet tubaire.

Fig4 : Aspect normal du cavum à l'IRM

IRM, coupes axiales pondérées T1 après injection de chélates de Gadolinium passant par la partie moyenne (a) et haute (b) du nasopharynx.

a 1 : Muscle ptérygoïdien latéral. 2 : Espace parapharyngé droit.

3 : Muscle long du cou. 4 : Fossette de Rosenmüller. 5 : Orifice de la trompe d'Eustache.

b 1 : Espace parapharyngé droit. 2 : Muscle élévateur du voile du palais.

3 : Fascia pharyngobasilaire. 4 : Artère carotide interne gauche.

III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU NASOPHARYNX

La distribution géographique des NPC à travers le monde représente une des plus importantes caractéristiques de la maladie. Elle est rare et sporadique dans les pays occidentaux avec une incidence $< 1/100000$, et endémique dans les pays du Bassin méditerranéen et du Maghreb où l'incidence varie de 3 à 7/100 000 [13,14] et surtout du Sud-Est asiatique (Annexe 1). Dans cette dernière région, l'incidence varie de 20 à 50/100 000, maximale dans le sud-est de la Chine (Kwantung) et à Hong Kong. Cette incidence a connu une baisse observée, lors de la dernière décennie, expliquée par la réduction de la consommation de poisson séché salé dans l'alimentation des enfants, source de nitrosamines cancérigènes, et par le développement socioéconomique des régions d'Asie du Sud-Est [15 ,16].

L'âge moyen de survenue des NPC varie selon la zone géographique et le type histologique indifférencié ou non. Dans les pays du Sud-Est asiatique, les NPC sont observés à partir de 20 ans avec un pic aux alentours de 50 ans [13,16 ,17]. L'âge moyen de survenue est en général de 50 ans dans les séries asiatiques (Tableau 1). Dans les zones à risque intermédiaire, comme le Maghreb, on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième à 50 ans [14 ,18].

Les carcinomes épidermoïdes sont les CNP prédominants, quelle que soit la région considérée. La forme indifférenciée ou UCNT est la plus fréquente (Tableau 1) dans les zones d'incidence haute ou intermédiaire, représentant plus de 80 à 99% des cas [18]. Aux Etats –Unis, la fréquence des formes épidermoïdes bien différenciées peut aller jusqu'à 70 % selon Lee et al.

Tableau I : Profil épidémiologique des carcinomes du nasopharynx[22]

Auteur/Référence	Gharbi	Lee	Leung
Nombre	2 010	4860	1070
Pays	Tunisie	USA	Chine
Période	1969-1985	1973-1999	1990-1998
Incidence	1.78	0,7	25
SR	2.4	2.12	2.6
Âge moyen	38	56.5	48
Extrêmes	10-70	11-75	15-86
% enfants	4	<1	3
%UCNT	>90	20	91.5

IV. ETIOLOGIE

1) Virus d'Epstein-Barr : EBV

L'EBV est un des facteurs étiologiques les plus importants des NPC. La relation est signée par une sérologie anti-EBV élevée (*d'anticorps anti-EBV de type IgA anti-EA et anti-VCA*) et la présence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral dans les noyaux des cellules tumorales avec un rôle oncogène de la protéine latente de membrane (LMP) de type 1 ou LMP-1.

2) Facteurs environnementaux

La consommation précoce de poisson séché et salé cantonais, riche en nitrosamines volatiles, carcinogènes, est un facteur de risque prouvé d'après les cas témoins menés chez les patients chinois[19] .

3) Anomalies chromosomiques

Plusieurs cas d'agrégation familiale ont été rapportés dans les zones de haute incidence suggérant une prédisposition génétique tels que la délétion 3p touchant le chromosome 3.

4) Type « human leukocyte antigen »(HLA) :

Des études cas témoins sur les antigènes de classe I et II du système HLA ont mis en évidence différents marqueurs de susceptibilités pour le NPC. Le profil HLA B5 a été retrouvé au Maghreb [20].

V. HISTOLOGIE :

Les carcinomes épidermoïdes représentent le principal type histologique des cancers du cavum. La forme indifférenciée ou UCNT est la plus fréquente (Tableau 1, Figure 5) dans les zones d'incidence haute ou intermédiaire, représentant plus de 80 à 99% des cas [18]. Aux Etats –Unis, la fréquence des formes épidermoïdes bien différenciées peut aller jusqu'à 70 % selon Lee et al .Les autres types histologiques sont les adénocarcinomes, les carcinomes adénoïdes kystiques, les lymphomes, les rhabdomyosarcomes etc .

L'UCNT est également dit type 3 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est basée sur le degré de différenciation [21].

Cette classification est la suivante :

- OMS type 1: carcinome épidermoïde kératinisant, tout à fait comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures.
- OMS type 2 : carcinome épidermoïde non kératinisant.
- OMS type 3 : UCNT qui représente la grande majorité des cas dans les zones d'endémie. L'origine épidermoïde de ces carcinomes de type 3 a été démontrée par microscopie électronique et en immunohistochimie.

a. Microscopie :

L'UCNT se présente sous forme de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect «syncitial». Les cellules tumorales sont rondes ou parfois fusiformes. Elles sont peu cohésives et leurs limites cytoplasmiques sont floues. Leur noyau est rond, volumineux, vésiculeux et centré par un nucléole proéminent, plus rarement à chromatine condensée. Ces massifs tumoraux sont pénétrés par de très nombreux lymphocytes associés à des plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles, des cellules folliculaires dendritiques, voire des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées réalisant des petits granulomes (Fig. 3A).

b. Immuno-histochimie :

L'immunomarquage par une pancytokératine est souvent utile pour mettre en évidence les cellules carcinomateuses, en particulier sur les biopsies de contrôle. Il permet également, couplé à des marqueurs lymphoïdes, de différencier l'UCNT d'un lymphome (en particulier de type immunoblastique). L'immunomarquage par EBER est surtout utile dans le cadre d'une métastase ganglionnaire sans porte d'entrée d'un carcinome peu différencié, car sa positivité suggère fortement une origine nasopharyngée.

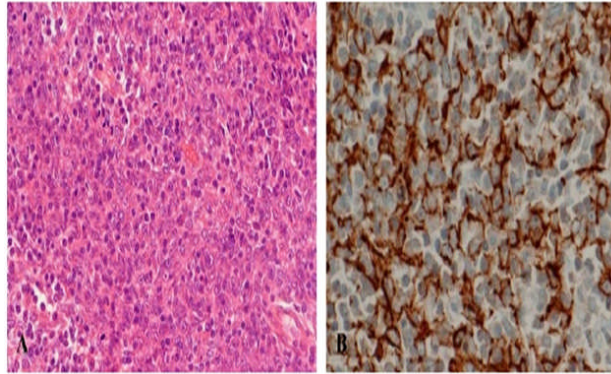


Figure 5 :carcinome indifférencié du nasopharynx. A : Grandes cellules aux noyaux vésiculeux et aux limites cytoplasmiques indistinctes ,d'architecture syncytiale et mêlées à de nombreux lymphocytes .B :La nature épithéliale des cellules tumorales est confirmée par la positivité des cytokératines [21]

VI. DIAGNOSTIC POSITIF :

1. Les signes fonctionnels :

a. Le syndrome tumoral :

L'envahissement ganglionnaire cervical représente le mode de début dans 50 % des cas [22].

b. Le syndrome otologique :

Il est présent dans 40 à 60 % des cas souvent unilatéral à type d'hypoacousie de transmission , des acouphènes uni- ou bilatérales ou plus rarement otalgie ou otorrhée [22] .

c. Le syndrome rhinologique

Il est à type d'obstruction nasale, d'épistaxis répété, ou d'écoulement nasal persistant non amélioré par le traitement.

d. Le syndrome neurologique

Il est plus rare (10 à 20 %) et témoigne d'un envahissement de la base du crâne avec une valeur localisatrice précise.

2. L' examen clinique :

Comportant la rhinoscopie où la vision du nasopharynx est souvent incomplète (Trismus, âge jeune, reflexes pharyngés), l'examen des aires ganglionnaires cervicales, l'otoscopie, l'examen des nerfs crâniens et l'examen de l'oropharynx.

3. Les examens para cliniques :

- a) La naso fibroscopie avec biopsie du cavum ou des aires ganglionnaires.
- b) La TDM et l'IRM permettent de visualiser la tumeur et ses extensions de voisinage.

4. Bilan pré thérapeutique :

a. Bilan d'extension :

- La radiographie thoracique à la recherche de métastase pulmonaire.
- L'échographie abdominale et cervicale à la recherche d'adénopathies et des métastases hépatiques.
- La scintigraphie osseuse à la recherche des métastases osseuses.

b. Bilan biologique :

- Il comporte la numération sanguine, la fonction rénale et la sérologie anti- EBV.

VII. CLASSIFICATIONS ANATOMOCLINIQUES :

Plusieurs classifications TNM existent, la plus utilisées étant celle de l'UICC qui a subi plusieurs remaniements débutés en 1997 (Annexe 2). Permettant une meilleure individualisation des catégories pronostiques et l'orientation du protocole thérapeutique selon le risque d'échec local et /ou métastatique.

VIII. TRAITEMENT

La radiothérapie transcutanée reste le traitement de référence locorégional avec un fractionnement habituel de 1,8 à 2 Gy par séance et par jour, 5 jours par semaine. Le traitement se fait aux photons gamma du cobalt ou X des accélérateurs linéaires de haute énergie (4 à 6 MeV).

L'IMRT (Intensity modulated radiation therapy) a apporté une amélioration importante en diminuant la toxicité à long terme sur les structures avoisinantes du nasopharynx : glandes salivaires , peau , cavités naso sinusiennes ,dentition ...Elle permet de diminuer la dose délivrée aux glandes salivaires et aux organes sains de voisinage (lobe temporal , chiasma optique ,glande pituitaire) par rapport à la radiothérapie conventionnelle et tridimensionnelle .

La chimiothérapie dans les cancers du cavum a d'abord démontré son efficacité dans les formes récidivantes et métastatiques. Le cancer du cavum type UCNT s'est révélé être une tumeur très chimiosensible.

Des monochimiothérapies furent d'abord utilisées : le méthotrexate (MTX), la bléomycine, le 5-fluorouracile (5FU), la doxorubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone et le cisplatine (CDDP).

Ce dernier a été introduit dans les années 80 et a permis d'obtenir des résultats très encourageants [35].

Dans un deuxième temps, des polychimiothérapies contenant le cisplatine furent proposées, d'abord testées dans les formes récidivantes et métastatiques puis en néo-adjuvant dans les formes localement évoluées.

La chimiothérapie d'induction constituait le standard dans les cancers du cavum localement évolués, vu le bénéfice démontré en terme de survie sans récurrence (SSR) comparativement à la radiothérapie seule.

La valeur de la chimiothérapie adjuvante a été testée, montrant l'absence de bénéfice lié à son utilisation.

L'ère actuelle est à la radio-chimiothérapie concomitante qui a démontré sa supériorité à la radiothérapie seule en terme de survie globale (SG), supplantant la chimiothérapie néo-adjuvante suivie de radiothérapie et constituant ainsi le nouveau standard thérapeutique.

Par ailleurs de nouvelles drogues efficaces sont apparues ces dernières années et sont actuellement en cours d'essai : les taxanes, la gemcitabine, la capécitabine, l'irinotecan.

Les figures (6,7, 8) montrent les indications thérapeutiques [22].

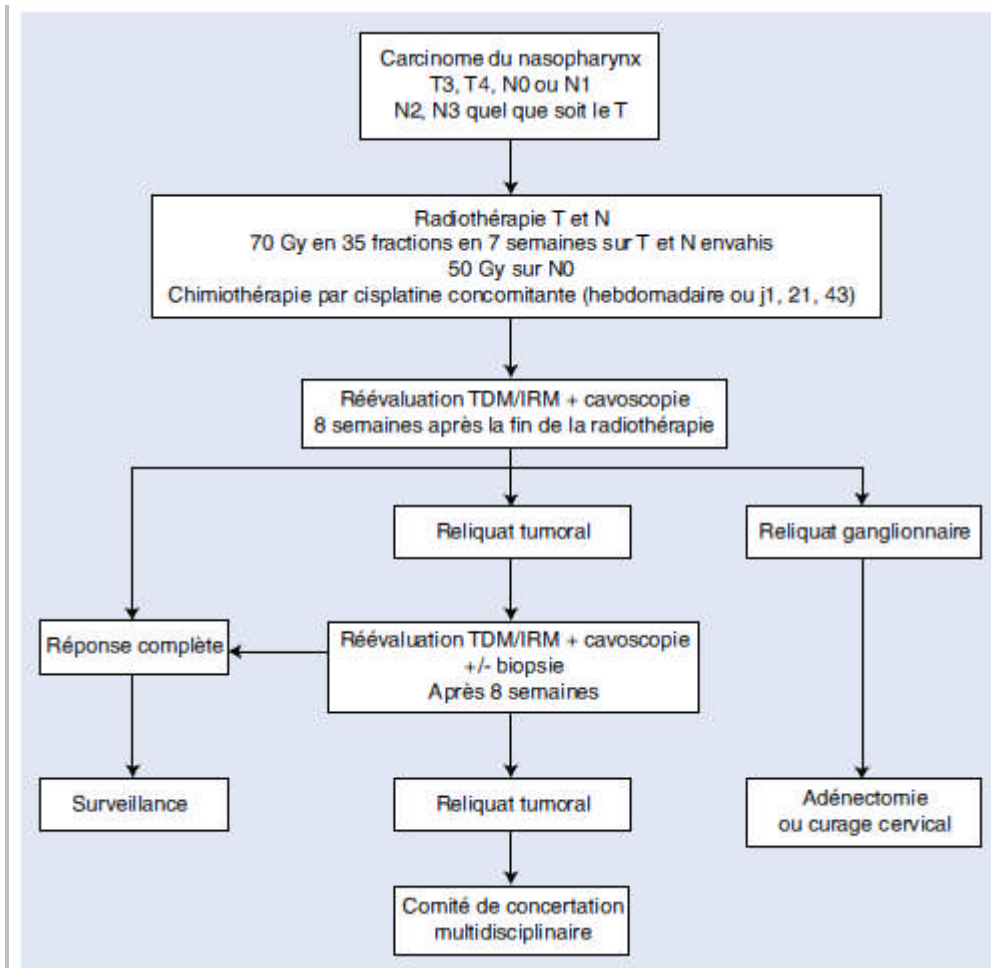


Figure 6 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique devant un carcinome du nasopharynx T3,T4,N0 ou N1 ,N2 ,N3 quel que soit le T . TDM :tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique[22].

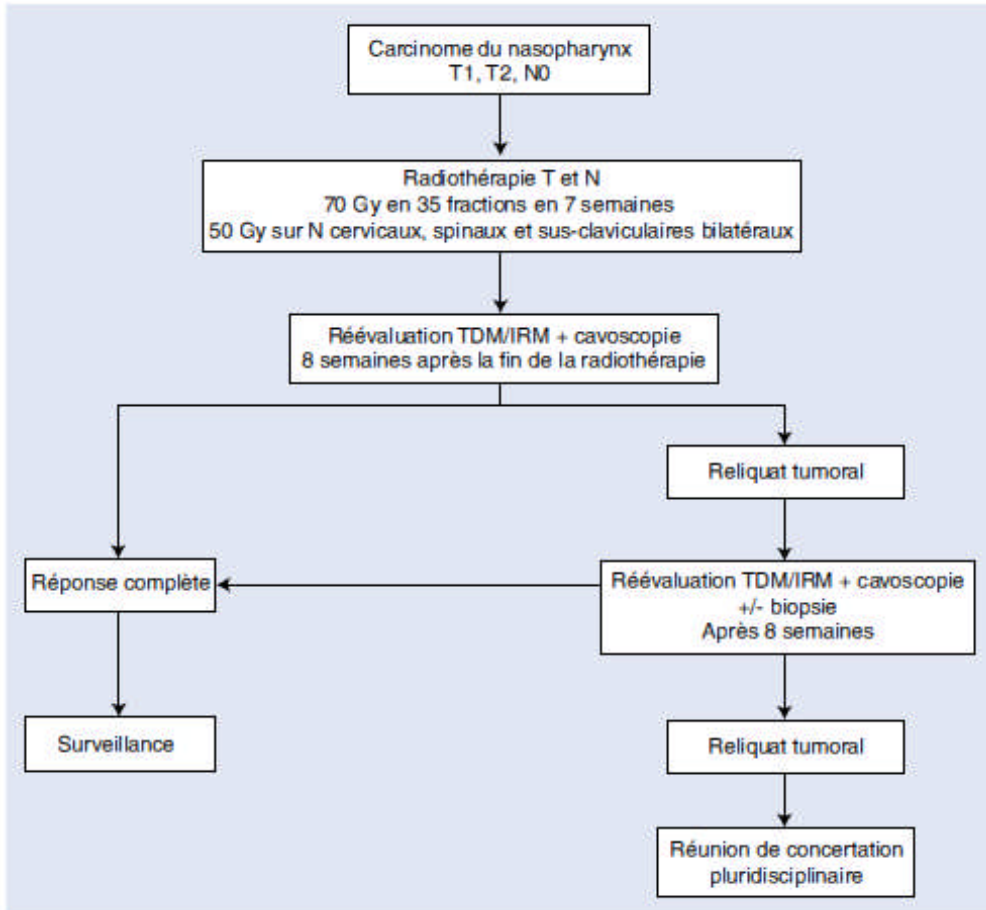


Figure 7 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique devant un carcinome du nasopharynx T1, T2, N0. TDM : tomodensitométrie ;
IRM : imagerie par résonance magnétique [22].

