CARCINOMES DU NASOPHARYNX

Monographie élaborée par :

La Société Tunisienne d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale (STORL)
La Société Tunisienne d'Oncologie Radiothérapie (STOR)
La Société Tunisienne d'Oncologie Médicale (STOM)

www.storl.net 2026

Comité de coordination

Bouthaina Hammami
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Malek Mnejja
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Mohamed Dhaha
Pr Ag. Service d'ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Nabil Toumi
Pr. Service de carcinologie médicale, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Nejla Fourati
Pr Ag. Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Année : 2026

Liste des auteurs et affiliations

Abir Meherzi
Pr Ag. Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Afef Khanfir
Pr. Service de Carcinologie médicale, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Alaeddine Hamed
AHU. Service de Carcinologie médicale, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

Alia Methnani
AHU. Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Alia Mousli
AHU. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Amine Larnaout
Pr Ag. Service de Psychiatrie D, Hôpital Razi, La Manouba

Amina Mokrani
Pr Ag. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Asma Ghorbel
AHU. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Chiraz Mbarek
Pr. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Chiraz Nasr
Pr. Service de Radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Cyrine Belfekih
Résidente. Service de Carcinologie médicale, Hôpital militaire de Tunis

Dorra Ben Sellem
Pr. Service de Médecine nucléaire, Institut Salah Azaiez, Tunis

Emna Rejeb
AHU. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Fethia Abidi
Pr Ag. Service de Radiologie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Hajeur Ben Mansour
Pr Ag. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Henda Raies
Pr. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Héla Karray-Hakim
Pr. Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Heyfa Belhadj-Miled
AHU. Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Houssem Eddine Kamel
AHU. Service ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Ilhem Charfeddine
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Imen Zoghlemi
AHU. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Ines Kharrat
Pr Ag. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Ines Lajnaf
AHU. Service de Carcinologie médicale, Hôpital militaire de Tunis

Isaad Nefzi
AHU. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Jamel Koubaa
Pr. Service ORL, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir

Khaoula Khelifi
AHU. Service de Carcinologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse

Khlifa Mighri
Pr. Service ORL, CHU Tahar Sfar, Mahdia

Khedija Ben Zid
AHU. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Laila Ben Fatma
Pr. Service de Carcinologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse

Lamia Feki-Berrajah
Pr. Laboratoire de Microbiologie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Lilia Ghorbal
Pr Ag. Service de radiothérapie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Lotfi Ben Salem
Maître Assistant. Physique médicale, Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez

Lotfi Kochbati
Pr. Service de radiothérapie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Mahdi Ferjaoui
Pr Ag. Service ORL, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir

Maha Driss
Pr. Service d'anatomie et cytologie pathologique B, Institut Salah Azaiez, Tunis

Majdi Trigui
AHU. Hôpital régional de Mahres, Sfax

Makram Tbini
Pr Ag. Service ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Mamia Ben Salah
Pr. Service ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Mariem Triki
Pr Ag. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Maissa Lajhouri
AHU. Service ORL, Hôpital La Rabta, Tunis

Mehdi Balti
Pr. Service de Carcinologie médicale, Hôpital militaire de Tunis

Mehdi Hasnaoui
Pr Ag. Service ORL, CHU Tahar Sfar, Mahdia

Mohamed Amin Châabouni
Pr Ag. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Mohamed Ben Khelifa
Pr. Service de Stomatologie, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir

Moncef Sellami
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Mouna Ayadi
Pr. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Mouna Belakhdher
Pr. Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Mouna Elleuch
Pr. Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, CHU Hedi Chaker, Sfax

Myriam Saadi
AHU. Service de Carcinologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Nabil Toumi
Pr. Service de Carcinologie médicale, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Nadia Romdhane
Pr. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Najeh Beltaief
Pr. Service ORL, Hôpital La Rabta, Tunis

Najet Mahjoub
Pr Ag. Service de Carcinologie médicale, Centre sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba

Najla Attia
AHU. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez

Nejla Fourati
Pr Ag. Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Nesrine Dhieb
AHU. Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, CHU Hedi Chaker, Sfax

Nesrine El Amri
Physicienne médicale. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Nessrine Chraiet
Pr. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Nessrine Mejri
Pr Ag. Service de Carcinologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Nouha Dammak
AHU. Service de Stomatologie, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir

Omar Nouri
AHU. Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Ons Ben Hamida
AHU. Service de Médecine nucléaire, Institut Salah Azaiez, Tunis

Ons Bettaieb
AHU. Service de radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Rania Fehri
Médecin de santé publique. Service de Carcinologie médicale, Centre sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba

Rania Kharrat
AHU. Hôpital régional de Mahres, Sfax

Rania Lansari
AHU. Service de Psychiatrie D, Hôpital Razi, La Manouba

Raouia Ben Amor
AHU. Service de radiothérapie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Rayen Cherif
Résident. Service de Carcinologie médicale, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès

Rihab Lahmar
AHU. Service ORL, Hôpital La Rabta, Tunis

Rim Abidi
Pr Ag. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Rim Braham
AHU. Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Rim Rjiba
Médecin de santé publique. Service de Carcinologie médicale, Centre sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba

Rim Trigui
AHU. Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Sabrine Tbessi
Pr Ag. Service de radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Safa Nefzaoui
Pr Ag. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Samia Ben Hssine
AHU. Service de radiothérapie carcinologique, Centre sectoriel de des maladies cancéreuses de Jendouba

Samia Zaraa
Pr Ag. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Samir Aloulou
Pr. Service de Carcinologie médicale, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès

Sarra Maatallah
AHU. Service de Carcinologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse

Sarra Sghaier
AHU. Service de radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Sirine Ayadi
Pr Ag. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Skander Kedous
Pr. Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Slim Charfi
Pr. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Sonia Zaied
Pr. Service de Carcinologie médicale, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

Wajdi Ayadi
Dr. Laboratoire de Biotechnologie Moléculaire des Eucaryotes, Centre de Biotechnologie de Sfax

Wassim Kermani
Pr. Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Wiem Khechine
AHU. Service de Carcinologie médicale, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

Yoldez Houcine
Pr Ag. Service d'anatomie et cytologie pathologique B, Institut Salah Azaiez, Tunis

Yosr Jenzri
AHU. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Yosra Berrazaga
Pr Ag. Service de Carcinologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Zohra Ghodhbeni
AHU. Service de Carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Comité de lecture

Abdelmonem Ghorbel
Ancien Pr. en ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Secteur privé, Sfax

Amin Khbou
Pr Ag. Hôpital régional, Sidi Bouzid

Azza Mediouni
Pr Ag. Service ORL, Hôpital La Rabta, Tunis

Chiraz Nasr
Pr. Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Firas Maalej
Pr Ag. Service ORL, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès

Ghada Kharrat
Pr Ag. Service ORL, Hôpital Tahar Maamouri, Nabeul

Ilhem Charfeddine
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Ines Hriga
Pr. Service ORL, Hôpital Habib Thameur, Tunis

Ines Lajnaf
AHU. Service de carcinologie médicale, Hôpital militaire, Tunis

Ines Riahi
Pr Ag. Service ORL, EPS Charles Nicolle, Tunis

Jamel Daoud
Ancien Pr. en radiothérapie, Secteur privé, Sfax

Khaled Harrathi
Pr. Service ORL, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir

Khaoula Khelifi
AHU. Service de carcinologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse

Khlifa Mighri
Pr. Service ORL, Hôpital Tahar Sfar, Mahdia

Lotfi Kochbati
Pr. Service de radiothérapie, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Mamia Ben Salah
Pr. Service ORL, EPS Charles Nicolle, Tunis

Moncef Sellami
Pr. Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Myriam Saadi
AHU. Service de carcinologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Nabil Driss
Ancien Pr. en ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Secteur privé, Mahdia

Nabil Toumi
Pr. Service de carcinologie médicale, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Najeh Beltaief
Pr. Service ORL, Hôpital La Rabta, Tunis

Najet Mahjoub
Pr Ag. Service de carcinologie médicale, Centre sectoriel des maladies cancéreuses, Jendouba

Naourez Kolsi
Pr. Service ORL, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir

Nessrine Chraiet
Pr. Service de carcinologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis

Sameh Tebra Mrad
Pr. Service de radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Samir Aloulou
Pr. Service de carcinologie médicale, CHU Mohamed Ben Sassi, Gabès

Sawsen Dhambri
Pr Ag. Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Skander Kedous
Pr. Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Slim Touati
Ancien Pr. en ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Secteur privé, Tunis