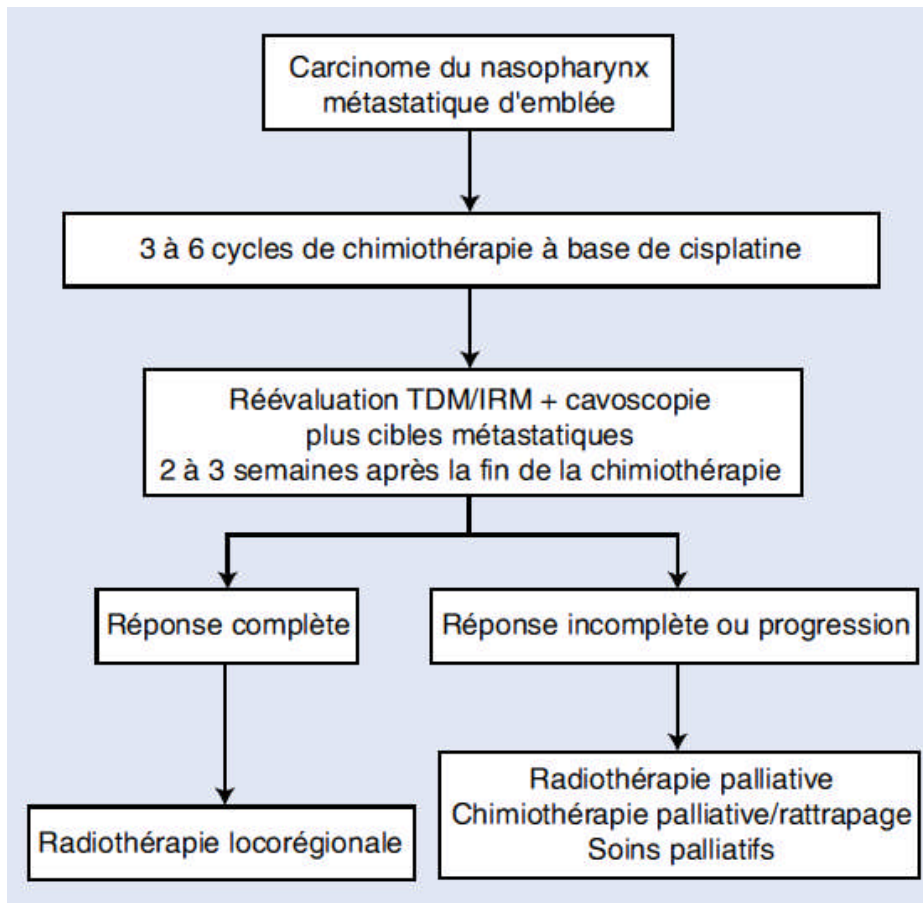


Figure 8 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique devant un carcinome du nasopharynx métastatique d'emblée . TDM : tomодensitométrie ; IRM :imagerie par résonance magnétique[22].

IX. RESULTATS THERAPEUTIQUES

Le gain thérapeutique est manifeste depuis une trentaine d'années avec des survies globales à 5ans actuellement de l'ordre de 70 à 75 % et sans maladie proche de 70%, bien que les séries récentes de chimioradiothérapie concomitante manquent d'un recul suffisant pour apprécier les survies à plus de 5 ans et surtout les séquelles tardives. Le gain est plus net pour les patients N2-N3 et à gros volume tumoral ayant des tumeurs classées T4 avec atteinte de la base du crâne et/ou de l'endocrâne [22] (Tableau II).

Tableau II

Évolution des résultats thérapeutiques dans les cancers du nasopharynx selon les méthodes thérapeutiques.

Auteur Nombre	Période	Stades (I/II/III/IV)	Traitement	SG/DFS/FFS
Gharbi [11] 2 010	1969-1989	N2-N3 > 65 %	RT, CT (10 %)	30/30 % à 15 ans
Lee [87] 5 037	1976-1985	13/50/22/6	RT	43 et 34 % à 10 ans
Yeh [90] 849	1983-1998	III-IV	RT	59/-/52 % à 5 ans
Leung [12] 1 070	1990-1998	10/39/28/23	RT, CT	66,5/77,2/80,9 % à 5 ans
Lee [8] 2 687	1996-2000	53 % III-IV	RT, CT	80/75/63 % à 5 ans
Vumca [71] 339	1989-1993	N2-N3	CT→RT	60/-/58 % à 5 ans
Chua [70] 784	1994-1999	III-IV	CT→RT	78/-/48 % à 5 ans
Kwong [76] 219	1993-1999	III-IV	RT-CT conc	87/69/- % à 3 ans
Lee [77] 348	1999-2004	III-IV	RT-CT conc	78/76/72 % à 3 ans
Oh [79] 27	1990-1999	III-IV	CT->CT-RT	77/86/- % à 5 ans

RT : radiothérapie ; CT : chimiothérapie ; FFS : *freedom-free survival* ; DFS : *disease-free survival* ; SG : survie globale ; conc : concomitante.

X. FACTEURS PRONOSTIQUES

a) Tumeur primitive et statut ganglionnaire cervical :

D'après Liu et al. [22], l'analyse univariée a trouvé que seul le T était un facteur prédictif de la survie sans maladies ($p=0,040$).

Pour la survie globale, le stade T ($p=0,007$), le statut N ($p=0,046$) et la dose cumulative administrée sur la tumeur primitive ($p=0,046$) étaient les facteurs les plus prédominants.

b) Temps de doublement potentiel ou Tpot:

En analyse univariée, le Tpot et le H-Tpot ont un impact sur la survie sans progression. Le Tpot est significativement associé à la survie sans rechute locale en univarié, mais non en multivarié ou seul le N garde sa valeur pronostique connue [23].

c) Acide désoxyribonucléique sérique viral plasmatique :(ADN)

La probabilité de rechute est plus élevée à partir de taux d'ADN viral > 4000 copies /ml ($p=0,0001$, log-rank test) et pour les stades IIB ($p=0,0149$) [24] .

d) Volume de la tumeur naso pharyngée :

Le volume nasopharyngé a été évalué à partir de la somme des champs d'irradiation par Chang et al. Un gros volume tumoral est associé à une survie sans maladie médiocre ($p=0,0003$) [25].

XI. PREVENTION ET DEPISTAGE

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

XII. COMPLICATIONS TARDIVES

La radiothérapie seule ou associée à la chimiothérapie est génératrice de séquelles à long terme, surtout chez l'enfant. Les plus fréquentes sont à type de radioépithélite ou sclérose cervicale, hyposialie et trismus.

XIII. SURVEILLANCE :

Elle doit être constante et régulière, du fait du risque plus métastatique que de rechute locorégionale .Tous les 3 mois pendant les 2 années après le traitement par un examen otorhinolaryngologique et du cavum, une radiographie du thorax et une échographie abdominale .L'imagerie nasopharyngée reste basée sur l'examen TDM, bien que l'IRM lui soit supérieure, surtout en cas de doute entre fibrose post-thérapeutique ou une rechute locale.

Deuxième partie

Matériels et méthodes

Résultats



Matériels et méthodes

I. MATERIELS :

Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus les enfants atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx traités à l'hôpital d'enfant et à l'Institut National d'Oncologie, de Rabat (INO) entre janvier 2001 et Décembre 2010.

Le département des archives qui se trouve au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique(SHOP), ainsi que le service d'épidémiologie clinique de l' INO ont été consultés pour avoir accès aux bases de données concernant les malades atteints d'un cancer du cavum dans la période précitée et à partir de ces deux bases les dossiers ont été extraits pour l'exploitation.

Le total initial retrouvé entre 2001 à 2010 est 86 enfants atteints d'un cancer du nasopharynx type UCNT prouvé histologiquement, qui a été réduit à 67 patients en répondant aux critères d'exclusion (voir ci-dessous).

Les critères d'inclusion

Patients

- Atteints d'un carcinome indifférencié du nasopharynx prouvé histologiquement à la biopsie du cavum ou à la biopsie ganglionnaire cervicale.
- Ayant un âge inférieur à 15 ans.

Les critères d'exclusion

- Les dossiers incomplets : 19 dossiers non exploitables : soit parce qu'ils sont perdus carrément des archives (au nombre de 6), soit leurs patients sont perdus de vue après la première cure de chimiothérapie (au nombre de 11) , ou bien ils sont décédés avant d'avoir reçu le traitement (au nombre de 2).
- Les lymphomes malin non Hodgkinien, le rhabdomyosarcome et les carcinomes nasopharyngés de type 1 et 2 de l'OMS.

L'exploitation des dossiers

Pour les patients recrutés les dossiers ont été étudiés en utilisant une fiche d'exploitation comprenant les items suivants :(pour plus de détail, voir annexe 3).

Item 1 : Identité/ numéro de l'étude

Item 2 : Antécédents

- Personnels
- Familiaux : cancer dans la famille, consanguinité.

Item 3 : signes cliniques :

- Délai entre le 1^{er} signe et le diagnostic en mois
- Les syndromes : rhinologique, otologique, tumoral et neurologique
- Autres signes : céphalées, cervicalgies, fièvre
- Examen ORL

Item 4 : Imagerie

- Scanner du Cavum

- Bilan d’extension : radiographie pulmonaire, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- La classification TNM .Union internationale contre le cancer (UICC) 2002 , (annexe 2)[26].

Item 5 : Bilan biologique :

- NFS, sérologie EBV, ionogramme avec fonction rénale.

Item 6 :Histologie :

- Siège de la biopsie, n°d’examen , date de l’examen, immunohistochimie.

Item 7 : Données thérapeutiques :

- Chimiothérapie néo adjuvante :
 - Protocole de chimiothérapie
 - Dose de chimiothérapie administrée
 - Nombre de cures
 - Toxicité
 - La réponse à la chimiothérapie
- Radiothérapie
 - Délai entre la chimiothérapie néoadjuvante et la radiothérapie
 - Date de début de la radiothérapie
 - Dose totale sur le cavum
 - Dose totale sur les ganglions sus-claviculaires et les ganglions spinaux
 - Etalement
 - Fractionnement
 - Date de Fin de traitement
 - Réponse à la radiothérapie

- Toxicité

Item 8 : Suivi

- Etat a la fin du traitement
- Etat aux dates des dernières nouvelles
 - Rémission complète
 - Rémission partielle
 - Vivant en progression
 - Rechute
 - Décédé
 - Perdu de vue
- Siège de la rechute
- Date de la rechute
- Réirradiation
- Chimiothérapie 2ème ligne
- Décès
- Date des dernières nouvelles
- Séquelle.

II. METHODES :

La saisie des données a été faite automatiquement sur le logiciel Excel et le logiciel SPSS.18 pour le calcul des survies grâce a la collaboration du laboratoire de bio statistique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

La conservation des données sur support informatique est faite pour une éventuelle exploitation ultérieure des dossiers pour d'autres études ou analyses.

Méthodes statistiques

L'étude statistique aussi bien descriptive qu'analytique a été établie à l'aide du Logiciel SPSS 18.

Le calcul des moyennes, écart-types, médianes, quartiles ont été mesurés pour les variables quantitatives. Les pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives.

La survie globale a été définie comme la période comprise entre la date du diagnostic histologique et la date du décès.

La survie sans rechute a été définie comme la période comprise entre la date du diagnostic histologique et la date d'apparition de la rechute, qui peut être une rechute locale ou à distance ou le décès par la maladie.

La survie sans progression a été définie comme la période comprise entre la date du diagnostic histologique et la date d'apparition de la progression, qui peut être une progression locale ou à distance ou le décès par la maladie.

Puis l'analyse univariée testant la relation de la survie à un certain nombre de critères susceptibles de l'influencer a été évaluée grâce au test du Log-rank.

L'analyse multivariée de ces facteurs a été aussi réalisée.

La survie a été calculée grâce à la méthode de Kaplan Meier.

Les dossiers des malades ont été mis à jour en mars 2012.

Les malades perdus de vue ont été appelés par téléphone pour avoir des données sur la survie.



Résultats

Un total initial de 86 patients a été colligé dans la période précitée, qui a été réduit à **67** patients, en répondant aux critères d'inclusion. Pour l'ensemble des patients recrutés nous avons décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Nous avons calculé la survie globale puis nous avons mis le point sur les différentes complications et les facteurs pronostiques.

A- Caractéristiques des patients:

1-Répartition selon les années

La répartition des malades était globalement homogène selon les années :(tableau III)

TABEAU III : Répartition selon les années

année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nombre de patients	8	6	12	4	10	12	9	6	9	10

2- Age et sexe :

Les patients recrutés pour l'étude avaient un âge médian de 12 ans, avec des extrêmes allant de 7 à 15 ans.

La répartition selon les tranches d'âge était la suivante:(Fig. 9)

- 46 patients ayant un âge ≥ 12 ans soit 68,7%.
- 21 patients ayant un âge < 12 ans soit 31,3%.

51 patients étaient de sexe masculin et 16 étaient de sexe féminin soit un sex-ratio de 3,18 (fig10).

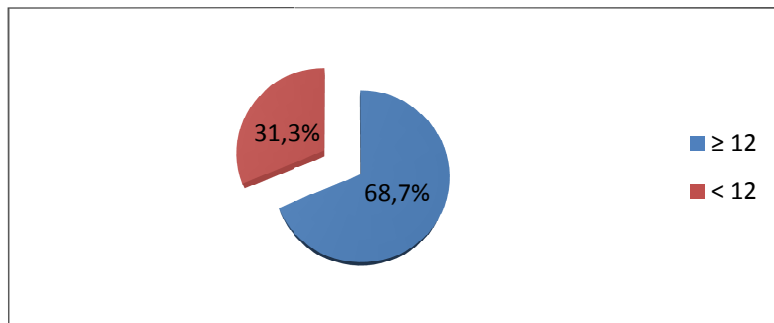


Fig.9. Tranche d'âge

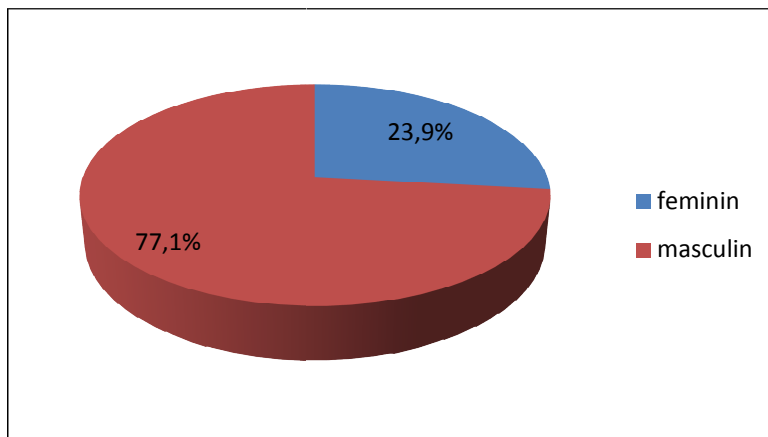


Fig.10. Répartition selon le sexe

3- Lieu de résidence :(Fig. 11)

58,2% des patients (soit un nombre de 39) sont urbains.

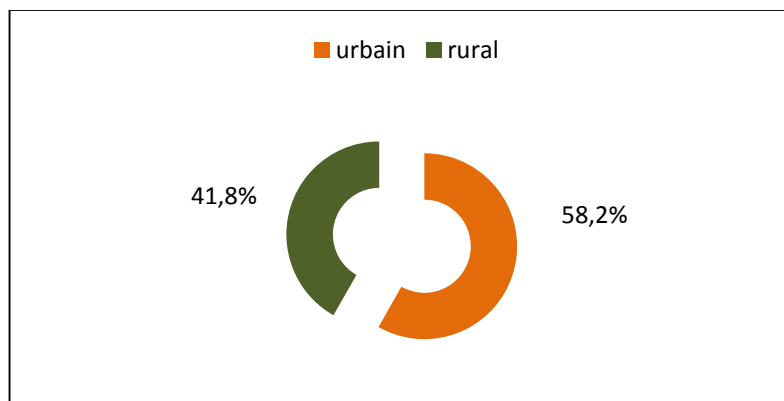


Fig 11 : Répartition selon le lieu de résidence

4- Origine géographique :

Les principales zones géographiques ayant connu le plus grand nombre des patients sont :

- la zone du Tanger-Tetouane : 20 patients soit 29,2 %.
- la zone de Rabat-Salé-Zemmour Zair : 11 patients soit 16,4 %.
- Le reste des zones sont représentées sur la figure 12.

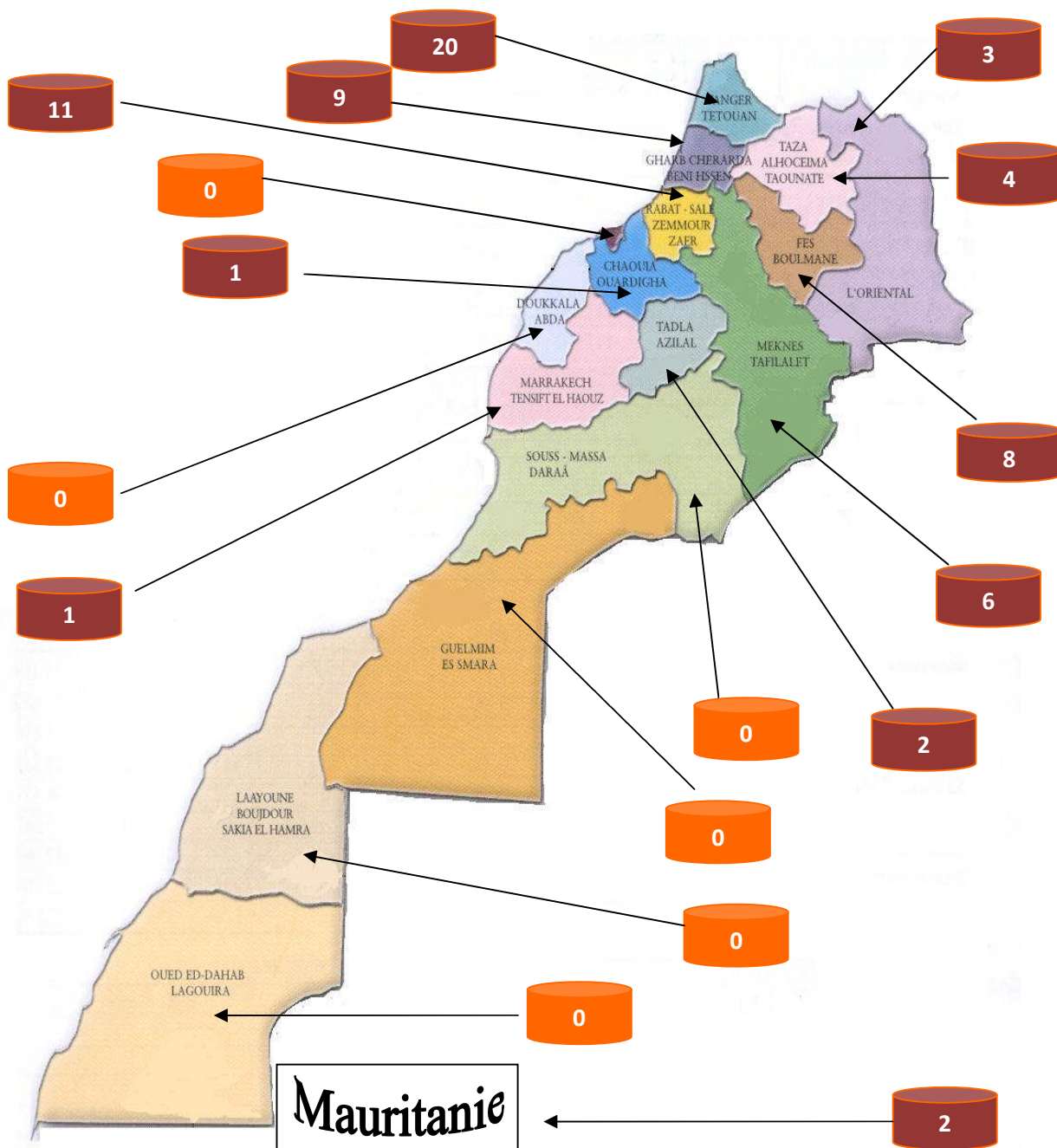


Figure 12 : schéma de la carte géographique nationale montrant la répartition des patients selon l'origine géographique

5- conditions socioéconomiques :

La majorité des patients sont indigents (au nombre de 51) soit 76,1% (fig.13)

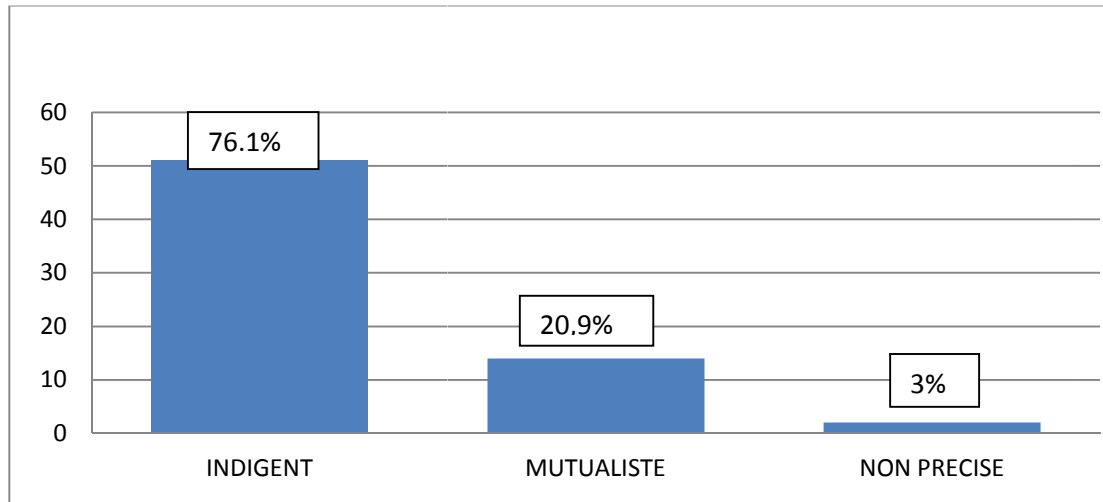


Fig 13 : Conditions socioéconomiques

6- Antécédents :

58% des enfants n'avaient pas d'antécédents particuliers (fig.14).

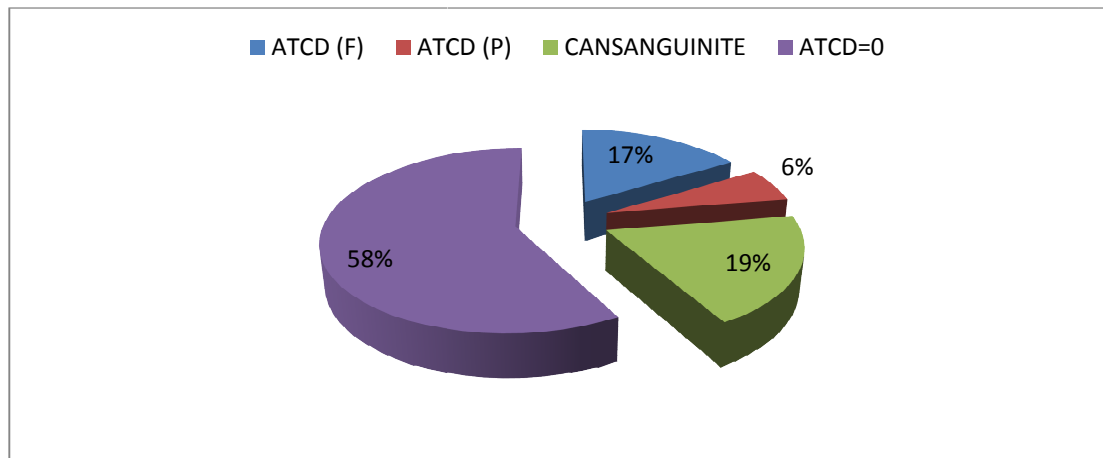


Fig 14 : Antécédents

7- Délai diagnostique :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes révélateurs de la maladie et la consultation était long avec un délai médian de 5 mois et des extrêmes allant de 1 à 13 mois.

8- Symptômes révélateurs :

Le syndrome rhinologique était noté chez 43 personnes soit 64,2% :

- Obstruction nasale : chez 9 patients (13,2 %)
- Epistaxis : chez 18 patients (26,5%)
- Association des 2 symptômes : chez 15 patients (22,1%)

Le syndrome otologique était signalé chez 45 malades soit 67,2 %

- Otalgie : chez 18 patients (26,5 %)
- Otorrhée : chez 2 patients (2,9 %)
- Hypoacusie : chez 13 patients (19,1 %)
- Sensation d'oreille bouchée : chez un patient (1,5 %)
- Otite moyenne : chez 2 patients (2,9 %)
- Bourdonnement d'oreille : chez un patient (1,5 %)
- Otalgie +hypoacusie : chez 3 patients (4,4 %)
- Otalgie + otorrhée : chez 4 patients (5,9 %)
- Otorrhée + hypoacusie : chez un patient (1,5 %)
- Otorrhée + bourdonnement d'oreille : chez un patient (1,5 %)

Le syndrome tumoral était révélé chez 86,6 % des patients (au nombre de 58), sous forme d'adénopathies cervicales .

Le syndrome neurologique était présent chez 40 patients soit 58,8%

- Le trismus était le principal symptômes : chez 33 enfants (48,5 %)
- Le ptosis : chez un enfant (1,5 %)
- La diplopie : chez un enfant (1,5 %)
- Diplopie + atteinte des autres paires crâniennes : chez deux enfants (2,9%)
- Trismus+ diplopie : chez un enfant (1,5 %)

- Ptosis + diplopie : chez un enfant (1,5 %)
- Ptosis + atteinte des autres paires crâniennes : chez un enfant (1,5 %)

Autres signes : Les céphalées étaient présents chez 33 patients (49,3 %)

Les cervicalgies étaient représentées chez 29 patients (43,3 %)

La fièvre était présente chez 25 patients soit 37,3 % des cas.

Au total : Le syndrome prédominant était le syndrome tumoral (Fig 15) :

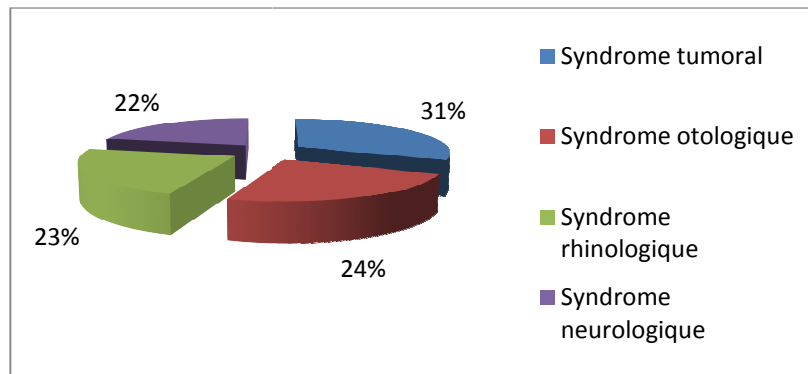


Fig 15 : Signes cliniques

9- Moyens de diagnostic :

- Le bilan initial comportait un examen somatique, une endoscopie du cavum avec biopsie.
- Le bilan locorégional a consisté en une scanographie du cavum et du cou.
- Le bilan d'extension à distance comportait une radiographie thoracique, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse.
- 4 patients avaient présenté des métastases d'emblée au niveau osseux (au nombre de 2), hépatique (un patient) et pulmonaire (un patient).

10- Histologie : (Fig. 16)

Le diagnostic histologique a été fait sur biopsie du cavum dans les 3 /4 des cas.

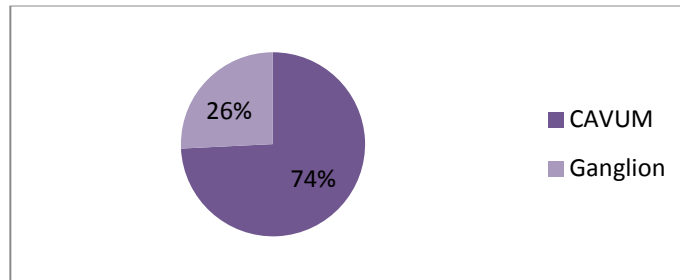


Fig 16 : Site de biopsie

11- Stade de la maladie : classification TNM

• La classification T : (fig.17)

Les malades ont été classés selon la classification TNM adoptée par l'UICC 2009(annexe 2). Nous avons retrouvé :

- 1 patient classé T1 soit 1,5 %
- 1 patient classé T2a soit 1,5 %
- 9 patients classés T2b soit 13,4 %
- 30 patients classés T3 soit 44,8 %
- 26 patients classés T4 soit 38,8%

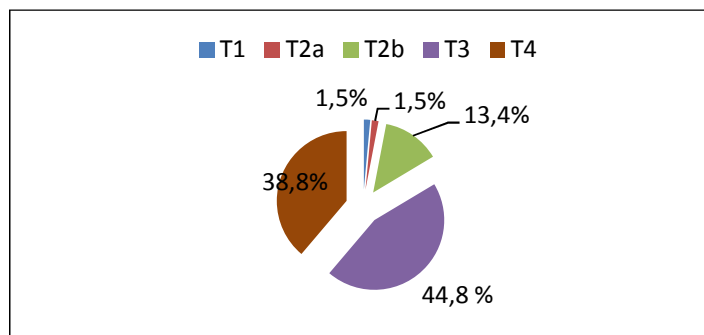


Fig.17. T selon la classification TNM (UICC) 2002

- **classification N (fig.18)**

- 7 Patients classés N0 soit 10,5 %
- 9 Patients classés N1 soit 13,4 %
- 23 Patients classés N2 soit 34,3 %
- 27 Patients classés N3a soit 40,3 %
- 1 patient classé N3b soit 1,5 %

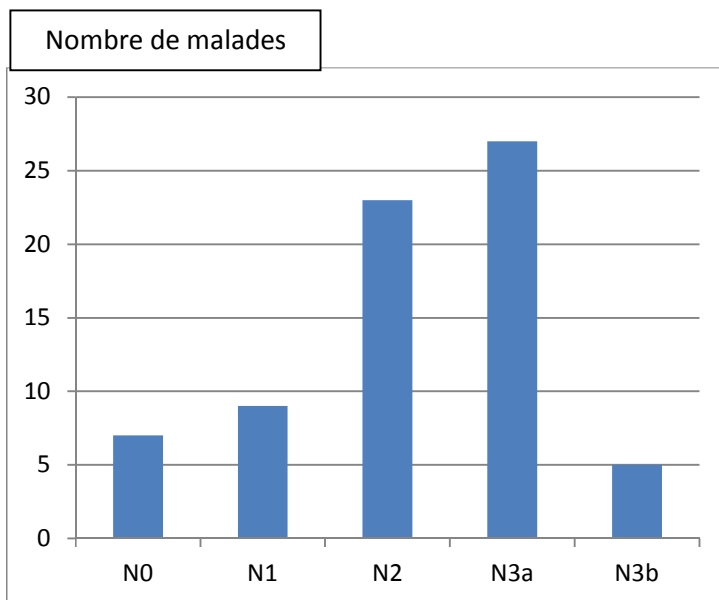


Fig.18. N selon la classification TNM (UICC) 2002

- **classification M (fig.19)**

- 54 patients classés M0
- 4 patients classés M1
- 9 patients classés Mx

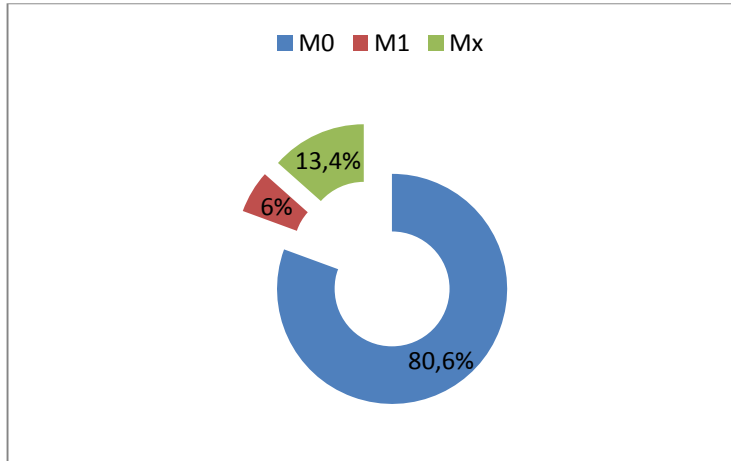


Fig 19 : M selon la classification TNM (UICC)2009

- **Le stade TNM (fig.20)**

Pour le regroupement par stade par la même classification nous avons obtenu :

- 0 patients classés stade I
- 0 patients classés stade II a
- 2 patients classés stade II b soit 3%
- 24 patients classés stade III soit 35,8 %
- 11 patients classés stade IV a soit 16,4 %
- 26 patients classés stade IV b soit 38,8 %
- 4 patients classés stade IV c soit 6 %

Au total, 98,5 % sont en stade localement avancé (III, IV), au nombre de 66 patients.

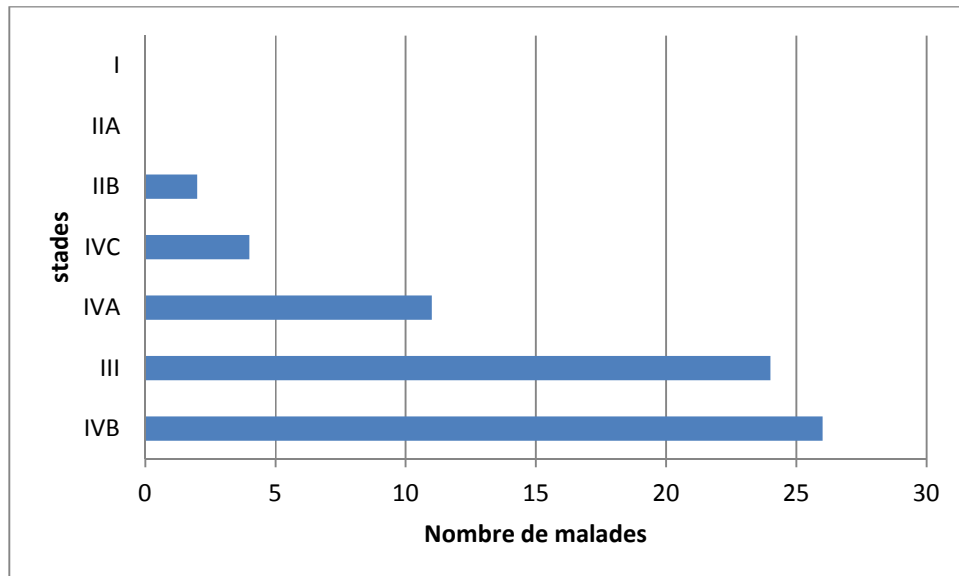


Fig.20. stade selon la classification TNM (UICC) 2002

12-Traitement

❖ *chimiothérapie:*

Schémas thérapeutiques :

- La chimiothérapie administrée en néo adjuvant a constitué le traitement de 1^{ère} intention chez tous les malades.
- 3 cures à 21 jours d'intervalles,
- Les trois agents cytotoxiques utilisés étaient la Bléomycine , l'Epirubicine et le Cisplatine (BEC).
- Le protocole de chimiothérapie d'induction utilisé était : BEC [27] .
 - Bléomycine : 12 mg /m²/j de j1 à j5
 - Epirubicine: 70 mg /m² à j1
 - cisplatine: 100 mg /m² à j1

- 8 patients ont reçu en plus des 3 cures BEC, des cures de cisplatine adréamycine suite à une progression ou bien parce qu'ils étaient perdus de vue après les 3 cures BEC.