Wassim Kermani
Pr. Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Wicem Siala
Pr. Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Wiem Khechine
AHU. Service de carcinologie médicale, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I : Anatomie clinique du nasopharynx 1
1. Anatomie topographique du nasopharynx 2
1.1 Les parois du nasopharynx : 2
1.2 Rapports Anatomiques : 3
2. Le Drainage lymphatique : 4
Chapitre II : Modalités d'extension 9
1. Extension loco-régionale : 9
1.1. Extension antérieure : 9
1.2. Extension latérale : 10
1.3. Extension supérieure : 10
1.4. Extension postérieure : 11
1.5. Extension inférieure : 11
2. Extension ganglionnaire 12
2.1. Principaux relais de drainage lymphatique du carcinome nasopharyngé : 12
2.2. Epidémiologie de l'extension ganglionnaire dans le carcinome du nasopharynx . 14
2.3. Facteurs influençant l'extension ganglionnaire 16
3. Extension métastatique à distance : 18
3.1. Voies et mécanismes de dissémination 18
3.2. Epidémiologie et Principales localisations métastatiques 19
Chapitre III : Épidémiologie et facteurs de risque 30
1. Epidémiologie descriptive : 30
2. Facteurs de risque : 35
2.1- Le Virus Epstein Barr (Voir chapitre suivant) 35
2.2- Facteurs environnementaux : 35
2.3- Facteurs génétiques : 37
Le Virus Epstein Barr 42
La carcinogenèse dans le carcinome du nasopharynx 46
1. Mécanismes d'infection des cellules épithéliales nasopharyngées par l'EBV 46
2. Altérations génétiques induites par l'infection à EBV 48
3. Échappement immunitaire viral 50
4. Suppression de la présentation antigénique 50
5. Modulation des cytokines antivirales 50
6. Rôle des lymphocytes T régulateurs et autres cellules immunitaires 51
7. Récepteurs inhibiteurs et épuisement des lymphocytes T 51
8. 8. Altérations génomiques et épigénétiques dans le CNP 52
9. Particularités de la carcinogenèse du cancer du nasopharynx en Afrique du Nord 55
Chapitre IV : Anatomopathologie 61
1. Cytologie 62
2. Macroscopie : 62

3. Histologie– classification OMS : 62
4. Immunohistochimie :..... 64
Chapitre V : Diagnostic positif 66
Etude clinique..... 67
1. Etude clinique..... 67
1.1. Circonstances de découverte et signes fonctionnels du carcinome du nasopharynx en Tunisie 67
1.2. Syndrome ganglionnaire 67
1.3. Syndrome otologique 68
1.4. Syndrome rhinologique..... 69
1.5. Signes neurologiques 69
1.6. Signes généraux et syndromes paranéoplasiques 69
1.7. Découverte sur métastases d'emblée 70
2. Examen physique dans les cancers du nasopharynx (CNP)..... 71
2.1. Examen rhinologique : 71
2.2. Examen cervical : 72
2.3. Examen de l'oropharynx : 73
2.4. Examen otoscopique : 73
2.5. Examen des paires crâniennes : 74
3. Evaluation de la douleur :..... 75
4. Examen général 75
Prélèvements à visée diagnostique..... 78
1. Techniques de prélèvement pour le diagnostic du carcinome nasopharyngé 78
1.1. Biopsie endoscopique dirigée..... 78
1.2. Dépistage sérologique et détection de l'ADN du virus EBV 79
1.3. Méthylation de l'ADN plasmatique acellulaire du virus EBV 80
1.4. Cytologie exfoliative et prélèvements nasopharyngés (brossage/frottis)..... 81
1.5. Biopsie endoscopique transnasale par aspiration à l'aiguille fine (BAAF)..... 82
2. Rôle de l'imagerie pré-traitement du carcinome nasopharyngé 83
3. Place des prélèvements ganglionnaires dans le diagnostic du carcinome nasopharyngé 84
3.1. Cytologie ganglionnaire par ponction-aspiration à l'aiguille fine (PAAF) 84
3.2. Biopsie ganglionnaire à l'aiguille semi-automatique (Tru-Cut / core-needle biopsy) 85
3.3. Biopsie ganglionnaire chirurgicale..... 86
3.4. Apport de la recherche de l'EBV sur les prélèvements ganglionnaires..... 87
4. Résumé et perspectives 88
Chapitre VI : Bilan d'extension 91
Imagerie morphologique..... 93
1. Imagerie par résonance magnétique..... 93

1.1. Diagnostic positif 93
1.2. Protocole IRM 93
1.3. Diagnostic différentiel 94
1.4. Bilan d'extension en IRM 95
1.5. Bilan de Surveillance 102
2. Tomodensitométrie 104
3. L'échographie 104
Imagerie fonctionnelle et métabolique 107
1. TEP/TDM au ^{18}FDG 107
1.1. 18FDG-TEP/TDM dans la classification TNM 107
1.2. Modification de la prise en charge par la 18FDG-TEP/TDM 108
1.3. Planification de la radiothérapie par la 18FDG-TEP/TDM 109
1.4. Valeur pronostique du 18FDG 109
2. Scintigraphie osseuse 109
3. TEP/TDM au 18FNa 110
Recommandations du bilan d'extension 115
1. Bilan d'extension loco-régionale 115
1.1. Examen des paires crâniennes 115
1.2. Examen des aires ganglionnaires cervicales 115
1.3. Naso-fibroscopie 115
1.4. IRM du cavum 115
2. Bilan d'extension à distance 116
2.1. TEP scan au 18 FDG 116
2.2. TDM thoraco-abdominale 116
2.3. Scintigraphie osseuse 116
Chapitre VII : Classification TNM 119
Chapitre VIII :Bilan Préthérapeutique 128
La sérologie EBV 129
Bilan nutritionnel 132
1. Définition et épidémiologie : 132
2. Facteurs prédictifs de la dénutrition et outils de dépistage 133
3. Critères diagnostiques de la dénutrition 135
4. Évaluation nutritionnelle au cours du cancer nasopharyngé 136
5. Prise en charge nutritionnelle 137
5.1. Prise en charge nutritionnelle pré et per thérapeutique 137
5.2. Prise en charge nutritionnelle post thérapeutique 141
6. Surveillance et critères d'efficacité 141
Bilan stomatologique et soins bucco-dentaires 143
1. Conséquences de la radiothérapie cervico-faciale sur la sphère bucco-dentaire 143

1.1. Effets aigus 143
1.1. Effets chroniques 145
2. Le bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie 151
3. Soins bucco-dentaires et radiothérapie 152
3.1. Soins bucco-dentaires avant la radiothérapie 152
3.2. Soins bucco-dentaires pendant la radiothérapie 156
3.3. Soins bucco-dentaires après la radiothérapie 158
Bilan audiologique 169
Chapitre IX : Prise en charge des carcinomes du nasopharynx non métastatiques de l'adulte 172
Radiothérapie externe des carcinomes nasopharyngés 171
1. Technique d'irradiation : 171
2. Acquisition des données anatomiques : 173
2.2. Position générale du patient 173
2.3. Système de contention 174
2.4. Scanner dosimétrique 174
2.5. Imagerie multimodale et recalage 175
2.6. Spécificités après chimiothérapie d'induction 176
3. Prescription de dose et fractionnement : 176
4. Délinéation des volumes d'intérêt : 178
4.1. Définition des volumes cibles 178
4.2. Les organes à risque : 183
5. La radiothérapie adaptative : 185
Contrôle qualité en radiothérapie externe 193
1. Contrôle qualité nécessaire pour VMAT (SFPM n°26) 193
1.1. Contrôle du faisceau primaire 193
1.2. Contrôle du Multileaf Collimator (MLC) 193
1.3. Contrôle du système de planification 193
1.4. Contrôle du système de délivrance 194
1.5. Contrôle du système d'imagerie (IGRT) 194
2. Contrôle de positionnement 194
2.1. Dispositifs d'immobilisation 194
2.2. Contrôle qualité : 194
2.3. Protocoles d'imagerie de positionnement 194
2.4. Analyse des erreurs de positionnement 195
3. Surveillance au cours du traitement 195
3.1. Indications de l'adaptation 195
3.2. Processus d'adaptation 195
3.3. Surveillance multidisciplinaire 196

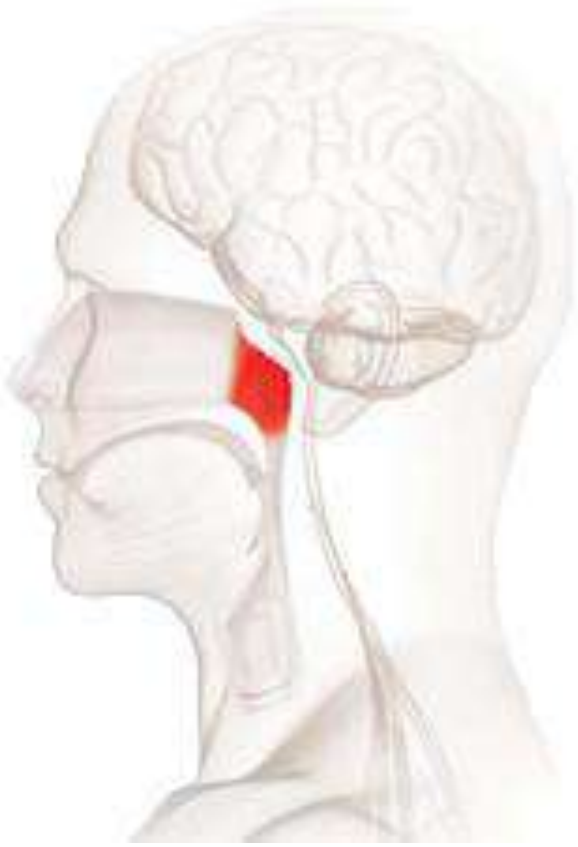
4. Contrôle qualité en radiothérapie adaptative du cavum 196
4.1. Cadre réglementaire 196
4.2. Contrôle qualité des plans adaptatifs 196
Traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés non métastatiques 198
1. Chimiothérapie 199
1.1. Radiochimiothérapie concomitante 199
1.2. Chimiothérapie d'induction 200
1.3. Chimiothérapie adjuvante 202
2. Thérapie ciblée 204
3. Immunothérapie 204
Effets indésirabales aigus et tardifs de la radiothérapie 208
1. Les principaux effets indésirables aiguës : selon l'échelle soma lent 208
2. Stratégies de Prévention et de Gestion 209
2.1. Techniques de Radiothérapie Modernes 209
2.2. Hygiène Bucco-dentaire Rigoureuse 209
2.3. Gestion de la Sécheresse Buccale (Xérostomie) 209
2.4. Soins de la Peau : 209
2.5. Nutrition et Gestion de la Douleur Manger sainement : 209
2.6. Suivi Médical : 210
Effets indésirables aigus des traitements systémiques 211
1. Classification des toxicités 211
2. Effets indésirables importants par molécule/schéma 211
2-1 Cisplatine : 211
2-2 Gemcitabine 212
2-3 Fluorouracile (5-FU) / Capécitabine 212
2-4 Taxanes (docetaxel/paclitaxel) (dans le protocole TPF) 213
2-5 Immunothérapie anti-PD-1 / anti-PD-L1 (Pembrolizumab, Nivolumab) 213
3. Surveillance recommandée 214
4. Gestion des toxicités fréquentes 214
5. Populations spéciales et précautions 215
Effets indésirables cochléo-vestibulaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le cancer du nasopharynx.....218
1. Introduction 218
2. Physiopathologie 218
3. Atteintes cochléaires 219
4. Atteintes vestibulaires 219
5. Prévention et prise en charge 219
5.1. Prévention des effets indésirables de la radiothérapie 219
5.2. Prévention des effets indésirables de la chimiothérapie 220

Stratégie thérapeutique loco-régionale cancer du nasopharynx 225
1. Stades Localisés (Stades IA et IB) 225
2. Stades Localement Avancés 227
Les indications et les algorithmes de prise en charge des carcinomes nasopharyngés non métastatiques 236
1. Stades précoces (I – II) 236
2. Stades localement avancés (III – IVA) 236
Place de la curiethérapie dans les cancers du nasopharynx 239
1. La curiethérapie des CNPs dans le monde : 239
2. Traitement des tumeurs primitives : 240
3. Traitement des rechutes locales des CNPs : 242
4. Modalités de la curiethérapie des CNPs : 244
Place de la chirurgie dans les carcinomes nasopharyngés 251
1. Traitement chirurgical des récidives locales du carcinome du nasopharynx 251
2. Traitement chirurgical des récidives ganglionnaires 258
3. Récidives rétropharyngées et innovations techniques 259
4. Indications de la chirurgie 259
   4.1. Récidive ou poursuite locale après radiothérapie 260
   4.2. Récidive ou poursuite ganglionnaire 260
Prise en charge de l'otite séro-muqueuse 263
1. Moyens thérapeutiques 263
   1.1. Traitement médical : 263
   1.2. Traitement physiothérapeutique: 264
   1.3. Paracentèse et Aérateur transtympanique : 264
   1.4. Réhabilitation auditive : 266
2. Indications thérapeutiques : 267
Surveillance post-thérapeutique 270
1. Les Objectifs de la Surveillance 270
2. Les Modalités de la Surveillance 271
3. Le Rythme de la Surveillance 272
Facteurs pronostiques du carcinome indifférencié du nasopharynx non métastatique 274
1. Facteurs Pronostiques Liés au Patient 274
2. Facteurs Pronostiques Liés à la Tumeur 275
3. Facteurs Pronostiques Biologiques et Moléculaires 275
4. Facteurs Pronostiques Liés au Traitement 276
Chapitre X : Soins de support 278
Prise en charge de la douleur : Une approche multimodale 278
1. Etiologies de la douleur des cancers des vads 279
2. Evaluation de la douleur des vads 279

3. Les cancers des vads au diagnostic 281
4. Douleurs perioperatoires des cancers des vads 282
5. Douleurs liees a la radiotherapie 284
5.1. Facteurs de risque lies au patient 284
5.2. Facteurs de risque lies aux traitements 285
6. Recommendations pour la prise en charge de la douleur aigue 285
6.1. La radiomucite 286
6.2. Douleurs au site de la chirurgie 286
6.3. Douleurs de l'epaule apres chirurgie radicale du cou 287
6.4. Douleurs neuropathiques induites par la radiotherapie et la chimiotherapie 287
6.5. Trismus 287
7. Support psychologique et soins palliatifs 288
Prise en charge psychologique dans le cancer du nasopharynx 295
Chapitre XI : Carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique 305
1. Présentation clinique et histoire naturelle 305
1.1 Sites métastatiques 305
1.2 Métastases synchrones et métachrones 306
2. Facteurs pronostiques dans le carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique 306
2.1 Facteurs cliniques et anatomiques 306
2.2 Facteurs biologiques et tumoraux 307
2.3 ADN EBV plasmatique 307
2.4 Facteurs moléculaires 308
2.5 Implications pronostiques et thérapeutiques 308
3. Prise en charge thérapeutique 308
3.1 Chimiothérapie historique : Cisplatine + 5-Fluorouracile (PF) 308
3.2 Étude pivot GEM20110714 : Gemcitabine–Cisplatine (GP) versus PF 309
3.3 Du standard de la chimiothérapie à l'ère de l'immunothérapie 309
3.4 Étude CAPTAIN-1st : Camrelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 310
3.5 Étude JUPITER-02 : Toripalimab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 311
3.6 Étude RATIONALE-309 : Tislelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 312
3.7 Immunothérapie en monothérapie dans l'UCNT métastatique 313
4. Thérapies ciblées dans l'UCNT récidivant ou métastatique 315
4.1 Place et données cliniques des thérapies ciblées 315
4.1 Ciblage de l'EGFR 315
4.2 Ciblage de l'angiogenèse (VEGF/VEGFR) 316
4.3 Autres cibles moléculaires 316
4.4 Synthèse et positionnement actuel 316
5. Recommandations actuelles (ESMO / NCCN) – UCNT récidivant ou métastatique . 317

5.1 Première ligne (maladie récidivante non curable ou métastatique) 317
5.2 Deuxième ligne et au-delà (après progression sous platine) 318
6. Place du traitement locorégional 319
Chapitre XII : Carcinomes du nasopharynx de l'enfant..... 338
1. Epidémiologie : 323
2. Etiopathogénie : 324
3. Anatomopathologie : 324
4. Histoire naturelle : 325
5. Traitement : 326
5-1 Formes non métastatiques 326
5-2 Formes métastatiques 328
Chapitre XIII : Prise en charge du cancer du nasopharynx récurrent 323
1. Définitions : 335
2. Diagnostic positif : 335
3. Modalités thérapeutiques : 338
3.1. Le traitement chirurgical : 338
3.2. La radiothérapie externe : 340
3.3. La curiethérapie : 344
3.4. Le traitement systémique : 345
3.5. Algorithme thérapeutique : 348
Chapitre XIV : Dépistage des carcinomes du nasopharynx..... 350
1. Population éligible au dépistage du carcinome du nasopharynx 357
1.1. Justification méthodologique : 357
2. Moyens et stratégies de dépistage 361
2.1. Approches sérologiques classiques 361
2.2. Évolution des panels sérologiques 362
2.3. Aspects géographiques et adaptation régionale 363
2.4. Dépistage par ADN plasmatique du virus Epstein–Barr 363
2.5. Nouveaux biomarqueurs moléculaires 364
2.6. Méthylation de l'ADN 364
2.7. MicroARN circulants 364
2.8. Signatures multi-omiques et immunologiques 365
2.9. Imagerie et endoscopie 365
2.10. Endoscopie nasopharyngée 365
2.11. Imagerie par résonance magnétique 365
2.12. Méthodes non invasives et innovantes 366
3. Résultats et performances globales 367
3.1. Efficacité diagnostique 367