Réponse :

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

A l'issue de ce traitement

- 8 patients sont en RC : soit 11,8 %
- 27 patients en RP : soit 39,7 %
- 2 patients sont en progression : soit 2,9 %
- Cependant, 30 patients n'ont pas d'évaluation pré radiothérapie : soit 45,6 %.

Toxicité :

52,6 % des patients n'ont pas signalé d'effets secondaires à la chimiothérapie (EI=0, Figure 21).

La toxicité de la chimiothérapie a été dominée par :

- ✓ les mucites, l'alopecie et la neutropénie. Chacune d'elles représente 10,3%.
- ✓ Les autres effets indésirables étaient moins nombreux, tels que les vomissements, la toxicité cardiaque, les troubles électrolytiques, les tubulopathies au cisplatine, les lésions cutanées, les neuropathies et la fibrose pulmonaire.

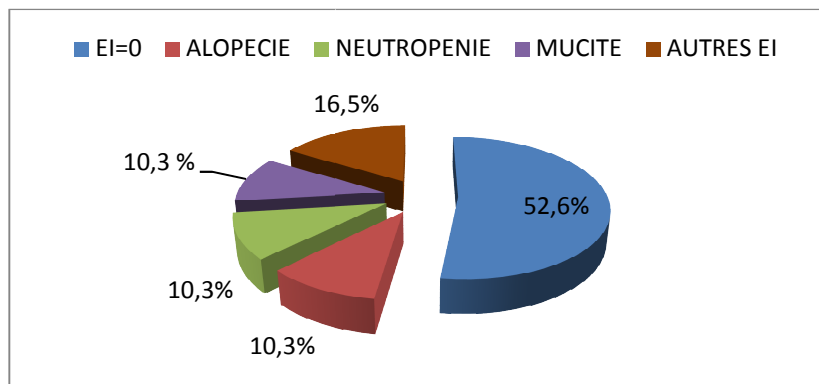


Fig 21 : Toxicité à la chimiothérapie

- Toxicité de la radiothérapie :

Les toxicités aiguës liées au traitement étaient dominées par les radiomucites (26 patients soit 38,8%) et les radiodermites (20 patients soit 29,8%) (fig.22).

Les toxicités tardives étaient caractérisées par la prédominance du trismus (25%), de la xérostomie (25%), de l'hypoacousie (22%), de la fibrose cervicale (18%), des caries dentaires (8%) et la myosite post radique (2%) (fig 23).

Trois patients ont bénéficié d'une radiothérapie antalgique sur les métastases osseuse.

Un patient a bénéficié d'une réirradiation suite à une rechute locorégionale.

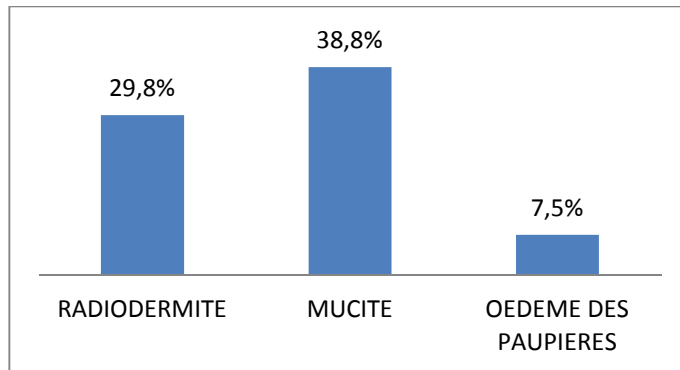


Fig .22 : Toxicités aiguës

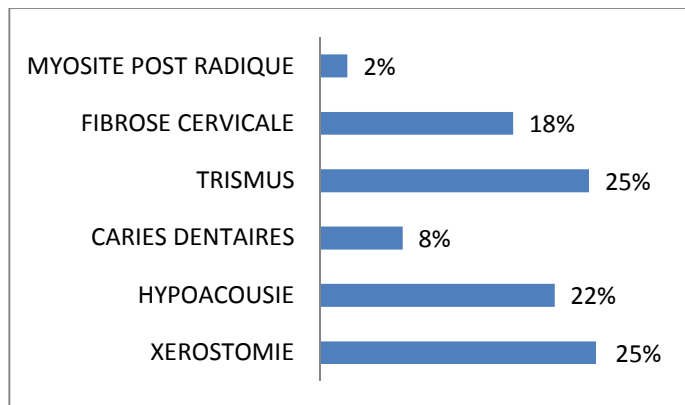


Fig .23 : Toxicités tardives

B- Echec:

Sur les 67 patients, nous avons retrouvé 10 malades en progression soit 14,9 % et 8 en rechute soit 11,9 %. Le bilan est le suivant :

➤ Pour les progressions :

– 10 patients en progression :

- 1 patient avait présenté une progression locorégionale (1,5 %).
- 2 patients avaient présenté à la fois des métastases hépatiques et osseuses (3 %).
- 1 patient avait présenté à la fois des métastases hépatiques et pulmonaires (1,5 %).
- 1 patient avait présenté à la fois des métastases osseuses et pulmonaires (1,5 %).
- 1 patient avait présenté une métastase au niveau du muscle psoas.
- 4 patients avaient une seule localisation métastatique : 2 au niveau osseux (3%), un au niveau hépatique (1,5%) et un au niveau pulmonaire (1,5%).

➤ Pour les rechutes :

- 3 rechutes locorégionales (4,4%)
- 3 rechutes locorégionales associées à des métastases pulmonaires (4,4%).
- Un patient avait présenté des métastases osseuses (1,5%).
- Un patient avait présenté des métastases pulmonaires (1,5%).

C- Survie:

1. Le suivi :

La durée du suivi médian était de 35 mois avec des extrêmes allant de 4 à 95 mois. 4 patients étaient décédés.

2. La survie :

- Survie globale :

La survie globale moyenne était de 92 %.

Les survies globales à 1an, 3 ans et 5 ans étaient respectivement 98%,98% et 92%.(Fig 24).

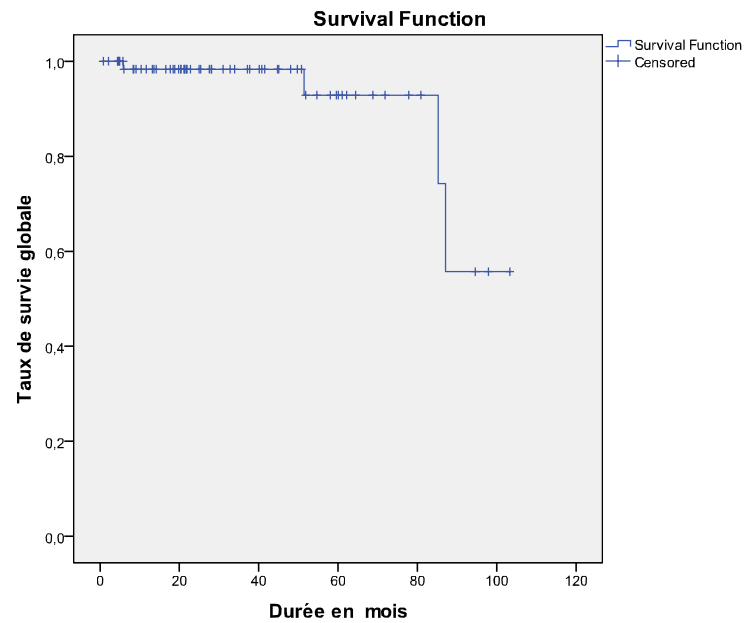


Fig.24 : Courbe de survie globale

- **Survie sans rechute :**

La survie moyenne sans rechute était de 87 %.

Les survies sans rechute à 1 an, 3 ans, et 5 ans étaient 98,5 %, 85% et 85 % (Fig 25).

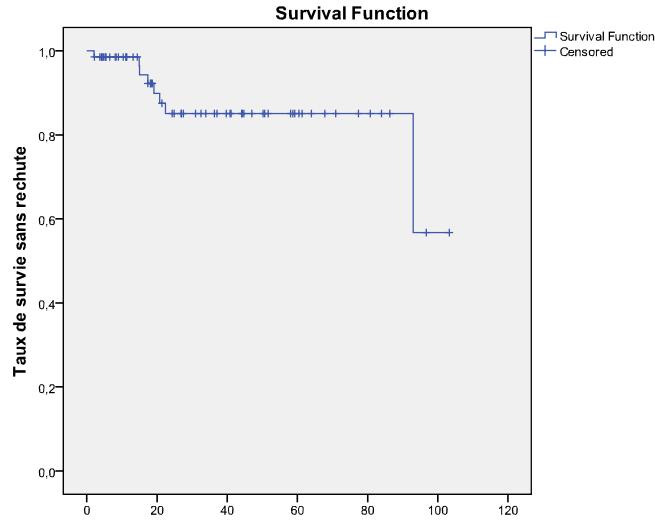


Fig.25 : survie sans rechute

- **Survie sans progression :**

La survie moyenne sans progression était de 84 %.

Les survies sans progression à 1ans, 3 ans, et 5 ans étaient respectivement 92,3 %, 80 % et 80 % (Fig 26).

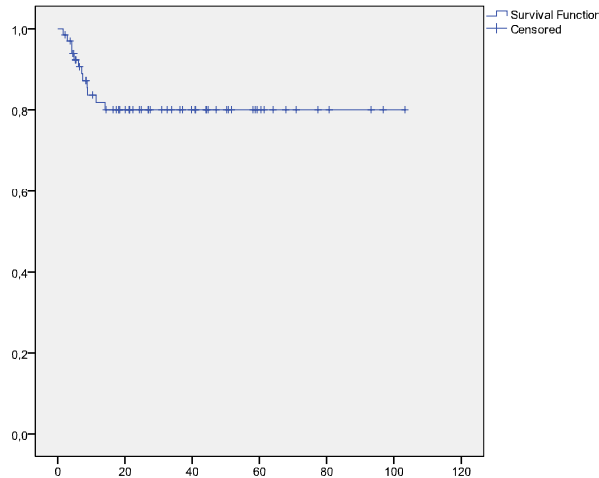


Fig.26 : survie sans progression

B- Corrélation des facteurs pronostiques à la survie

1-L'âge : Fig (27, 28, 29)

L'âge n'était pas un facteur pronostic affectant la survie globale ($p= 0,26$), sans rechute ($p= 0,16$) et sans progression ($p= 0,95$) ;

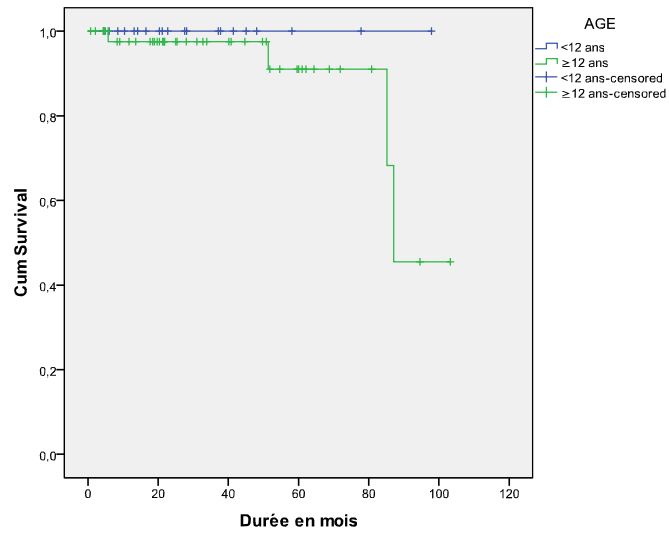


Fig .27 : Courbe de survie globale en fonction de l'âge

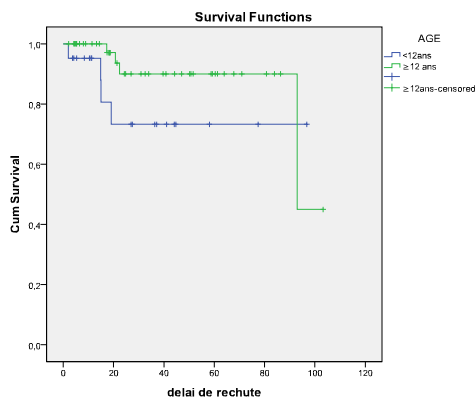


Fig .28 : Courbe de survie sans rechute en fonction de l'âge

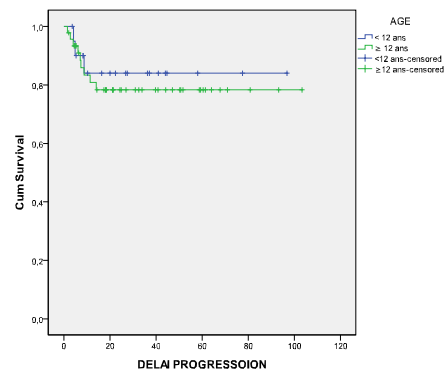


Fig .29 : Courbe de survie sans progression en fonction de l'âge

2- Le sexe : Fig (30 ,31 ,32)

Le sexe n'était pas un facteur pronostic affectant la survie globale ($p= 0,59$), sans rechute ($p= 0,38$) et sans progression ($p= 0,36$) ;

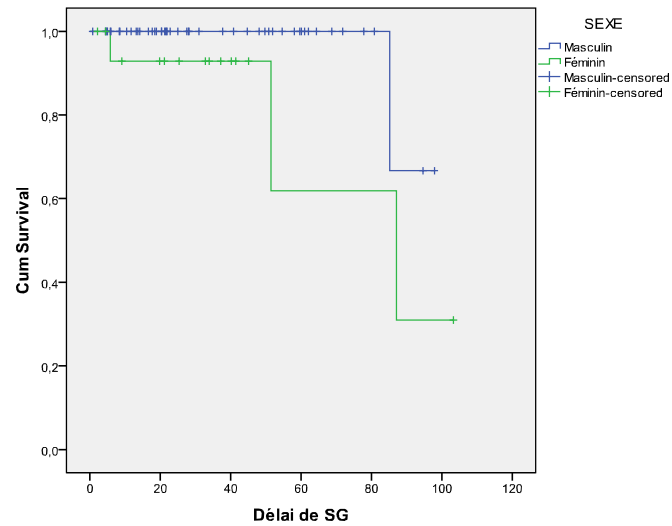


Fig .30 : Courbe de survie globale en fonction du sexe

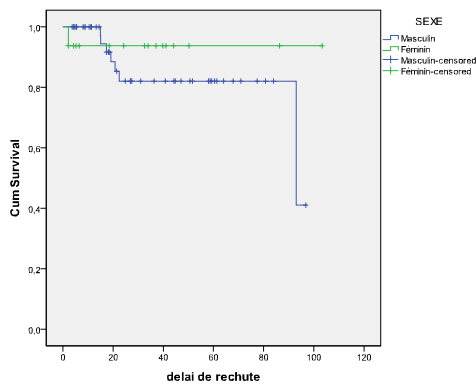


Fig .31 : Courbe de survie
sans rechute en
fonction du sexe

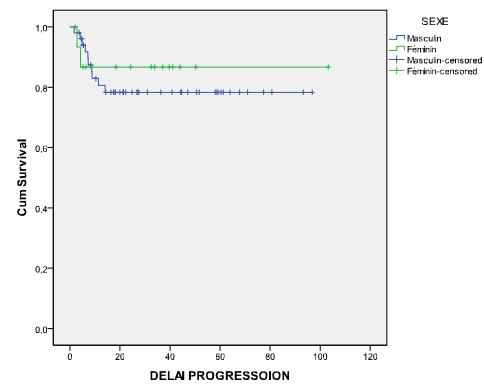


Fig .32: Courbe de survie
sans progression
en fonction du sexe

3- La classification T : Fig(33,34,35)

La classification T n'était pas un facteur pronostique de survie,

Egalement il n'y avait pas de relation statistiquement significative en terme de survie globale (p= 0,87) (fig.35), en terme de survie sans rechute (p= 0,87) (fig.36) et en terme de survie sans progression (p= 0,87) (fig.37).

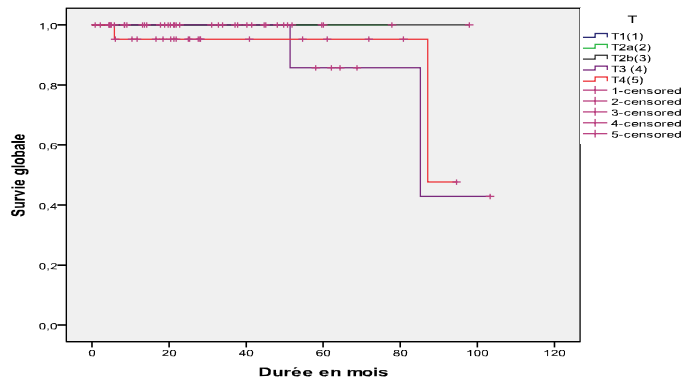


Fig.33 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC 2002.

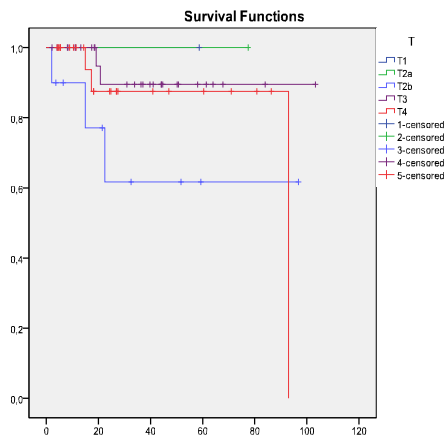


Fig.34 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC 2002.

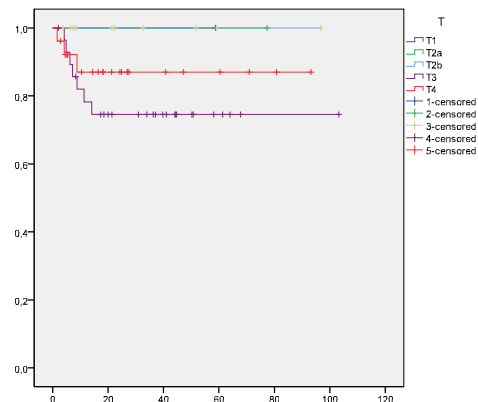


Fig.35 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction de la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC 2002.

4 - La classification N : Fig (36,37, 38)

La classification N n'était pas un facteur pronostique de survie. En effet il n'y avait pas de relation statistique significative en terme de la survie globale ($p=0,44$), de survie sans rechute ($p=0,84$) et de survie sans progression ($p=0,71$).

Le stade N3a paraît de mauvais pronostic: le taux de survie globale à 5ans était 87% celui de la survie sans rechute était 82% alors que celui de la survie sans progression était 78%.

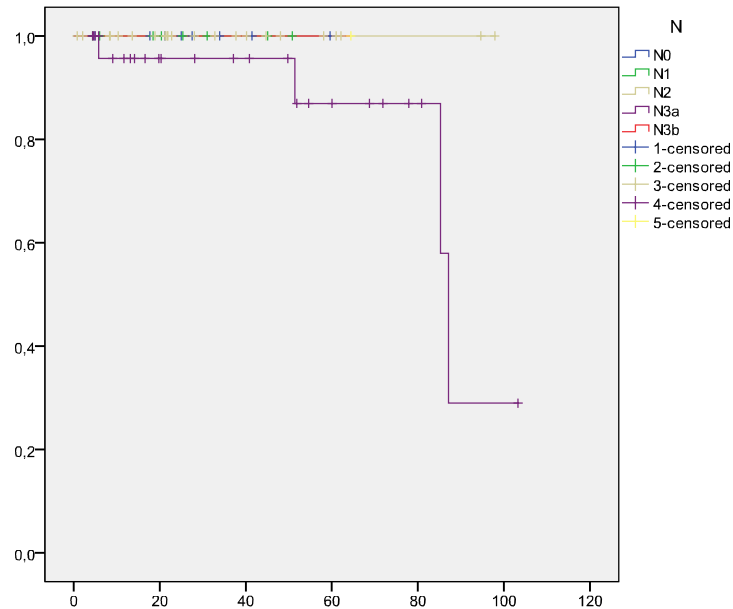


Fig.36 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon la classification TNM de l'UICC (6^{ème} édition).

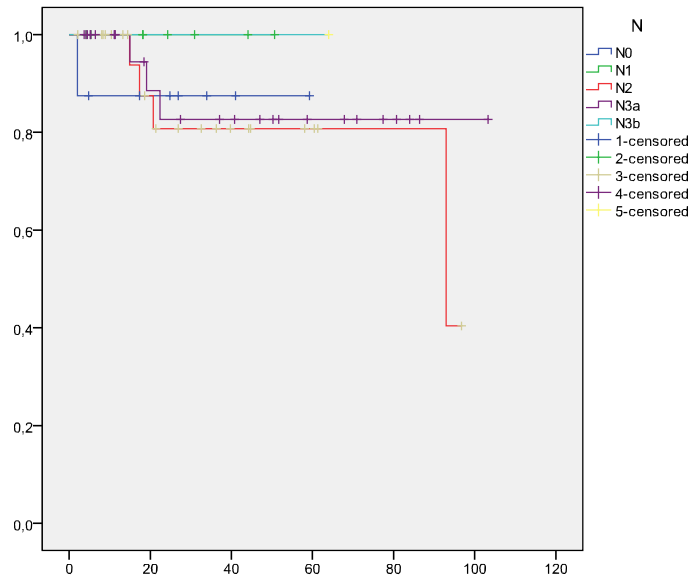


Fig.37 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon la classification TNM de l'UICC (6^{ème} édition).

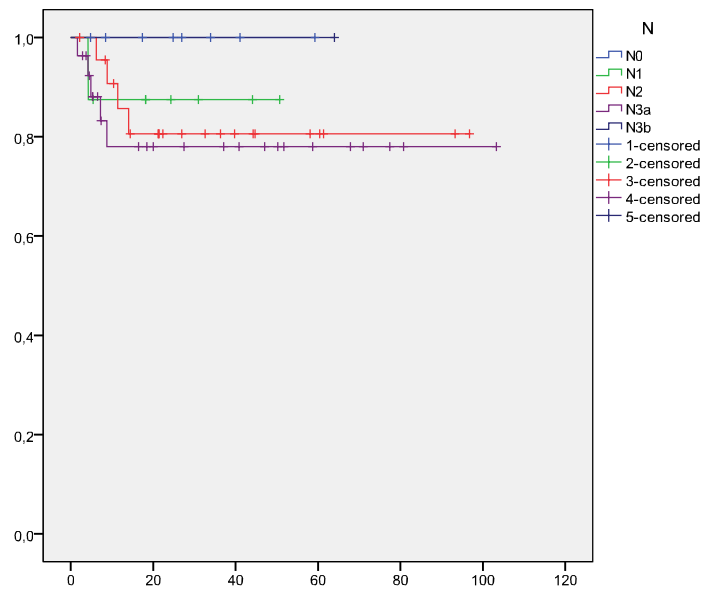


Fig. 38 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction de l'envahissement ganglionnaire selon la classification TNM de l'UICC 2002.

5- Le stade TNM : (Fig. 39, 40,41)

Seuls les stades localement avancés (III et IV) sont révélés comme un facteur pronostic de survie sans rechute ($p=0$) alors qu'ils n'ont pas influencer la survie globale ($p=0,48$) et la survie sans progression ($p=0,94$).

Le taux de survie sans rechute était de 85 % à 2 et 5 ans.

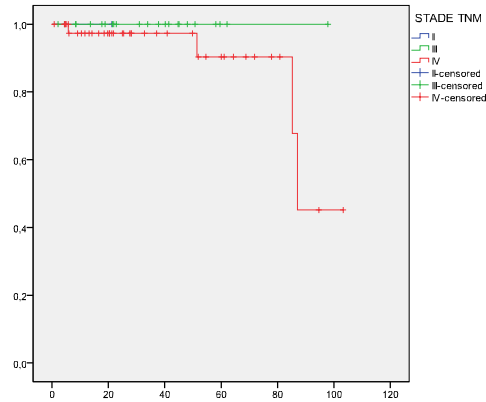


Fig.39 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction du stade selon la classification TNM de l'UICC 2002.

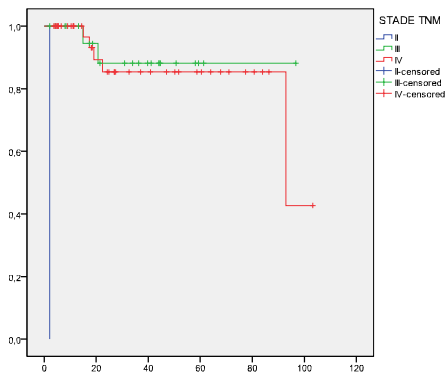


Fig.40 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute en fonction du stade selon la classification TNM de l'UICC 2002.

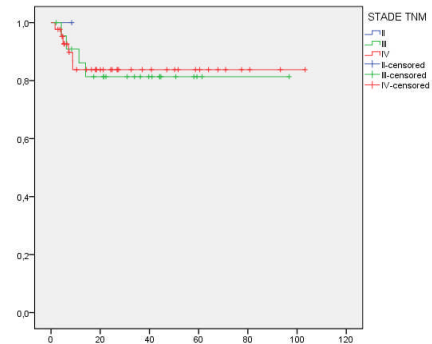


Fig.41 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction du stade selon la classification TNM de l'UICC 2002.

6- La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : (Fig. 42, 43,44)

La réponse à la chimiothérapie néo adjuvante a un impact sur la survie sans rechute. Il existait une différence significative ($p=0,005$) surtout pour les réponses partielles.

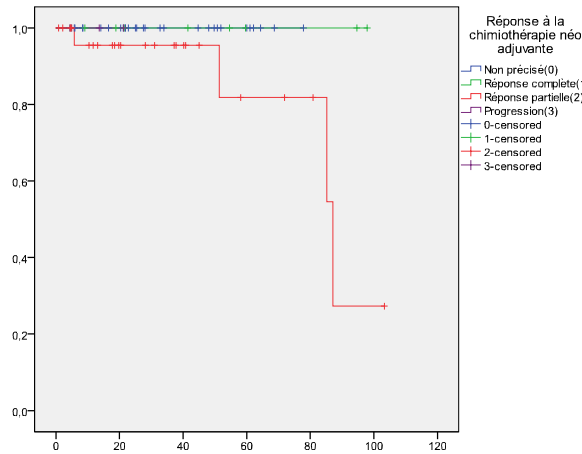


Fig.42 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

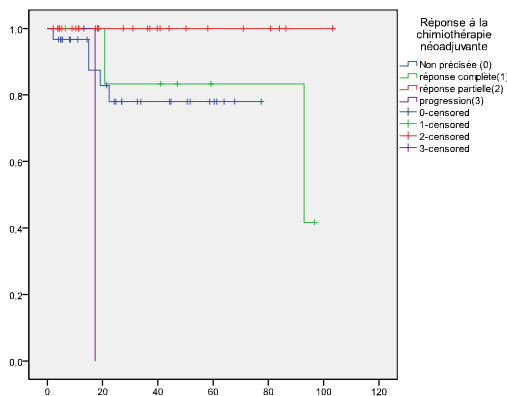


Fig.43 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

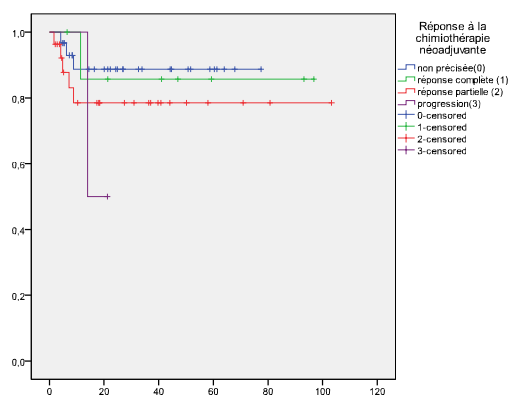


Fig.44 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

7- L'étalement de la radiothérapie : Fig (45, 46,47)

L'étalement ne paraît pas un facteur pronostique parce que il n'y a pas de différence significative pour la survie globale ($p=0,29$), pour la survie sans rechute ($p=0,57$) et pour la survie sans progression ($p=0,68$).

Les taux de survie globale, de survie sans rechute et de survie sans progression sont respectivement de 85% ,86% et 84 %.

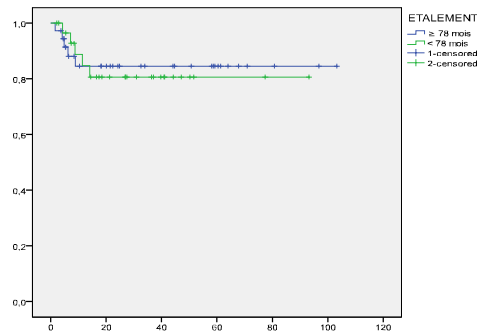


Fig.45 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de l'étalement

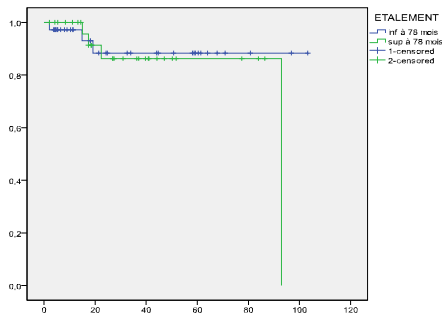


Fig.46 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute en fonction de l'étalement

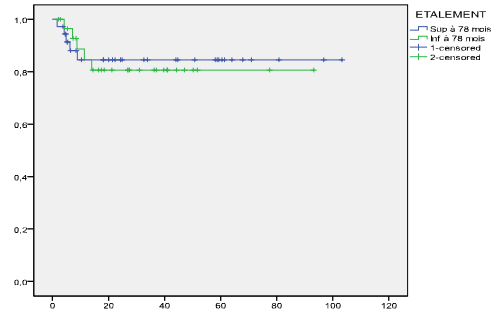


Fig.47 : Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression en fonction de l'étalement

8-Le délai diagnostic: Fig (48, 49,50) :

Le délai diagnostic n'est pas un facteur pronostique pour la survie globale ($p=0,75$), pour la survie sans rechute ($p=0,25$) et pour la survie sans progression ($p=0,35$).

Les taux de survie globale, de survie sans rechute et de survie sans progression sont respectivement de 90 %,89 % et 87 % à 5 ans.

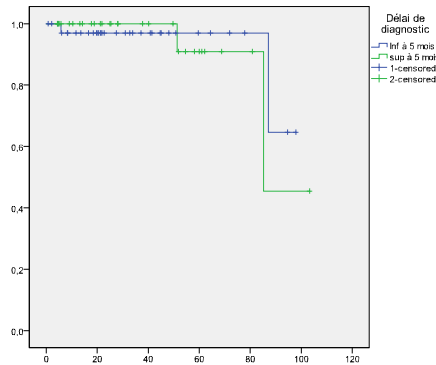


Fig.48 : Courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction du délai diagnostic

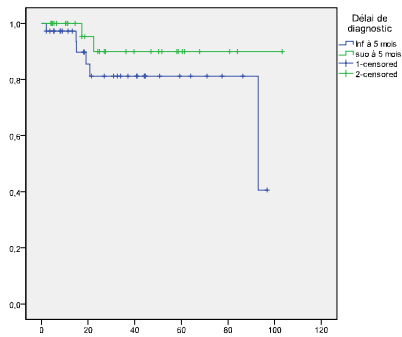


Fig.49 : Courbe de Kaplan Meier
de la survie sans rechute
en fonction du délai de diagnostic

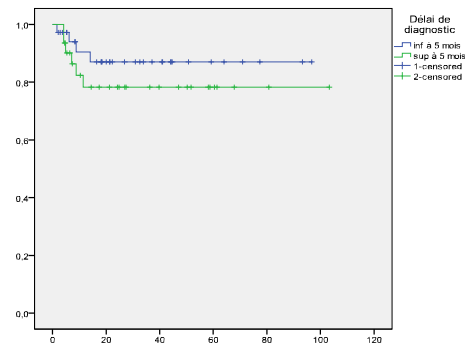


Fig.50 : Courbe de Kaplan Meier
de la survie sans progression
en fonction du délai de diagnostic

9- L'analyse multi variée :

L'analyse multi variée des différents facteurs pronostiques retrouvés significatifs en termes de survie sans rechute et de survie globale en analyse uni variée n'a pas retrouvé un facteur prédictif plus puissant entre ceux étudiés.

Troisième partie

Discussion



Discussion

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

I. Les caractères épidémiologiques :

Le cancer du cavum de l'enfant et de l'adulte jeune est relativement fréquent au niveau du pourtour méditerranéen où il représente de l'ensemble des carcinomes du nasopharynx en Tunisie 5 à 18% [28,29] , en Algérie < 10 % [30 ,31]. Dans notre série, il représentait 3,43 % des cancers du cavum traités durant la période du 2001 à 2010. Cette variation de fréquence est due à la différence dans les limites d'âge utilisées pour l'inclusion des patients dans chaque étude. Dans notre série, les patients étudiés étaient âgés de moins de 15 ans en raison du recrutement du service et de l'hôpital (enfant < 15 ans).

Pour l'âge et le sexe, nos résultats étaient globalement concordants avec les résultats des études rétrospectives réalisées dans les pays d'endémie tels que la Tunisie, l'Algérie et le Maroc (Tableau IV)

Tableau IV : Caractéristiques épidémiologiques du cancer du cavum chez l'enfant selon les études rétrospectives

Etude	[19]	[18]	[17]	[20]	[21]	Notre étude
Nombre des malades	74	284	95	56	15	67
Age moyen	16,2	13,5	13,2	13,7	11	12
Sex- ratio	1,17	1,9	1,11	1,9	1,7	3,18

II. Les caractéristiques cliniques :

1. Les signes révélateurs :

Le syndrome tumoral était révélateur chez 86,6 % des patients, sous forme d'adénopathies cervicales jugulocarotidiennes et spinales.