3.2. Valeur prédictive et dépendance à l'endémicité 368
3.3. Rentabilité et faisabilité 368
3.4. Données tunisiennes, perspectives et intérêt d'un programme pilote national 369
Chapitre XV : Innovations et perspectives 374
Innovations et perspectives : place de l'intelligence artificielle 375
1. Dépistage et Diagnostic :..... 374
2. Bilan d'extension et traitement : 374
3. Suivi : 374
Innovation et perspectives en radiothérapie 377
1. Technique : Protonthérapie 377
2. La planification de la radiothérapie..... 377
3. Délinéation du volume cible : Dose painting 378
Perspectives dans les traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés 381
1. Traitements systémiques conventionnels 381
2. Immunothérapie : une révolution thérapeutique 382
3. Biologie moléculaire et rôle central de l'EBV 383
4. Biomarqueurs et médecine de précision..... 384
5. Nouvelles perspectives thérapeutiques..... 384
6. Thérapies ciblées et approches combinées..... 385
7. Enjeux et perspectives dans les pays à revenu intermédiaire..... 386



Chapitre I

Anatomie clinique du nasopharynx

Anatomie clinique du nasopharynx

Mehdi Hasnaoui, Khlifa Mighri

Service ORL, CHU Tahar Sfar Mahdia

Sommaire

Chapitre I : Anatomie clinique du nasopharynx 1

1. Anatomie topographique du nasopharynx [1-8] : 2

1.1 Les parois du nasopharynx : 2

1.1.1 Paroi antérieure : 2

1.1.2. Paroi inférieure : 2

1.1.3 Paroi supérieure : 2

1.1.4 Paroi postérieure : 2

1.1.5 Parois latérales : 3

1.2 Rapports Anatomiques : 3

1.2.1 Antérieurs : 3

1.2.2 Inférieurs : 3

1.2.3 Latéraux : 3

1.2.4 Postéro-supérieurs : 4

2. Le Drainage lymphatique : 4

Références : 7

1.Anatomie topographique du nasopharynx [1-8] :

Le cavum, appelé aussi nasopharynx ou rhinopharynx ou épipharynx, constitue la partie supérieure du pharynx. Il est situé en arrière des fosses nasales, en avant des deux premières vertèbres cervicales, au-dessous de la base du crâne et au-dessus de l'oropharynx. Le cavum est un carrefour entre les structures crânio-encéphaliques et les espaces profonds cervico-faciaux.

Il a une forme cuboïde, on lui décrit six parois : une antérieure, une postérieure, une supérieure, une inférieure et deux latérales (Figures 1, 2, 3 et 4).

1.1 Les parois du nasopharynx :

1.1.1 Paroi antérieure :

Cette paroi est virtuelle. Le cavum communique en avant avec les fosses nasales par les choanes.

1.1.2. Paroi inférieure :

Elle est formée par la face supérieure du voile du palais qui est oblique en bas et en arrière. Derrière le voile du palais, la limite entre le cavum et l'oropharynx est virtuelle. Elle est constituée par une ligne horizontale passant par le palais dur.

1.1.3 Paroi supérieure :

Cette paroi est osseuse. Elle est inclinée en bas et en arrière. Elle est constituée par la face inférieure du corps du sphénoïde sur lequel repose le sinus sphénoïdal et plus en arrière par le clivus. Le dernier correspond à la soudure de la lame quadrilatère de l'os sphénoïde et de la lame basilaire de l'os occipital.

1.1.4 Paroi postérieure :

Cette paroi est constituée en haut par la partie basilaire de l'os occipital et en bas par la membrane atlando-occipitale. Cette membrane s'étale entre la partie basilaire de l'os occipital et l'arc antérieur de la première vertèbre cervicale appelée Atlas. La membrane atlando-occipitale ainsi que l'atlas sont recouverts en avant par les muscles pré-vertébraux.

L'espace rétro-pharyngé est un fin espace graisseux situé entre la muqueuse nasopharyngée et les muscles pré-vertébraux.

1.1.5 Parois latérales :

Ces deux parois sont essentiellement musculo-aponévrotiques sauf en avant où la muqueuse est appliquée sur le processus ptérygoïde.

Le fascia pharyngo-basilaire est une aponévrose séparant les parois latérales des espaces parapharyngés (préstylien et rétrostylien) et la fosse infratemporale. Elle constitue une barrière résistante à l'extension tumorale latérale.

Les parois latérales comportent chacune :

- ❖ Orifice tubaire ou ostium pharyngien de la trompe auditive situé au centre.
- ❖ Torus tubaire : c'est un repli musculo-muqueux saillant situé en arrière et au-dessus de l'orifice tubaire
- ❖ Fossette de Rosenmüller ou récessus pharyngien : cette fossette est une dépression située entre le torus tubaire et la paroi postérieure du cavum. Elle est allongée de haut en bas et sa profondeur est variable d'un individu à l'autre. Elle est peu accentuée chez l'enfant alors qu'elle peut être profonde chez l'adulte. La fossette de Rosenmüller est le siège le plus fréquent des cancers du cavum.
- ❖ Fossette sus-tubaire ou récessus sus-pharyngien : cette fossette est peu profonde, elle est située au-dessus du torus tubaire. Elle fait prolonger en haut la fossette de Rosenmüller.

1.2 Rapports Anatomiques :

Le cavum présente les rapports anatomiques suivants (Figures 1, 2, 3, 4) :

1.2.1 Antérieurs :

- Médialement : le cavum répond aux fosses nasales à travers les choanes et à l'ethmoïde.
- Latéralement : le cavum répond en bas aux sinus maxillaires et en haut aux apex orbitaires.

1.2.2 Inférieurs :

Le cavum communique avec l'oropharynx et les loges amygdaliennes

1.2.3 Latéraux :

Au-dessus de l'orifice tubaire : le cavum répond à la trompe auditive.

Au-dessous de l'orifice tubaire : le cavum est en rapport avec :

- ❖ Les espaces parapharyngés (préstylien et rétrostylien appelé carotidien) où passe l'artère carotide interne, la veine jugulaire interne, les nerfs mixtes et le sympathique cervical.
- ❖ La fosse infratemporale située en dehors de l'espace parapharyngé. Elle contient essentiellement les muscles ptérygoïdiens médial et latéral. Ces deux muscles sont masticateurs. Ils s'insèrent sur les processus ptérygoïdes et la mandibule.
- ❖ Espace parotidien situé en dehors de l'espace parapharyngé et en arrière de la fosse infratemporale.

1.2.4 Postéro-supérieurs :

Les rapports supérieurs sont représentés par la base de crâne.

Le cavum répond :

- ❖ Médialement et en avant, au corps du sphénoïde et sinus sphénoïdal
- ❖ Latéralement et en avant, à la fosse cérébrale moyenne par principalement le sinus caverneux
- ❖ En arrière et latéralement, à l'apex des rochers
- ❖ En arrière et médialement, à la fosse cérébrale postérieure par l'intermédiaire du clivus

2. Le Drainage lymphatique [1-8] :

Le cavum présente un réseau lymphatique particulièrement riche au niveau des parois latérales et supérieures à l'origine d'une extension ganglionnaire fréquente et précoce en cas de cancer.

Le drainage lymphatique peut se faire à tous les secteurs du cou mais on distingue trois relais principaux :

1/ Le premier est situé dans les ganglions rétro-pharyngés.

2/ La deuxième voie de drainage se fait vers le secteur retro-spinal (IIb) et les ganglions du triangle postérieur haut (Va) avec en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde.

3/ Le troisième relais est situé au niveau des ganglions sous-digastriques.

Le drainage lymphatique est souvent bilatéral. Un saut de relais est possible.

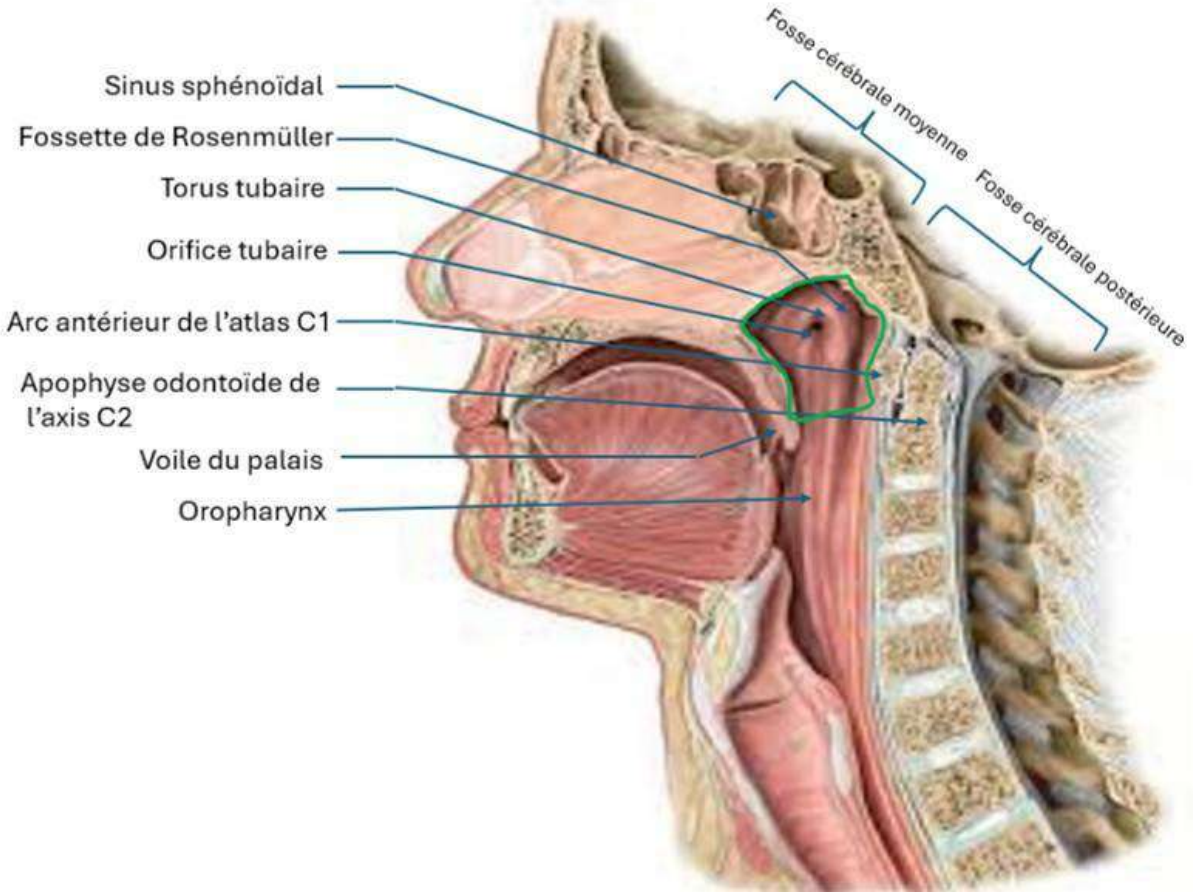


Figure 1 : Coupe anatomique sagittale passant par le cavum montrant les reliefs et rapports du cavum (entouré en vert)

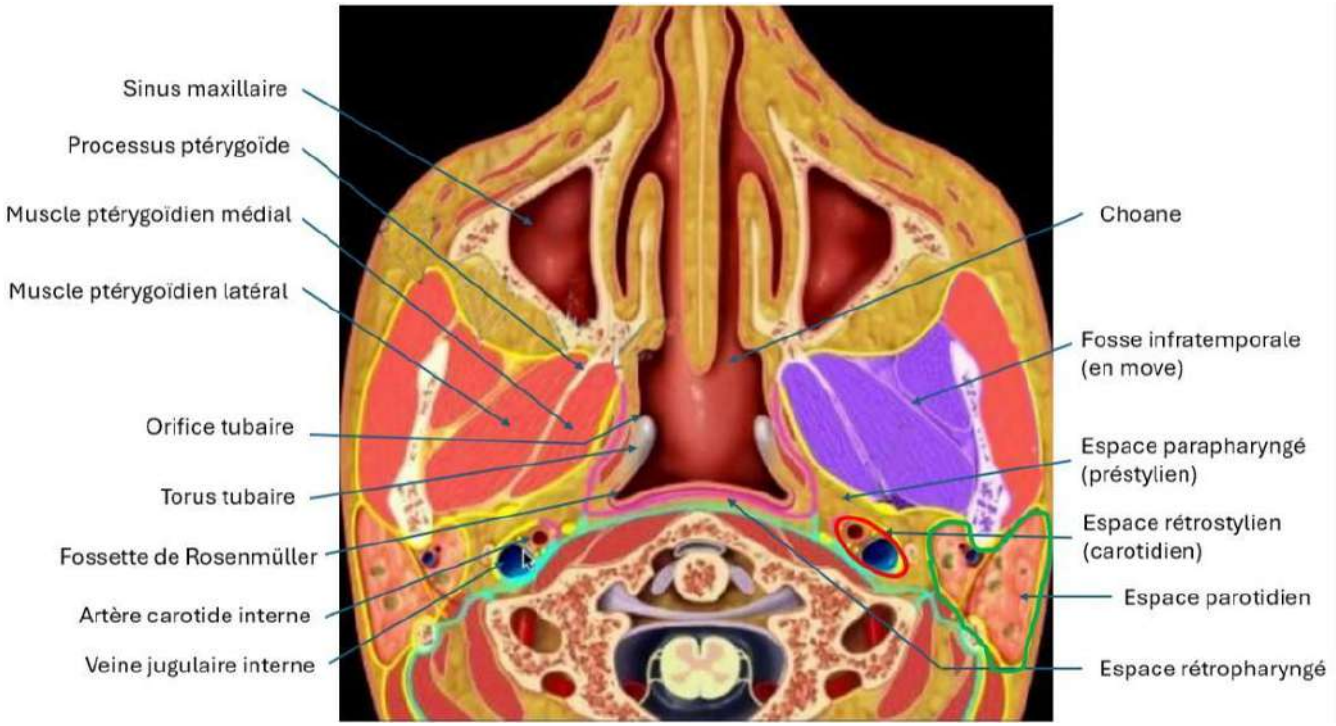


Figure 2 : Coupe anatomique axiale passant par le cavum montrant les rapports du cavum

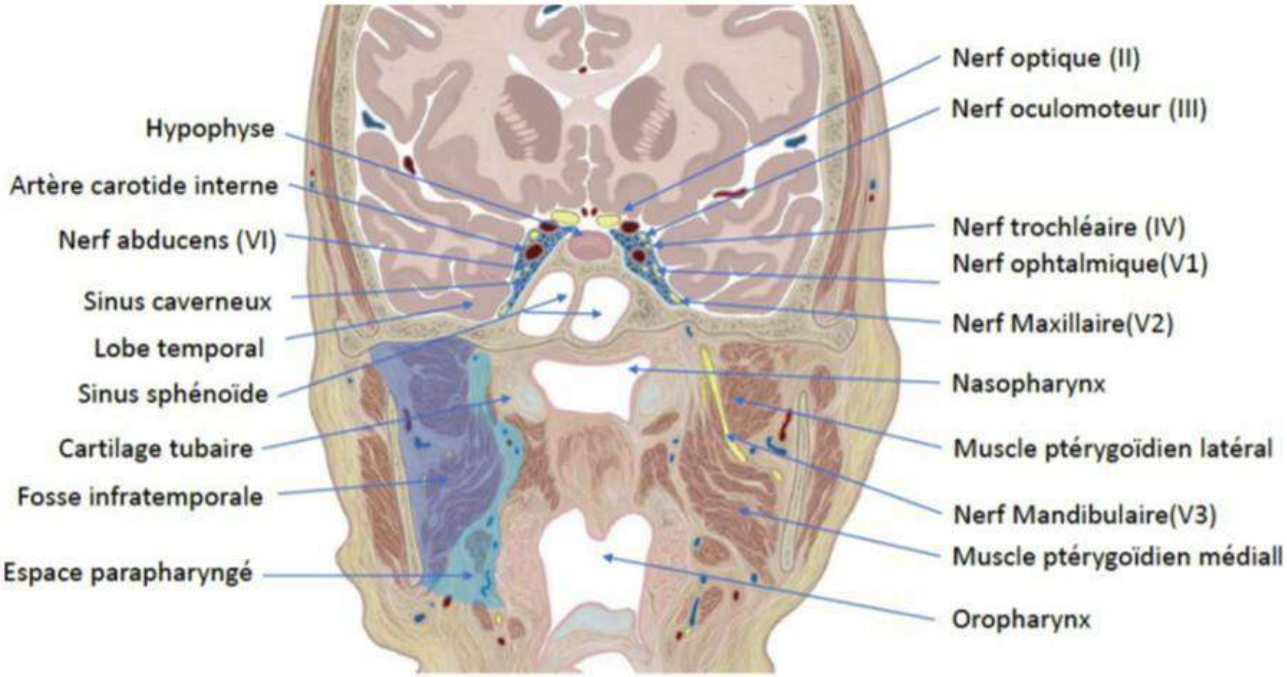


Figure 3 : Coupe frontale passant par le cavum montrant les rapports supérieurs et latéraux