Le syndrome otologique était signalé chez 45 malades soit 67,2 % essentiellement sous forme d'otalgies.

Le syndrome rhinologique était noté chez 64,2% des patients sous forme d'épistaxis et d'obstruction nasale.

Le syndrome neurologique était présent chez 40 patients soit 58,8%.

Nos résultats sont parfaitement concordants avec les données de la littérature.

2. Examen clinique :

L'examen ORL avait précisé les caractéristiques cliniques des adénopathies cervicale, l'atteinte des paires crâniennes ainsi qu'une rhinoscopie avec biopsie du cavum ou des adénopathies.

Après biopsie, le type histologique retrouvé est le type indifférencié (UCNT) chez tous les malades. Dans les zones d'incidence haute et intermédiaire, l'UCNT représentait 80 à 99% des cas [22].

III. Les caractères radiologiques :

La tomodensitométrie reste l'examen à réaliser en première intention pour apprécier le volume tumoral et les extensions locorégionales (Fig 51,52) afin de définir le T du TNM (annexe 2) de la tumeur nasopharyngée, l'atteinte ganglionnaire associée, cervicale ou rétropharyngée (Fig 53).

L'IRM est supérieure à la TDM pour apprécier l'extension en profondeur des processus muqueux débutants stades T1 et T2a, l'extension vers la base du crâne et l'atteinte des nerfs crâniens ainsi que les extensions périneurales .



Figure 51

Coupe axiale tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du cavum, obstruant les choanes avec extension parapharyngée à droite. Collection du Dr S. Hemissa. [22]



Figure 52

Coupe coronale tomodensitométrique reconstruite après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire du cavum étendu vers l'espace parapharyngé et carotidien droit (flèche longue) avec extension à la base du crâne et au sinus caverneux (flèche courte). Collection du Dr S. Hemissa. [22]



Figure 53

Coupe sagittale tomodensitométrique reconstruite passant par le plan vertébral après injection de produit de contraste iodé. Polyadénopathies cervicales hautes (flèches). Collection du Dr S. Hemissa. [22]

Ce cancer se caractérise par la fréquence des formes localement évoluées: 83,6% des tumeurs ont été classés T3 ou T4. Ce taux varie entre 30 et 92% selon les différentes séries pédiatriques [28,29, 30]. Une atteinte ganglionnaire importante y est souvent associée, son taux varie entre 32 et 93% selon les séries [29,30]. Dans notre étude, 76,1% des patients avaient des ganglions cervicaux de stade N2 ou N3.

IV. Les caractères thérapeutiques :

Le traitement des cancers du cavum de l'enfant et de l'adolescent repose essentiellement sur la radiothérapie, plus ou moins associée à la chimiothérapie [31,32]. La chronologie d'administration de la chimiothérapie (néoadjuvante, concomitante ou adjuvante) est un sujet de controverses [31,32].

a. **Chimiothérapie néo adjuvante :**

Dans notre série, tous les patients atteints de cancer y compris les métastatiques d'emblée ont reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, adréamycine et bléomycine puis une radiochimiothérapie. Cette stratégie était basée sur les résultats encourageants observés chez l'adulte avec une amélioration significative du taux de survie sans maladie avec la chimiothérapie néoadjuvante [33,34].

L'adjonction de la chimiothérapie néo-adjuvante intéresse les UCNT localement avancés (T3 T4 quel que soit N et/ou N+ quel que soit T).

De nombreuses études de phase II de chimiothérapie néo-adjuvante ont été effectuées et ont permis d'obtenir des taux de réponse complète avant la radiothérapie de 10 à 66 % et un taux de réponse globale de 75 à 98 % [35]. Ces résultats prometteurs ont permis la réalisation d'études de phase III randomisées pour définir clairement la valeur de l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie.

Une étude de phase III multicentrique (annexe 4) a été publiée en 1996 par l'INCSG (*International nasopharynx cancer study group*) [27] regroupant 339 patients atteints de cancer du cavum (86 % de type UCNT). Deux bras ont été comparés : un bras recevant la radiothérapie seule (70Gy) *versus* un bras recevant trois cycles de chimiothérapie néoadjuvante bléomycine-épirubicine-cisplatine (Bléomycine 10 mg/m² de j1 à j5, épirubicine 70 mg/m² à j1 et le cisplatine 100 mg/m² à j1) tous les 21 jours.

Cette étude était la première à démontrer un bénéfice lié à l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante à la radiothérapie avec une différence très significative dans la SSR à 3 ans (52 % *versus* 34 %, p < 0,01) mais sans impact sur la SG après un suivi médian de 64 mois. L'absence de bénéfice en SG pouvait s'expliquer par un taux élevé de décès toxiques dans le bras recevant la chimiothérapie *versus* radiothérapie seule (8 % *versus* 1 %).

Une deuxième étude a été réalisée par l'AOCOA (*Asian Oceanian clinical oncology association*) [37] regroupant 334 patients randomisés en deux bras: radiothérapie seule

versus 3 cycles de cisplatine-épirubicine suivis de radiothérapie; elle n'avait pas démontré de bénéfice de l'adjonction de la chimiothérapie (SSR à 3 ans : 48 % *versus* 42 %, $p = 0,45$). Cependant une sélection de 49 patients présentant des adénopathies de diamètre supérieur à 6 cm avait objectivé un bénéfice en faveur du bras combiné (SSR à 3 ans: 63 % *versus* 28 %, $p = 0,026$), mais sans bénéfice en SG (73 % *versus* 37 %, $p = 0,057$).

Le taux de réponse objective ganglionnaire était de 51,5% avec une réponse complète dans 11,8 % des cas, ce taux a varié de 10 à 86% dans les différentes séries de la littérature [28,37,29].

b. Radiochimiothérapie concomitante :

Après une revue de la banque Medline, 9 essais randomisés de phase III testant l'association chimiothérapie et radiothérapie ont été retrouvés (*tableau I*). La plupart de ces travaux n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie globale.

Seules deux études testant la radiochimiothérapie concomitante *versus* radiothérapie seule ont montré une différence significative de la survie globale à 5 ans en faveur du bras combiné (Annexe 4).

La première étude randomisée est celle de Al Saraf [38] regroupant 147 patients présentant des cancers du cavum stade III et IV, tous les types histologiques étaient représentés (types 1 et 2 de l'OMS, 45 % de type 3 ou UCNT). Les deux bras ont bénéficié d'une radiothérapie sur le cavum à raison de 70Gy en 7 semaines. Le bras expérimental consistait en l'administration de cisplatine (100 mg/m² tous les 21 jours) concomitant à la radiothérapie suivi par trois cycles adjuvants de cisplatine (100 mg/m²) et fluorouracil (1 g/m² de j1 à j5). La SSR à 5 ans (29 % *versus* 58 %, $p < 0,001$) et la SG à 5 ans (37 *versus* 67 %, $p = 0,005$) étaient significativement plus importantes en faveur du bras radiochimiothérapie concomitante. Il n'y a eu aucun décès toxique dans les deux bras, mais une incidence significativement plus élevée de leucopénies (leucopénies grade 3-4 = 29,5 % *versus* 14,1 %)

et vomissements dans le bras combiné; aboutissant à une compliance au traitement chez uniquement 63 % des patients.

Cependant certaines critiques ont été adressées à cette étude, notamment des taux de SSR et SG dans le bras recevant la radiothérapie seule nettement inférieurs à ceux des essais de chimiothérapie néo-adjuvante (INCSG, AOCOA), une hétérogénéité raciale des patients inclus avec uniquement 65 % de types histologiques 2 et 3 de l’OMS, qui représentent les sous-types majoritaires dans les zones d’endémie des cancers du cavum.

Une deuxième étude randomisée asiatique [39] avait regroupé 284 patients stade III et IV, tous originaires d’une zone d’endémie, dont 93 % étaient OMS de type 2 et 3, randomisés en deux bras. La radiothérapie a été administrée aux deux bras à raison de 70 Gy pendant 8 semaines sur la tumeur primitive et les aires ganglionnaires envahies, 50 Gy prophylactiques pour les aires ganglionnaires indemnes (fractionnement : 1,8 à 2 Gy par jour).

Le bras expérimental consistait en l’administration d’une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie faite de : cisplatine 20 mg/m²/jour associé au 5-fluorouracil 400 mg/m²/jour administrés en perfusion continue sur 96 heures à la première et la cinquième semaine de la radiothérapie.

Les résultats de cette étude démontraient clairement une supériorité de la radiochimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule que ce soit dans la SSR à 5 ans (53 % *versus* 71,6 %, p = 0,0012) ou la SG à 5ans (54,2 % *versus* 72,3 %, p = 0,0022). Concernant la toxicité aiguë : des taux de vomissements et de leucopénie (leucopénie grade III-IV = 4,3 %) étaient également significativement plus élevés dans le bras combiné, sans aucun décès toxique, des mucites grade III-IV et des réactions cutanées étaient plus retrouvées dans le bras combiné mais sans différence significative. La compliance au traitement a été obtenue chez 93,6 % des patients.

Les toxicités tardives de la radiothérapie sont essentiellement : la xérostomie, le trismus, l’otite, la sinusite chronique qui surviennent dans 5 à 25 % des cas; on observe rarement

une nécrose cérébrale. Les séquelles tardives de la radiochimiothérapie concomitante dans les deux études précitées n'ont pas été rapportées.

Aucun essai de chimiothérapie néo adjuvante n'avait jusqu'alors objectivé un bénéfice en terme de SG.

En se basant sur ces essais, le traitement actuellement recommandé pour les cancers du cavum localement avancés est la radiochimiothérapie concomitante [40].

Tous les patients de notre série ont reçu une chimioradiothérapie concomitante qui a été précédée d'une chimiothérapie néo adjuvante. 37 d'entre eux sont vivants en situation de rémission complète avec un recul moyen de 35 mois. En l'absence d'études randomisées, ce schéma thérapeutique a été tenté chez l'enfant avec des résultats encourageants [41,42]. Venkitaraman et al. ont utilisé une chimioradiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante chez 22 enfants et une radiothérapie exclusive chez 30 autres. La combinaison thérapeutique était associée à un meilleur taux de survie sans maladie à trois ans par rapport à la radiothérapie exclusive (82% contre 40%; $p=0,001$) [41]. Si la plupart des équipes considèrent que la chimioradiothérapie concomitante constitue le traitement standard des tumeurs évoluées, la question reste posée quant à l'intérêt d'une chimiothérapie première suivie de chimioradiothérapie concomitante et la place des nouvelles molécules, notamment les taxanes. Ces dernières ont déjà prouvé leur efficacité dans les autres tumeurs des voies aérodigestives supérieures [41]. Dans le cancer du cavum, elles sont en cours d'études dans plusieurs essais randomisés aussi bien pour les cancers du cavum de l'adulte et de l'enfant.

Dans notre série, tous les patients, ayant eu un traitement à visée curative, ont été irradiés à une dose de 70 Gy, ce qui peut expliquer le faible taux de récurrence locale (4,4 %). La dose optimale de la radiothérapie dans les cancers du cavum de l'enfant reste à préciser notamment après une chimiothérapie néoadjuvante. Les analyses des anciennes séries ont montré que les doses inférieures à 50 Gy étaient associées à des taux élevés de rechute locale [42]. Dans la plupart des séries récentes, les doses allaient de 50 à 70 Gy [28,29]. Dans une analyse rétrospective multicentrique à propos de 165 patients âgés de moins de 18

ans, l'irradiation à des doses supérieures ou égales à 66 Gy aboutissait à un meilleur taux de survie sans récurrence locorégionale à cinq ans (90% contre 73%; $p=0,01$) [43].

La modification du fractionnement de la radiothérapie a prouvé son intérêt dans les tumeurs de la sphère ORL [44]. Néanmoins, dans les tumeurs du cavum, deux essais randomisés de phase III [45,46] n'ont pas montré de différence en terme de survie globale ni de survie sans maladie entre la radiothérapie classique et la radiothérapie hyper fractionnée. La toxicité tardive du traitement était supérieure dans le bras hyper fractionné. Dans le cancer du cavum pédiatrique, il n'y a pas d'études randomisées testant la modification du fractionnement.

Les toxicités aiguës liées au traitement sont généralement passagères et sont dominées par les radiomucites et les radiodermites [28]. Les toxicités tardives étaient caractérisées par la prédominance du trismus (25%), de la xérostomie (25%), de l'hypoacousie (22%). Elle pose souvent un problème de prise en charge.

Les troubles endocriniens constituent les séquelles tardives les plus sévères. L'hypothyroïdie n'a pas été relevée chez nos patients. Daoud et al. ont retrouvé dans une étude prospective intéressant 47 patients atteints d'un cancer du cavum et 37 patientes atteintes d'un cancer du sein, un taux d'hypothyroïdie de 29% dont la moitié était infra clinique [47].

Aucun de nos patients n'a présenté un cancer secondaire. L'étude de M. Frikha et al. a montré la survenue cinq et dix ans après la fin de l'irradiation d'un carcinome basocellulaire du nez, d'un rhabdomyosarcome localement avancé du cavum. Les tumeurs secondaires peuvent être observées après un délai tardif pouvant atteindre 25 ans et sont dominées surtout par les sarcomes [48].

Les complications neurologiques de l'irradiation du cavum sont habituellement rares, elles ont été décrites dans l'étude de M. Friha et al, à type de nécrose du lobe temporal dans quatre cas et une nécrose du tronc cérébral dans un autre cas [49]. Ces complications sont souvent corrélées avec la dose et à l'hyperfractionnement de la radiothérapie et à l'âge jeune des patients [50,51].

Les techniques innovantes de radiothérapie, notamment la radiothérapie conformationnelle et l'irradiation avec modulation d'intensité (IMRT), semblent prometteuses et pourraient pallier aux problèmes de toxicité. Dans les cancers du cavum de l'adulte, l'IMRT a montré son intérêt dans la réduction significative de la xérostomie [48,52]. Chez l'enfant, l'IMRT a été validée dans le traitement de plusieurs localisations tumorales, notamment cérébrales et ORL [55]. Sa place dans les cancers du cavum pédiatriques reste à démontrer. Dans une petite série pédiatrique publiée en 2007, cinq patients atteints d'un carcinome du cavum ont reçu une IMRT [54]. Avec un recul moyen de 6,3 ans, tous les patients souffraient d'une toxicité tardive de grade supérieur ou égale à 3. Cette toxicité était dominée par l'hypothyroïdie, la xérostomie, l'hypoacousie et les problèmes dentaires. Cependant, il s'agit d'une étude de très faible effectif et l'intérêt de l'IMRT dans le cancer du cavum pédiatrique doit être évalué dans des études plus larges.

À fin de diminuer cette toxicité tardive, deux études pédiatriques récentes ont tenté la désescalade de dose de radiothérapie en cas de réponse objective à une chimiothérapie d'induction [30,37]. La désescalade de dose semblait être associée à une réduction de la toxicité tardive, mais les taux de rechute locorégionale étaient élevés, de l'ordre de 10% [30,37]. Dans notre série, nous avons gardé la même dose d'irradiation quelle que soit la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Cela peut expliquer l'excellent taux de contrôle local observé dans notre série, obtenu au prix d'une toxicité tardive assez importante.

D'autres auteurs ont essayé la curiethérapie pour diminuer l'irradiation des tissus sains et par conséquent les séquelles tardives. Cette technique trouve son indication dans les tumeurs confinées au cavum [32]. Les taux de contrôle local sont supérieurs à 90% à deux ans en cas de traitement de première intention [55]. Chez l'enfant, la curiethérapie est très peu utilisée. Elle constitue une bonne alternative pour les tumeurs de petit volume permettant une diminution des doses délivrées aux organes à risque, elle est utilisée essentiellement comme un complément à une irradiation externe [55].

En raison du profil biologique particulier du cancer du cavum juvénile, certains auteurs ont proposé une immunothérapie. Dans une étude prospective multicentrique incluant 59 patients d'âge inférieur ou égal à 25 ans, une immunothérapie adjuvante par l'interféron bêta a été administrée pendant une durée de dix mois après une chimiothérapie néoadjuvante et une radiothérapie. Avec un suivi moyen de 48 mois, la survie globale et la survie sans maladie étaient respectivement de 95 et 91% [56]. De même, l'association de la radiothérapie aux thérapies ciblées, notamment le cétuximab dans le traitement des cancers de la tête et du cou a prouvé son efficacité [57]; cette voie thérapeutique, qui semble être prometteuse, n'a pas été encore validée dans les cancers du cavum.

V. **Les facteurs pronostiques :**

Les facteurs pronostiques du cancer du nasopharynx ont été étudiés dans plusieurs séries surtout dans les pays d'endémie. Certains affectent le contrôle local ceux-ci ont été évalués dans des séries rétrospectives qui n'ont pas spécifiquement séparé le contrôle local du contrôle ganglionnaire et d'autres affectent la survie.

1- Les facteurs liés au malade :

- **L'âge**

L'influence de l'âge au diagnostic est controversée, avec un pronostic qui serait meilleur chez l'enfant après ajustement sur le stade bien que des résultats contraires ont été également rapportés. [58]

L'âge ne constituait pas un facteur déterminant le pronostic de nos malades ($p=0,16$, $p=0,95$ et $p=0,36$ en terme de survie globale, de survie sans rechute et de survie sans progression).