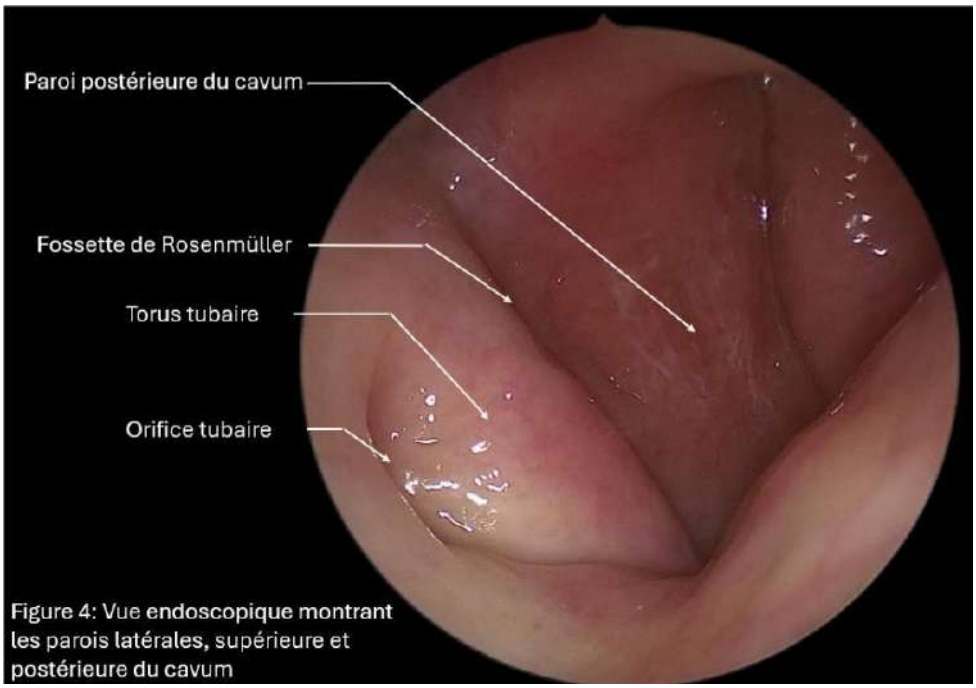
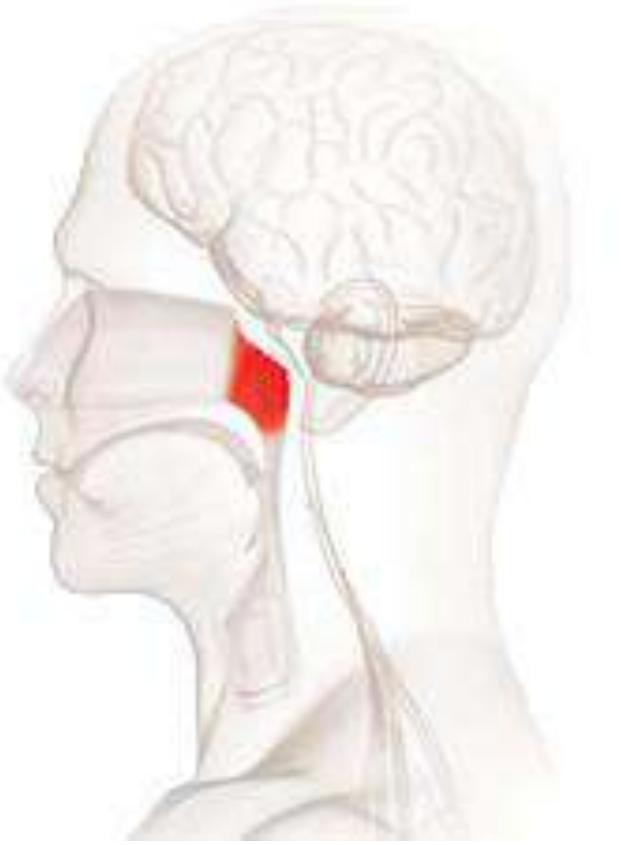


Figure 4 : Vue endoscopique du nasopharynx

Références :

1) Paulsen F, Waschke J.Sobotta.Atlas of anatomy. Vol.3, 16e (anglais/latin).Head, neck and neuroanatomy. New York : Elsevier, Urban & Fischer Verlag ; 2018.
2) Standring S,éd.Gray's anatomy :the anatomical basis of clinical practice.41 st ed .New York : Elsevier ;2015.
3) Kamina PA,martinet C , Gouazé A. Anatomie clinique.Tome 2.Paris : Maloine ; 2013, viii et 407.
4) Baqué P,Hekayem L, Le Minor JMP.leçons d'anatomie.Paris : Ellipses ; 2022
5) Bonfils PJ, Chevalier JM. Anatomie. 4e éd.Paris : Lavoisier-Médecine sciences ; 2017, xii et 443.
6) Brennan PP, Standring S, Wiseman S.Gray'surgical anatomy.E-Book.Elsevier Health Sciences ; 2019.
7) Federative International Programme for Anatomical Terminology. Terminologia anatomica.2nd ed ; 2019.FIPAT.Library.dal.ca.
8) Michael Schuenke, Erik Schulte, Udo Schumacher, Eric W. Baker. Head and Neck Anatomy for Dental Medicine 1st Edition. Thieme January 26, 2010



Chapitre II

Modalités d'extension

Modalités d'extension

Maissa Lajhouri, Rihab Lahmar, Najeh Beltaief

Service ORL, Hôpital La Rabta

Sommaire

Chapitre II : Modalités d'extension 9

Introduction 9

1. Extension loco-régionale : 9

1.1. Extension antérieure : 9

1.2. Extension latérale : 10

1.3. Extension supérieure : 10

1.4. Extension postérieure : 11

1.5. Extension inférieure : 11

2. Extension ganglionnaire 12

2.1. Principaux relais de drainage lymphatique du carcinome nasopharyngé : 12

2.2. Epidémiologie de l'extension ganglionnaire dans le carcinome du nasopharynx . 14

2.3. Facteurs influençant l'extension ganglionnaire 16

2.3.1. Age 16

2.3.2. Volume tumoral et stade T 16

2.3.3. Type histologique 17

2.3.4. Profondeur d'infiltration 17

2.3.5. Facteur viral 18

3. Extension métastatique à distance : 18

3.1. Voies et mécanismes de dissémination 18

3.1.1. Voies anatomiques de dissémination 18

3.1.2. Mécanismes biologiques et moléculaires 19

3.2. Epidémiologie et Principales localisations métastatiques 19

Conclusion : 20

Références : 25

Introduction

Le cavum a la particularité d'avoir un siège central, ce qui lui confère des rapports étroits avec le système aéro-digestif, la base du crâne et les espaces profonds de la face.

Les cancers du rhinopharynx ont des manifestations polymorphes selon les sites anatomiques envahis. Ces manifestations peuvent être subtiles dans les formes débutantes localisées : elles sont essentiellement otologiques et traduisent une obstruction de la trompe auditive d'Eustache. Plus on avance en stades et plus les signes cliniques seront riches. Les tumeurs localement avancées se présenteront volontiers avec des signes neurologiques tels que des céphalées ou une atteinte des paires crâniennes (1-3).

Nous nous proposons à travers ce chapitre de décrire les modalités d'extension : loco-régionale, métastatique ganglionnaire, et métastatique à distance des cancers du nasopharynx. Nous aborderons les particularités des différents sites et voies d'extensions.

1. Extension loco-régionale :

1.1. Extension antérieure :

L'extension antérieure vers les fosses nasales est fréquente quand la tumeur est protubérante dans le rhinopharynx du fait de l'absence de toute barrière anatomique (1) (Figure 1).

De là, l'extension est facile vers le sinus maxillaire, l'ethmoïde et vers la fosse ptérygo-palatine à travers le foramen sphéno-palatin (1).

Le signe le plus précoce de l'atteinte de la fosse ptérygo-palatine est le remplacement de son contenu graisseux normal par du tissu tumoral qui est très bien visualisé sur les séquences IRM (1, 4).

La fosse ptérygo-palatine peut être le point de départ pour d'autres extensions vers (1, 4) :

- Le foramen rond à travers le nerf maxillaire V2.
- La fissure orbitaire inférieure et de là vers l'apex orbitaire.
- La région des muscles ptérygoïdiens (Figure 2). Depuis cette région, l'extension tumorale peut se faire le long du nerf mandibulaire V3 vers le foramen ovale, et de là vers le sinus caverneux.
- Le canal vidien le long du nerf ptérygoïdien et de là à l'apex pétreux.

1.2. Extension latérale :

L'extension latérale rencontre une barrière anatomique majeure : le fascia pharyngo-basilaire (5). C'est une structure fibreuse épaisse et résistante sur la base du crâne selon une ligne complexe. Cette barrière anatomique présente néanmoins une zone de faiblesse naturelle, le sinus de Morgani : l'ouverture permettant le passage de la trompe auditive (5, 6).

La trompe d'Eustache représente le premier site d'extension loco-régionale des tumeurs du cavum (1, 2).

L'extension latérale à l'espace parapharyngé se traduit par le remplacement du signal graisseux de cet espace par celui de la masse tissulaire en prolongement direct avec la lésion primitive (7). Au niveau rétro-stylien, des atteintes des nerfs mixtes, de la veine jugulaire interne et de la carotide interne peuvent survenir. L'atteinte de cet espace peut également être à l'origine d'une extension endocrânienne (7).

1.3. Extension supérieure :

L'extension supérieure n'est pas rare dans les cancers du cavum. Dans 25 à 35% des cas, la base du crâne est envahie, et dans 3 à 12 % des cas, il existe une extension endocrânienne (3).

L'extension osseuse tumorale se manifeste soit par une destruction partielle ou complète de l'os traduite sur le scanner par une lyse osseuse bien visible sur les clichés en fenêtre osseuse. Elle se manifeste à l'IRM par un effacement des corticales normalement en franc hyposignal sur les séquences T1 et T2 et par une infiltration tumorale de la médullaire osseuse avec un remplacement de l'hypersignal spontané de la médullaire osseuse par un hyposignal tumoral, en séquence pondérée T1(7, 8).

Le foramen lacérum représente un point de faiblesse majeur dans l'extension des tumeurs du rhinopharynx. En effet, ce foramen est contenu dans le fascia pharyngo-basilaire, et une simple rupture du fibro-cartilage qui l'obture peut-être à l'origine d'une extension dans le foramen et intra crânienne (1, 9).

En matière d'atteinte des paires crâniennes, il existe souvent une discordance clinico-radiologique et les paralysies diagnostiquées cliniquement ne représentent que 8 à 12,4 % de l'ensemble des atteintes nerveuses radiologiques (10).

En effet, les nerfs sont résistants à l'invasion tumorale, et l'invasion péri-nerveuse est souvent insidieuse et asymptomatique (10).

Sur le plan radiologique, l'analyse des foramens de la base du crâne se fait en TDM et en IRM avec réalisation d'une étude multiplanaire. L'atteinte d'un foramen se traduit en TDM par une lyse ou un élargissement de ses parois osseuses ou par la visualisation, plus aisée en IRM qu'en TDM d'un comblement du foramen ou d'une prise de contraste le long du nerf (7, 8, 10, 11).

L'extension au sinus caverneux est possible à travers plusieurs voies : à partir des tumeurs engainant la portion horizontale de la carotide interne, le foramen ovale, les fissures orbitaires, ou directement à travers une lyse des os de la base du crane (Figure 3) (10).

L'extension endocrânienne dans les cancers du rhinopharynx se fait souvent vers les méninges surtout temporales et vers le sinus caverneux. L'atteinte est donc souvent extra durale et l'invasion cérébrale est rare au diagnostic (1, 3, 8). L'extension aux méninges se traduit par un épaississement et un rehaussement méningé nodulaire, mieux visible en IRM en séquence injectée (7).

L'extension orbitaire est rare, elle est le plus souvent secondaire à une extension à travers la fosse ptérygo-palatine et la fissure orbitaire inférieure, suivie de l'extension à travers les sinus ethmoïdaux et/ou sphénoïdaux (11). L'extension intra orbitaire à travers la loge caverneuse via la fissure orbitaire supérieure représente la voie d'extension intra orbitaire la moins fréquente (11).

1.4. Extension postérieure :

L'extension postérieure est fréquemment décrite, elle est assimilée à une extension para-pharyngée. L'extension postérieure vers les espaces rétro-pharyngé et pré vertébral explique l'atteinte isolée du foramen hypoglosse, atteinte assez fréquente dans les cancers du cavum (1, 8)(Figure 4).

La destruction des corps vertébraux est exceptionnelle, dans les tumeurs très avancées (1, 7).

1.5. Extension inférieure :

L'extension inférieure se fait vers l'oropharynx, elle peut envahir le voile de palais, la luette, les loges amygdaliennes. Lors d'une extension plus importante, elle peut atteindre la base de la langue et plus rarement l'hypopharynx.

L'envahissement de l'hypopharynx, site d'extension inférieur, est très rare car les cancers du rhinopharynx ont une tendance à l'extension supérieure plutôt qu'inférieure (1, 7, 8, 10) (Figure 5).

L'extension hypopharyngée peut être secondaire à une extension tumorale sous-muqueuse ou à la rupture d'une adénopathie rétro-pharyngée (1, 7).

2. Extension ganglionnaire

Le nasopharynx possède l'un des drainages lymphatiques les plus denses de la région cervicofaciale. Ce réseau, abondant et complexe, explique la forte propension du carcinome nasopharyngé à métastaser précocement vers les ganglions lymphatiques régionaux (12).

La lymphophilie du nasopharynx est liée à :

- La richesse en capillaires lymphatiques sous muqueux
- Leur communication bilatérale et croisée
- Et leur connexion directe avec les chaines cervicales profondes.

Plusieurs paramètres des adénopathies métastatiques influencent directement le pronostic et la stratégie thérapeutique du carcinome nasopharyngé : leur taille, leur localisation, leur nombre, leur latéralité ainsi que la présence d'une extension extra-capsulaire (EEC)**,** intégrés dans le stade N de la classification TNM**.**

Les métastases ganglionnaires sont fréquentes dès les stades initiaux de la maladie et constituent un élément déterminant dans le tableau clinique et le pronostic (13, 14).

La détection ainsi que l'évaluation précise de cette extension (stadification N) demeurent fondamentales afin :

- D'établir un bilan d'extension précis
- D'optimiser la stratégie thérapeutique notamment la définition des volumes cibles en radiothérapie et l'indication d'une chimiothérapie associée (15).
- D'évaluer le pronostic.

2.1. Principaux relais de drainage lymphatique du carcinome nasopharyngé :

La région du rhinopharynx est densément drainée par un réseau lymphatique qui facilite la diffusion rapide des cellules tumorales. Ce drainage se fait vers des relais ganglionnaires précis. L'extension ganglionnaire suit généralement un ordre régulier, depuis les ganglions supérieurs du cou vers le bas (16, 17).

Le niveau ganglionnaire sera précisé selon la classification cervicofaciale de Robbins modifiée, distinguant les niveaux I à V, ainsi que le groupe rétro pharyngé :

- Les ganglions rétro pharyngés ou ganglions de Rouvière : premier relais ganglionnaire de la dissémination lymphatique, entre la paroi pharyngée postérieure et les vertèbres cervicales hautes, adjacents à la base du crâne. Ces ganglions sont souvent atteints précocement, difficiles à explorer cliniquement, ce qui fait une cible prioritaire de l'imagerie. Leur atteinte est quasi spécifique du carcinome nasopharyngé et elle constitue un critère important dans l'établissement du stade N. Un ganglion rétro pharyngé est considéré comme pathologique à partir d'un petit axe supérieur à 5 mm (16, 18, 19).
- Les chaines ganglionnaires cervicales profondes :
    - ❖ La chaine jugulo-carotidienne supérieure, la chaine II est le 2ème relais lymphatique principal après les ganglions rétropharyngés. Ce niveau est considéré comme un relais des ganglions rétropharyngés. La communication entre le relais rétropharyngé et le niveau II se fait via les communications latérales du fascia bucco-pharyngé (16, 18).
    - ❖ La chaine cervicale postérieure : les chaines Va et Vb (20). Dans l'UCNT spécifiquement, l'atteinte de **Va est caractéristique et peut être aussi précoce que IIb**, voire le précéder dans certaines séries, car le nasopharynx draine **directement** vers la chaîne spinale accessoire postérieure — ce qui n'est pas le cas des autres sites des VADS.
    - ❖ Les chaines jugulo-carotidiennes moyennes et basses, les chaines III et IV sont atteintes dans les formes plus avancées.
- Un ganglion de la chaine cervicale est considéré comme pathologique à partir d'un petit axe supérieur à 10 mm.
- D'autres localisations ganglionnaires, notamment au niveau de la chaine IB, parotidiens, sus-claviculaires ainsi que les métastases par saut de relais 'Skipmetastases', sont concernés plus rarement, dans les formes évoluées (21).