L'étude de Haldum et al sur une série de 357 patients a retrouvé une différence significative en terme de survie globale entre les patients dont l'âge est supérieur ou inférieur à 45 ans en faveur des plus jeunes. [59]

- **Le sexe**

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

Dans notre série le sexe féminin était de meilleur pronostic en terme survie globale (92%), sans rechute (93%) et sans progression (92%).

Haldum a retrouvé que les femmes avaient un meilleur pronostic que les hommes en terme de survie globale à 2 ans, à 5 ans et à 10 ans, et en terme de survie sans rechute à 2 ans et à 5 ans [59].

Mu-Tai Liu a également retrouvé une différence significative en terme de survie globale en faveur du sexe féminin [60].

2-Les facteurs liés à la maladie

De nombreuses classifications ont été utilisées en clinique [61]. Actuellement, il n'existe pas de consensus international. Ceci rend l'analyse de la littérature et les comparaisons entre les études difficiles.

La classification la plus utilisée en Asie du sud-est est celle de Ho, dont dérive le système de Changsha utilisé en Chine [62].

En Europe et en Amérique du Nord, la classification TNM de l'UICC, récemment modifiée, sert le plus souvent de référence [63].

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

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

La classification T:

Dans notre série la taille tumorale n'apparaissait pas comme un facteur pronostique avec absence de différence significative entre les stades T2b et T3 T4.

Haldum a montré dans une série de 357 cas dont 272 sont des NPC type 3 de l'OMS que la taille tumorale selon la classification TNM de l'UICC est un important facteur pronostic affectant significativement la survie globale à 3 ans et la survie sans maladie [59].

Ching Chih a montré que le T est un important facteur pronostic dans une série de 91 patients alors que pour les T avancés (T3, T4) dans une série de 76 malades il y a une différence en terme de survie sans maladie sans avoir une significativité sur le plan pronostic [64].

Cheng a aussi démontré que la taille tumorale initiale affectant significativement la survie dans une série de 129 patients [64].

- **Volume tumoral**

Le volume tumoral caractérisé par le stade a été le facteur pronostique le plus fréquemment décrit. Ce volume concerne la tumeur et l'envahissement ganglionnaire locorégionale, il est calculé à partir des images scannographiques des patients en contournant la tumeur, et puis en calculant la somme des différents diamètres.

Chua et al. ont montré dans une série de 219 patients atteints de CNP une différence statistiquement significative de taux de contrôle local à 5 ans et de survie sans maladie pour un volume tumorale supérieur à 60 CC. Il a montré également en analyse multivariée que le volume tumoral constitue un facteur indépendant de contrôle local [66].

Sau-Tung Chu et al. ont montré également dans une série de 100 patients qu'il y a une différence significative en terme de survie globale à 3 ans chez des patients ayant un volume tumoral supérieur ou inférieur à 15 CC en faveur des patients ayant un petit volume [67].

Lee et al ont montré que le volume tumoral est un facteur pronostic plus discriminatif que la classification T car la différence entre les stades T1, T2 et T3, T4 n'était pas significative en terme de survie globale [68].

Cheng a également trouvé dans une série de 129 patients qu'un volume tumoral inférieur à 20 CC ou excédant 60 CC est significatif en terme de survie globale. [65]

Le calcul du volume tumoral était impossible dans notre série, du fait de la non disponibilité d'un registre informatique des images scannographiques de nos malades.

- **L'atteinte ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique majeur qui influence la probabilité de survie et le contrôle locorégional. Il existe une forte corrélation entre la présence d'un envahissement ganglionnaire et la survenue de métastases à distance, en particulier chez les patients classés N3 [69].

Dans notre série les résultats montraient que les stades N2 et N3 avaient un impact sur la survie sans rechute (82,6 %, $p=0,84$) et la survie sans progression (78%, $p=0,71$)

Haldum a clairement démontré que l'envahissement ganglionnaire était un facteur pronostic majeur en terme de survie sans maladie et en terme de globale [59].

Egalement Chua et al ont montré dans une étude incluant 290 patients ou ils ont calculé le volume ganglionnaire que ce dernier était un facteur important affectant le contrôle à distance et la survie sans maladie [66].

Mu-Tai Liu a également démontré que le statut ganglionnaire était un important facteur pronostique de survie globale [60].

- **Le regroupement par stade de la classification TNM**

Les mêmes auteurs qui ont étudié le volume, l'atteinte parapharyngée et le statut ganglionnaire ont étudié le regroupement de ces différents facteurs en classification TNM, étudiant ainsi la combinaison de ces derniers et sa valeur prédictive sur le pronostic.

Chen Cheng et al. ont trouvé que le stade était un facteur pronostique important en terme de survie sans rechute et survie globale alors que Lee n'a pas trouvé de différence significative [70].

Dans notre série le stade était un facteur pronostique important mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre le stade III et IV.

3- Facteurs liés au traitement

- **Type du traitement :**

Le traitement des NPC localement est basé sur la radiothérapie et la chimiothérapie. La stratégie concomitante a montré sa supériorité par rapport à la radiothérapie seule (méta analyse de 8 essais randomisés) et constitue actuellement le nouveau standard [71].

Dans notre étude, tous les malades ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante suivie d'une radio chimiothérapie concomitante. Le type de traitement ne pouvait pas être étudié vu qu'on n'a pas de deux bras à comparer.

- **L'étalement de la radiothérapie**

Dans une revue de la littérature des résultats de différentes tumeurs oto-rhino-laryngologiques, Fowler et al. ont montré une diminution du taux de contrôle local en fonction de l'allongement de la durée de la radiothérapie ; ces taux étaient respectivement de 86% pour 1 semaine, 74% pour 2 semaines et 65% pour 3 semaines [72].

Pour Vikram et al. l'interruption du traitement de plus de 21 jours diminuait les chances de contrôle local pour les tumeurs localement évoluées [73].

L'allongement de la durée de traitement a été aussi étudié dans des séries rétrospectives qui ont utilisé la technique de « split course ».

Pour Luo et al. la technique elle-même et l'allongement de l'arrêt du traitement entre les deux séries d'irradiation contribuaient à diminuer les taux de contrôle local et ganglionnaire [74, 75].

Pour Wolden et al, il y avait une diminution du taux de contrôle local à cinq ans, des patients qui avaient un arrêt de traitement d'au moins deux jours, 64% contre 82% en l'absence d'arrêt ($p = 0,04$) [76].

Dans notre étude il n'y pas de différence significative en terme de survie globale ($p=0,29$), de survie sans rechute ($p=0,57$) et de survie sans progression ($p=0,86$).

4- Facteurs biologiques :

Le taux initial et les variations des titres d'anticorps circulant anti-EBV en cours de traitement ne sont généralement pas prédictifs de l'évolution à long terme. La valeur de la sérologie EBV dans le suivi des patients est également limitée, en particulier lorsque les taux d'anticorps restent élevés bien que le patient présente une longue rémission. Cependant, une fois la rémission clinique obtenue, une élévation de la sérologie est suggestive de rechute.

Vathaire et al ont ainsi étudié une série de patients en rémission un an après radiothérapie et montré que l'augmentation du taux des IgG et IgA était fortement associée à un risque élevé de rechute [77].

D'autres marqueurs viraux tels que les anticorps circulants anti-ZEBRA pourraient peut-être aussi prédire la rechute lorsqu'une augmentation se produit après une diminution post-thérapeutique initiale.

Parmi les autres marqueurs sérologiques, potentiellement pronostiques, le taux de récepteur soluble à l'IL2 serait un facteur pronostique et un facteur de réponse à la radiothérapie [78].

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

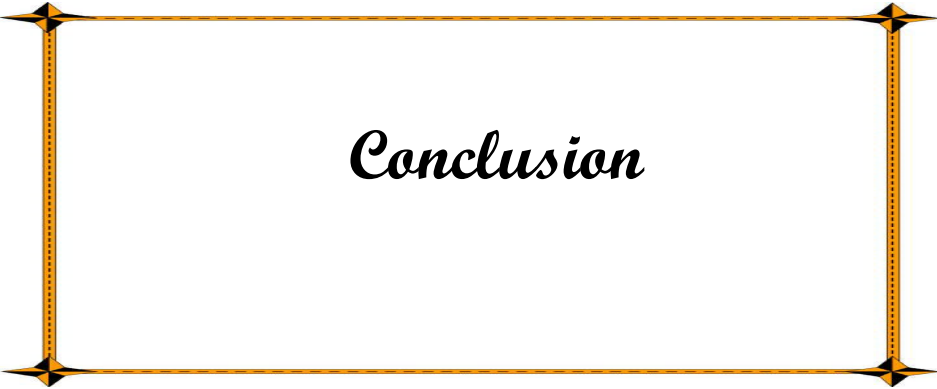
Selahattin Turen et al ont montré qu'un taux élevé de LDH est un important facteur pronostique de survie sans rechute et de survie globale [79].

Dans une étude tunisienne faite par Boussen et al, ce taux ne constituait pas un facteur pronostic déterminant la survie [80].

S.H. Cheng et al ont retrouvé en établissant un score pronostique des carcinomes nasopharyngés que ce taux est un facteur pronostique de contrôle local [81].

Ces facteurs biologiques n'ont pas été recherchés chez nos malades.

Au total la classification TNM reste le facteur pronostique du cancer nasopharyngé le plus important et le plus décrits dans les différentes séries faites dans les pays d'endémie.



Le carcinome indifférencié du cavum représente une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL sur le plan, clinique, histologique et thérapeutique.

Le cancer du cavum de l'enfant et l'adolescent est une tumeur relativement fréquente dans notre pays. Son traitement repose sur l'association chimiothérapie et radiothérapie, essentiellement dans les formes localement évoluées. Cependant, les rechutes métastatiques représentent un mode d'échec fréquent et précoce. Même si la dose d'irradiation optimale demeure un sujet de controverses, les doses élevées sont associées à d'excellents taux de contrôle local avec cependant une majoration des séquelles tardives qui risquent d'affecter la qualité de vie des jeunes patients.

Les techniques innovantes de radiothérapie, notamment la radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité, semblent prometteuses et pourraient pallier aux problèmes de toxicité tout en conservant un excellent taux de contrôle local. L'amélioration des résultats actuels devrait passer par la réduction des échecs à distance. Des modalités thérapeutiques innovantes devraient être expérimentées telles que les nouvelles molécules de chimiothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Notre travail constitue une étude rétrospective mettant en évidence les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, radiologiques, thérapeutiques, les facteurs pronostiques et le suivi chez l'enfant atteint du cancer du cavum traité à Rabat.

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



Résumés

Résumé

L'UCNT diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie, sa répartition géographique et sa relation avec le virus d'Epstein Barr.

Environ 30 à 92 % des carcinomes nasopharyngés sont localement avancés au diagnostic chez l'enfant [28,49].

Le Maroc à l'instar des autres pays nord africains se situe en zone d'endémie de l'UCNT avec une incidence considérée comme intermédiaire par l'OMS.

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et pronostiques sur une série de 67 cas colligés au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Rabat .

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 67 patients atteints d'un UCNT traités au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique et à l'Institut National d'Oncologie, de Rabat entre janvier 2001 et Décembre 2010.

Le bilan initial a comporté une preuve diagnostique sur une biopsie, une scanographie et/ou une IRM du cavum et du cou, une radiographie du thorax, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse. Il s'agissait de 51 garçons et 16 filles (soit un sex-ratio de 3,18), l'âge médian était de 12 ans.

La classification adoptée était la classification TNM avec des stades T3 dans 44,8% des cas .

Le traitement a consisté en une chimiothérapie à base de bléomycine, d'épirubicine et de cisplatine suivie d'une radiochimiothérapie . La dose délivrée était de 70 Gy sur le cavum et les ganglions initialement atteints et 50 Gy dans le reste des aires ganglionnaires cervicales .

Les taux de survie globale et de survie sans maladie à cinq ans étaient respectivement de 92 % et 85%. Les séquelles étaient dominées par l'hyposialie, le trismus, l'hypoacousie et les radiodermites.

Summary

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a distinct form of head and neck cancer that differs from other malignancies of the upper aerodigestive tract in pathology, epidemiology and its relationship with Epstein Barr virus.

Approximately 30 to 92 % of patients with NPC present with locally advanced tumours at diagnosis [28,49].

As the other North African countries, Morocco is an endemic country of this disease with intermediate incidence according to the OMS.

The aim of our study is to investigate the epidemiological, clinical, radiological, therapeutic particularities and to determine prognostic factors correlated with outcome and features of a series of 67 cases collected in the center of Hematology and Oncology in Rabat.

We retrospectively analyzed anatomoclinic , therapeutic and evolutive particularities of 67 young patients with nasopharyngeal carcinoma treated between 2001 and 2010, in the national institute of oncology and Center Pediatric Hematology and Oncology ,of Rabat.

Initial work-up included a diagnostic evidence with biopsy, tomodensitometry and/or MRI of nasopharynx and neck, chest X-ray, abdominal ultrasonography and bone scan. They were 51 males and 16 females (sex-ratio was 3,18), with a median age of 12 years. For the TNM classification 44,8 % of patients had (T3) .

Patients were treated with chemotherapy (epirubicin bleomycin and cisplatin) followed by concurrent chemo-radiation, containing cisplatin. The radiation was delivered to a total dose of 70 Gy to nasopharynx and involved cervical lymph nodes and 50 Gy to the remainder cervical areas. The overall survival and disease-free survival at five years were respectively 92% and 85 %.

Late complications were dominated by dry mouth, trismus ,hearing loss and radiodermatitis .

ملخص

يختلف سرطان البلعوم الأنفي اللامتفاضل عن باقي السرطانات البشرية للرأس والعنق، من الناحية النسيجية، الإبيديميولوجية، التوزيع الجغرافي وكذلك بصلته بفيروس "أبشتين بار". حوالي 30% إلى 92% من سرطانات البلعوم الأنفي وجدت متقدمة محليا عند التشخيص لدى الاطفال [49,28]. يعتبر المغرب على غرار باقي دول شمال إفريقيا منطقة وسيطة الوباء حسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية.

إن الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو رصد الميزات الوبائية، والسريرية، والاشعاعية، والعلاجية، وكذلك رصد العوامل التكهنية عند الاطفال المغاربة المصابين بداء سرطان البلعوم الأنفي اللامتفاضل. يتعلق الأمر بدراسة استعدادية حول 67 مريض مصاب بداء سرطان البلعوم الأنفي اللامتفاضل، والذين تلقوا العلاج بالمركز الوطني للأنكولوجيا و بمركز أمراض الدم والأورام بمستشفى الأطفال بالرباط ما بين يناير 2001 و دجنبر 2010.

شمل التقييم الأولي ما يلي: تنظيف الانف مع اخذ خزعة، الاشعة المقطعية أو التصوير بالرنين المغناطيسي للبلعوم الأنفي والرقبة، التصوير الشعاعي في الصدر، الموجات فوق الصوتية في البطن وفحص العظام. لقد تم رصد 51 طفل و 16 طفلة (معدل الذكور على الاناث هو 3,18). واما متوسط العمر فقد كان 12 سنة. في ما يخص تصنيف « TNM » فقد وجدنا أنه 44,8% من المرضى ينتمون إلى التصنيف الثالث (T3).

يتألف العلاج من جزئين: الشطر الاول يشتمل على العلاج الكيميائي المبني على بليوميدين، ابيروبيسين وسيسلاتين ثم يليه الشطر الثاني المتمثل في المعالجة بالاشعة المرتبطة بالعلاج الكيميائي. في ما يخص المعالجة بالاشعة فان جرعة 70 غراي قد تم اسنادها الى البلعوم و العقد المفاووية المصابة بالمرض، و جرعة 50 غراي الى العقد المفاووية الغير مصابة.

كانت معدلات البقاء على قيد الحياة عموما وبدون نكسات بعد سنة وخمس سنوات بالتتابع كالتالي 92%، و 85% . واما مخلفات العلاج بالاشعة فقد تميزت بهيمنة كل من: اجتفاف الفم، الضرز، فقدان السمع، التهاب الغشاء المخاطي



Annexes

Annexe 1 :



Répartition des cancers du nasopharynx dans le monde selon les niveaux d'incidence(d'après M .Corbex,Médecine et Sciences 2004 [22]).

Annexe 2 :

Classification UICC

Classification tumor-nodes-metastases(TNM) des carcinomes du nasopharynx.Union Internationale Contre le Cancer(UICC)2002

- T1 : tumeur limitée au nasopharynx
- T2 : extension tumorale aux tissus mous de l'oropharynx et/ou la fosse nasale
- T2a : sans extension parapharyngée
- T2b : avec extension parapharyngée
- T3 : envahissement des structures osseuses et /ou des sinus paranasaux.
- T4 : tumeur avec extension endocrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens et/ou de la fosse infratemporale et/ou de l'hypopharynx et /ou l'orbite ou de l'espace masticateur.

- N0 : Absence de ganglions cervicaux .
- N1: atteinte unilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques < 6 cm dans son plus grand diamètre, au dessus du creux sus-claviculaires.
- N2 : atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques, < 6 cm dans son plus grand diamètre, au dessus du creux sus-claviculaires.
- N3 : atteinte d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques
 - N3a > 6 cm

 - N3b dans le creux sus-claviculaire

- M0 : pas de métastase
- M1 : présence de métastases à distance

- Stade I = T1 N0 M0
- Stade II A = T2a N0 M0
- Stade II B = T1 N1 M0
 - T2a N1 M0
 - T2b N0,N1 M0
- Stade III = T1 N2 M0
 - T2a, T2b N2 M0
 - T3 N0, N1, N2 M0
- Stade IVA = T4 N0, N1, N2 M0
- Stade IVB = tous T, N3 M0
- Stade IVC = tous T, tous N, M1

Commentaires			
---------------------	--	--	--

Evaluation pré-radiothérapie :

- Clinique
- Scanner du Cavum :
 - Date :
 - Réduction du volume tumoral : RC RP Progression non réponse
 - Importante modérée négligeable augmentation NP

B - RADIOTHERAPIE

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

Volume tumoral irradié : Cavum aires gg cervicales

Dose totale : sur le Cavum : sur les aires gg cervicales :

Dose quotidienne :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité de la radiothérapie :

6 – SUIVI

Date					
Scanner					
Examen ORL					

Date des dernières nouvelles / /

Vivant en rémission complète **oui** **non**

Vivant en rémission partielle **oui** **non** **ou vivant en progression**

Rechute : **oui** **non**

Siège : **modalité du traitement :**

Décédé **Date du décès :** **cause :**

PDV

Séquelles :

Annexe 4 :

Essais randomisés de phase III comparant l'association radiothérapie et chimiothérapie à la radiothérapie seule dans les carcinomes nasopharyngés.

Auteur Année	Nombre de cas	Traitement	SSR (%)	SG (%)
Rossi 1988 [11]	116 113	RT RT séq + VCA x 2	56 à 4 ans 58	67 à 4 ans 59
Chan 1995 [12]	40 37	RT PFx2 + RTséq	72 à 2 ans 68 à 2 ans	81 à 2 ans 80
Cvitkovitc 1996 [6]	168 171	RT BECx3 + RTséq	32 à 3 ans 52	54 à 3 ans 60
Chua 1998 [7]	167 167	RT EPx3 + RTséq	42 à 3 ans 48	71 à 3 ans 78
Al-Sarraf 1998 [8]	69 78	RT CCRT + PFX3	29 à 5 ans 58	37 à 5 ans 67
Ma J 2001 [13]	228 228	RT PBFx3 + RT	49 à 5 ans	56 à 5 ans 63
Chi 2002 [14]	77 77	RT RTséq+ PFL x 9	49,5 à 5ans 54,5	60,5 à 5ans 54,5
Chan 2002 [15]	176 174	RT CCRT	69 à 2 ans 76	

Hareyama 2002 [16]	40 40	RT PFx2 + RTséq	43 à 5 ans 55	48 à 5 ans 60 à 5 ans
Jin-Ching 2003 [9]	143 141	R CCRT	53 à 5 ans 71,6 p = 0,0012	54,2 à 5 ans 72,3

RT = radiothérapie; Rtséq = radiothérapie-chimiothérapie séquentielle ; VCA = vincristine + cyclophosphamide + doxorubicine ; PF = cisplatine + 5-Fluorouracil; BEC = cisplatine + bléomycine + épirubicine ; EP = cisplatine + épirubicine ; CCRT = radiochimiothérapie concomitante ; PBF = cisplatine + 5-Fluorouracil + bléomycine ; PFL = cisplatine +5-Fluorouracil + leucovorine ; Significatif (p < 0,05).



Bibliographie

- [1] Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri P .Superiority of chemotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer : preliminary results of intergroup 0099(SWOG, RTOG, ECOG). Proc Am Soc Clin Oncol /1996 :15 ;882
- [2] International Nasopharynx Cancer Study Group(INCSG)Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy alone in stage IV (N2-N3 ,M0)undifferentiated nasopharyngeal carcinoma ; a positive effect on progression –free survival . VUMCAI Trial .Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 35 ;463-469
- [3] B. Fleury*, M.C. Biston, X. Montbarbon, P. PommierDépartement de radiothérapie, Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France
- [4] F Cohen, O Monnet, F Casalonga, A Jacquier, V Vidal, JM Bartoli et G Moulin]
- [5] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer:phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998;16:1310-7.
- [6] Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma:positive effect on overall and progression-free survival. J Clin Oncol 2003;21:631-7
- [7] Noël G, Dessard-Diana B, Vignot S, Mazon JJ. Treatment of nasopharyngeal cancer:literature review. Cancer Radiother 2002;6:59-84.
- [8] Chua DTT, Sham JST, Leung LHT, Au GKH. Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2005;77:290-4.
- [9] Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. IJROBP 2001;49:623-32.
- [10] Lu T-X, Mai W-Y, Teh BS, Zhao C, Han F, Huang Y, et al. Initial experience using intensity-modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. IJROBP 2004;58:682-7.
- [11] Law SCK, Lam W-K, Ng M-F, Au S-K, Mak W-T, Lau W-H. Reirradiation of

- nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy:an effective means of local salvage. *IJROBP* 2002;54:1095-113.
- [12] Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VY, O SK. Salvage brachytherapy for patients with locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *IJROBP* 2000;47:405-12.
- [13] Lee AW, Sze WM, Au JS, Lung SE, Chua DT, Zee BC et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area: The Hong Kong experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1107-16.
- [14] Jmal A, Boussen H, Gara S, Ghanem A, Abaza H, Gara S, et al. Le cancer du nasopharynx de l'enfant en Tunisie : étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique à propos de 48 cas. *Bull Cancer* 2005 ;92 ;977-81.
- [15] Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC 1997;143:814-5
- [16] Chan AT, Teo PM, Huang DP. Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Oncol* 2004;31:784-801.
- [17] Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:421 -9.
- [18] Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, El May A, et al. Rétrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institute Salah Azaiz from 1969 to 1988. *Proceedings ASCO* 1996;15:197 (American Society of Clinical Oncology).
- [19] Poirier S, Bouvier G, Malaveille C, Ohshima H, Shao YM, Hubert A, et al. Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after nitrosation. *Int J Cancer* 1989;44:1088-94.
- [20] Goldsmith DB, West TM, Morton R. **HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis.** *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:61-7.
- [21] Odile Casiraghi^{a*}, Marine Lefèvre^b a/ *Département de pathologie, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France.* b/ *Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France.* Accepté pour publication le 24 septembre 2009.

- [22] H.Boussen,N.Bouaouina ,A.Gamoudi ,N.Mokni ,F.Benna ,I.Boussen ,A.Ladgham .Cancers du nasopharynx
- [23] Hui EP, Poon TC, Teo PM, Mo F, Zee B, Leung SF, et al. A prospective study of pre-treatment cell kinetics and clinical outcome in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2003 ;69:53-62.
- [24] Leung SF, Chan AT, Zee B, Ma B, Chan LY, Johnson PJ, et al. Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein-Barr virus DNA is predictive of post-therapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. *Cancer*2003;98:288-91.
- [25] Chang CC ,Chen MK, Liu MT, Wu HK, Hwang KL. Effect of primary tumour volumes in early T-stage nasopharyngeal carcinoma *J Otolaryngol* 2003 ;32 :87-92.
- [26] Sobin LH, Wittekind CH. Pharynx. In: *TNM classification of malignant tumors. UICC publication*. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 27-35
- [27] CVITKOVIC E and the International Nasopharynx Cancer Study Group. Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (~ N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma :A positive effect on progression-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 :463–9.
- [28] Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, Ghorbel A, Jlidi R, Drira MM, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:2349–54.
- [29] Jmal A, Boussen H, Ghanem A, Abaza H, Gara S, Douik H, et al. Le carcinome nasopharyngé chez l'enfant tunisien, étude rétrospective épidémiologique, clinique et biologique: à propos de 48 cas. *Bull Cancer* 2005;92:977–81.

- [30] K. Houria*, L. Kheira, D.Y. Ahmed Fethi Radiothérapie oncologie, CHU d'Oran, Oran, Algérie.
- [31] B. Sahli, M.S. Bali, A. Meziane, T. Merikhi, A. Djemaa Service d'oncologie-radiothérapie, CHU Benbadis, Constantine, Algérie
- [32] M. Frikha^a, N. Toumi^{a*}, L. Ghorbel^b, H. Ben Salah^b, A. Khabir^c, H. Karray^d, R. Gargouri^e, T. Boudawara^c, A. Ghorbel^f, J. Daoud^b Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune : aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives.
- [33] M. Ayad*, S. Mesli, K. Rabahi, K. Boualga Centre anticancer, Blida, Algérie
- [34] A. El Omrani*, M. Khouchani, T. El Morjani, A. Mharech, A. Tahri CHU Mohammed-VI, Marrakech, Maroc
- [35] H. M'Rabti, Y. Sbiti, H. Errihani, La chimiothérapie dans les cancers du cavum .*Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2006; 123, 2, 59-64
- [36] CHUA DTT, SHAM JST, CHOY D, *et al.* Preliminary report of the Asian-Oceania Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1998; 83:2270–83.
- [37] Habrand J, Guillot Valls DG, Petras S, Le Deley M, Patte C. Carcinoma of the nasopharynx in children and adolescents treated with initial chemotherapy followed by adapted doses of radiotherapy. In: Proceedings of the 46th annual ASTRO meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004:S247.
- [38] Al Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, *et al.* Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310–7.
- [39] JIN-CHING LIN, JIAN-SHENG JAN, CHEN-YI HSU, *et al.* Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy versus Radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma :Positive effect on overall and progression-free survival. *J*

Clin Oncol 2003;21:631-7.

- [40] DANIEL TT, CHUA, JUN MA, *et al.* Long term survival after cisplatinbased induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma :a pooled datd analysis for two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005;23:1118-24.
- [41] Venkitaraman R, Ramanan SG, Sagar TG. Nasopharyngeal cancer of childhood and adolescence: a single institution experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:493–502.
- [42] Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Pfister DG, Wollner N. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:859–64.
- [43] Ozyar E, Selek U, Laskar S, Uzel O, Anacak Y, Ben-Arush M, *et al.* Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: A rare cancer network study. *Radiother Oncol* 2006;81:39–46.
- [44] Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, *et al.* A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7–16.
- [45] Daoud J, Toumi N, Siala W, Ghorbel A, Drira MM, Frikha M. Results of a prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2007;85:17–23.
- [46] Teo PM, Leung SF, Chan AT, Leung TW, Choi PH, Kwan WH, *et al.* Final report of a randomized trial on altered-fractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma prematurely terminated by significant increase in neurologic complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1311–22.
- [47] Daoud J, Siala W, Guerhazi F, Besbes M, Frikha M, Ghorbel M, *et al.* Hypothyroïdie après irradiation cervicale dans le traitement des cancers du nasopharynx et du sein: étude prospective à propos de 84 patients. *Cancer Radiother* 2005;9:140–7.
- [48] Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-

- modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: Update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57–62
- [49] M. Frikha^a, N. Toumi^{a,*}, L. Ghorbel^b, H. Ben Salah^b, A. Khabir^c, H. Karray^d, R. Gargouri^e, T. Boudawara^c, A. Ghorbel^f, J. Daoud^b Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune : aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives .
- [50] Siala W, Mnejja W, Khabir A, Ben Mahfoudh K, Boudawara T, Ghorbel A, et al. Toxicité neurologique tardive après traitement des carcinomes nasopharyngés. *Cancer Radiother* 2009;13:709–14.
- [51] Nasr Ben Ammar C, Chaari N, Kochbati L, Attia I, Ben Hamadi D, Chebbi A, et al. Radionécrose cérébrale chez les patients irradiés pour cancer du nasopharynx: à propos de neuf cas. *Cancer Radiother* 2007;11:234–40.
- [52] Fang FM, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Hsiung CY, Chien CY, et al. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques. *Cancer* 2007;109:313–21.
- [53] Leseur J, Carrie C, Le Prisé E, Bernier V, Beneyton V, Mahé MA, et al. Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pédiatriques. *Cancer Radiother* 2009;13:536–42.
- [54] Louis CU, Paulino AC, Gottschalk S, Bertuch AA, Chintagumpala M, Heslop HE, et al. A single institution experience with pediatric nasopharyngeal carcinoma: high incidence of toxicity associated with platinum-based chemotherapy plus IMRT. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:500–5.
- [55] Maalej M, Ben Ammar C, Kochbati L, Frikha H, Hentati D, Gargouri W, et al. Curiethérapie endocavitaire par brachythérapie dans le cancer du nasopharynx: technique de traitement et résultats. *Cancer Radiother* 2007;11: 117–21.
- [56] Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucskey P, Hundgen M, Stetter G, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005;104:1083–9.
- [57] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*

2006;354:567–8.

- [58] Dean Martin WM, Shah KJ. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:991-999
- [59] Haldun S., Erkal Nasopharyngeal carcinomas: analysis of patient, tumor and treatment characteristics determining outcome *Radiotherapy and Oncology* 61 (2001) 247–256
- [60] Mu-Tai Liu¹. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(10)501–508
- [61] Anonyme. TNM/UICC classification des tumeurs malignes, Cinquième édition. Eds Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch. : *Springer-Verlag Paris* ; 1998
- [62] Ho JH. Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: a review. *IARC Sci Publ* 1978; 20:99–113.
- [63] Huang SC, Lui LT, Lynn TC. Nasopharyngeal cancer : study III. A review of 1206 patients treated with combined modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; 1:1789–93.
- [64] Ching Chih Lee , Hsu-Chueh Ho b, Moon-Sing Lee. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: Significance for survival. *Auris Nasus Larynx* 35 (2008) 376–380
- [65] CC cheng, the effect of primary tumor volume in advanced T staged nasopharyngeal carcinoma; *head and neck* 2002
- [66] CHUA, F.R.C.R.,* JONATHAN S.T. DANIEL T. Volumetric analysis of tumor extent in nasopharyngeal carcinoma and correlation with treatment outcome *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol. 39, No. 3, pp. 71 I-719, 1997
- [67] Sau-Tung Chu Sau-Tung Chu¹, Pi-Hsiung Wu¹, Yu-Yi Hou¹; Primary Tumor Volume of Nasopharyngeal Carcinoma: Significance for Recurrence and Survival *journal of chinese medical association* 2008
- [68] Ching-Chih Lee ab; Sau-Tung Chu c; Hsu-Chueh Ho. Primary tumor volume calculation as a predictive factor of prognosis in nasopharyngeal carcinoma *Acta otolaryngologica* 2008

- [69] Liebowitz D. Nasopharyngeal carcinoma : The Epstein-Barr virus association. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 376-381-
- [70] Fang FM, Leung SW, , Chen HC, et al. Computed tomography findings of bony regeneration after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma with skull base destruction implications for local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 44 : 305-
- [71] Baujat B, Audry H, Bourhis J. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(1):47–56.
- [72] Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 23 : 457-67.
- [73] Vikram B, Mishra UB, Strong EW, Manolatos S. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx : I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1455-9.
- [74] Luo RX, Tang QX, Guo KP, Huang YW, Hu ZX. Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-an analysis of 1446 cases with squamous cell carcinoma grade 3. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 ; 30 : 1107-9.
- [75] Luo RX, Tang QX, Huang YW, Liao YP, Mou XD, Hu ZX. Comparison of continuous and split-course radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1989; 16: 307-10.
- [76] Wolden SL, Zelefsky MJ, Hunt MA, Rosenzweig KE, Chong LM, Kraus DH, et al. Failure of a 3D conformal boost to improve radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 1229-34
- [77] De Vathaire F, Sancho-Garnier H , Schwaab G, Ho JH et al. Prognostic value of EBV markers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma (NPC): a multicenter follow-up study. *Int J Cancer* 1988 ; 42 : 176-181
- [78] Lai KN, Ho S, Leung JC, Tsao SY. Soluble Interleukin-2 receptors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*1991; 67 : 2180-2185
- [79] Selahattin Turen ^a; Enis Ozyar ^b; Kadri Altundag ^c; Ibrahim Gullu . Serum Lactate Dehydrogenase Level is a Prognostic Factor in Patients with Locoregionally Advanced

Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. *Cancer investigation* 2007

- [80] Jmal A, Boussen H, Ghanem A, Abaza H, Gara S, Douik H, Serum lactate dehydrogenase and its isoenzymes in nasopharyngeal carcinoma in Tunisia] *Bull Cancer*. 2005 ;92(11):977-81
- [81] Al-Sarraf M, Leblanc M, Giri P .Superiority of chemotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer : preliminary results of intergroup 0099(SWOG, RTOG, ECOG). Proc Am Soc Clin Oncol /1996 :15 ;882
- [82] International Nasopharynx Cancer Study Group(INCSG) Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy alone in stage IV (N2-N3, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma ; a positive effect on progression-free survival . VUMCAI Trial .Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 35 ;463-469

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

سرطان البلعوم الانفي للا م تفاضل عند الاطفال :
خبرة مركز الدم و الاورام بمستشفى الاطفال بالرباط

اطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم:.....

من طرف

الانسة: كريمة المودن

المزادة في : 22 فبراير 1986 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الاساسية: سرطان البلعوم الانفي اللا متفاضل- الاطفال- المعالجة بالاشعة -العلاج الكيميائي-مخلفات
العلاج-التكهن.

تحت اشراف اللجنة المكونة من الاساتذة

رئيس

السيد : محمد خطاب

استاذ في طب الاطفال

مشرف

السيدة : امينة كيلى

استاذة مبرزة في طب الاطفال

السيد : الطيب كبداني

استاذ مبرز في المعالجة بالاشعة

السيدة: ليلى حسيين

اعضاء

استاذة مبرزة في طب الاطفال

السيدة:نادية الشراي

استاذة في التشريح الدقيق