2.2.Epidémiologie de l'extension ganglionnaire dans le carcinome du nasopharynx

Selon les séries et en se basant sur les données de l'imagerie (IRM, PET/CT), 70 à 90% des patients présentaient une adénopathie au moment de diagnostic confirmée radiologiquement (13, 20-22). Dans 40 à 50% des cas, l'atteinte est bilatérale.

La dissémination lymphatique vers les ganglions rétropharyngés est rapportée dans 70 à 90% des cas selon les séries (23).

Dans 15 à 20% des cas, les ganglions rétropharyngés sont les seuls atteints sans extension cervicale.

La chaine jugulo-carotidienne haute ou la chaine II est le site cervical le plus fréquemment envahi avec des taux variants entre 60 et 80% des cas (19).

L'atteinte bilatérale de la chaine II est fréquente dans les tumeurs localement avancées (T3/ T4) (12). L'extension ganglionnaire isolée de la chaine II sans atteinte des ganglions rétropharyngés est rare (<10%) (24). La taille moyenne des adénopathies dépasse souvent 2 cm, sont parfois confluents.

L'extension au niveau de la chaine III est observée chez environ 40 à 50% des patients.

L'extension ganglionnaire peut s'étendre vers la chaine IV, bien que cette atteinte soit plus rare, rapportée dans 10 à 25% des cas selon les séries (25).

L'atteinte de la chaine V est rapportée dans 25 à 30% des cas. Elle est souvent associée à des formes avancées, à une extension massive des niveaux ganglionnaires supérieurs (20, 25).

Les autres localisations ganglionnaires, notamment les chaines IA /IB, les ganglions intra-parotidiens ainsi que la chaine VI, sont exceptionnellement atteints dans le carcinome du cavum. Leur atteinte est rapportée dans moins de 5% des cas (25, 26). Ces extensions sont considérées comme des métastases ganglionnaires atypiques, ou par saut de relais 'Skip metastases' (27, 28).

Ces sites ganglionnaires sont considérés comme à faible risque et leur inclusion dans les volumes de radiothérapie n'est justifiée que dans des cas particuliers ou évolués.

Les études utilisant l'IRM et la TEP-TDM mettent en évidence une distribution hiérarchisée de l'extension ganglionnaire des carcinomes nasopharyngés, reflétant le schéma physiologique du drainage lymphatique.

Le Tableau I résume la répartition de l'extension ganglionnaire du carcinome nasopharyngé en fonction des niveaux ganglionnaires(18, 25, 26, 29, 30).

Tableau 1 : Répartition de l'extension ganglionnaire selon les niveaux ganglionnaires

Niveau ganglionnaire	Fréquence d'atteinte	Remarques
- **Rétropharyngé (RPLN)**	70–90 %	- Premier relais. Peut être isolé dans 15–20 % des cas.
- **II (Jugulo-carotidien Haut)**	60–80 %	- Relais secondaire le plus fréquent. Le plus souvent associé à RPLN.
- **III (Jugulo-carotidien moyen)**	30–50 %	- Extension descendante depuis le niveau II.
- **IV (jugulo-carotidien bas)**	10–15 %	- Généralement associé à atteinte extensive de II–III.
- **V (Spinal accessoire)**	15–25 %	- Extension postérieure, corrélé à des tumeurs localement avancées.
- **Ib (sub-mandibulaire)**	<5 %	- Rare, souvent par continuité à partir du niveau II.
- **Parotidien, axillaire, susclaviculaire**	Cas isolés	- Extensions atypiques.

La figure 6 illustre l'incidence de l'atteinte ganglionnaire du carcinome nasopharyngé au niveau des différentes chaines ganglionnaires (18).

L'extension extra-capsulaire ganglionnaire (EEC) correspond à la rupture de la capsule ganglionnaire avec infiltration du tissu péri-ganglionnaire.

Selon les séries, elle constitue un marqueur d'agressivité tumorale dans le cancer nasopharyngé, observée dans 25 à 45% d'EEC des patients présentant des métastases ganglionnaires au moment de diagnostic.

Elle est plus fréquente dans les niveaux II et III associée à des masses ganglionnaires confluentes (31-33).

2.3. Facteurs influençant l'extension ganglionnaire

2.3.1. Age

L'âge influence l'extension ganglionnaire du carcinome du nasopharynx sans en être un facteur déterminant (30).

Les patients jeunes (< 40 ans) ainsi que la population pédiatrique ont une extension ganglionnaire bilatérale plus fréquente (30).

À l'inverse, les patients plus âgés (> 50 ans) ont une atteinte ganglionnaire plus limitée**,** souvent unilatérale, avec une extension locale (T) plus infiltrante (34)**.**

Dans une série tunisienne comparant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du carcinome nasopharyngé chez l'enfant et l'adulte, les adénopathies cervicales étaient observées au moment du diagnostic chez 77,8 % des enfants, contre 48,4 % des adultes**,** traduisant une atteinte ganglionnaire plus fréquente dans les formes pédiatriques (30, 35).

2.3.2. Volume tumoral et stade T

Le stade T de la tumeur primitive est un déterminant majeur du statut ganglionnaire (N).

Les tumeurs localement avancées classées T3 ou T4 sont associées à un risque considérablement accru de dissémination ganglionnaire cervicale (N+).

Dans la littérature, les séries montrent que les tumeurs classées T3 ou T4 sont associées à un taux d'envahissement ganglionnaire significativement plus élevé (souvent supérieur à 70-80 % des cas) par rapport aux tumeurs localisées T1/T2 (18, 36).

Le tableau 2 : montre l'extension ganglionnaire en fonction de stade T (37, 38).

Stade T	Taux d'atteinte ganglionnaire (%)	Niveaux ganglionnaires concernés
T1 :(confinée au nasopharynx, ou extension vers oropharynx et/ou cavité nasale)	50–60 %	RPLN ± II
T2 :(Espace para-pharyngé / muscles ptérygoïdiens médial/lateral, muscles pré-vertébraux	70–80 %	RPLN, II ± III
T3 : structures osseuses de la base du crâne/ vertèbres cervicales/ structures ptérygoïdes/ sinus paranasaux	85–90 %	RPLN, II, III, parfois IV
T4 : Extension intracrânienne/ nerfs crâniens/l'orbite/ de l'hypopharynx/ la glande parotide, ou infiltrations étendues de tissus mous au-delà de la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral	>90 %	Bilatérale, niveaux multiples II–>V

2.3.3. Type histologique

Le carcinome indifférencié nasopharyngé (UCNT) se distingue par une forte lymphophilie avec une extension ganglionnaire bilatérale plus élevée, souvent dès le diagnostic initial. Ceci est lié aux caractéristiques génétiques et virales de l'UCNT.

Les formes différenciées notamment le carcinome épidermoïde kératinisant ont tendance à évoluer plus lentement et à présenter une atteinte ganglionnaire plus localisée et unilatérale (39, 40).

2.3.4. Profondeur d'infiltration

La micro-invasion tumorale profonde au-delà de la muqueuse nasopharyngée joue un rôle important dans la dissémination précoce des cellules tumorales dans le réseau lymphatique et vers les chaines ganglionnaires cervicales (41).

2.3.5. Facteur viral

L'association de l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) aux carcinomes indifférenciés nasopharyngés influence l'extension ganglionnaire.

En effet, la charge virale circulante (mesurée par la technique de PCR quantitative) constitue un marqueur biologique dont le titre initial présente une corrélation significative avec la masse tumorale ganglionnaire et l'extension loco régionale de la maladie (42-44).

3. Extension métastatique à distance :

Le carcinome du nasopharynx est une tumeur à fort potentiel métastatique, caractérisé par une évolution loco régionale et à distance souvent imprévisible.

Grâce aux avancées thérapeutiques, le contrôle local et ganglionnaire s'est considérablement amélioré au cours des deux dernières décennies.

Cependant, la survenue de métastases à distance demeure aujourd'hui la principale cause d'échec thérapeutique et de mortalité chez ces patients (25, 45).

3.1. Voies et mécanismes de dissémination

3.1.1. Voies anatomiques de dissémination

- **Voie hématogène**

La voie hématogène constitue le principal mode de dissémination des métastases à distance dans le carcinome du nasopharynx (45-47).
Le nasopharynx est drainé par un réseau veineux dense comprenant le plexus ptérygoïdien**,** le plexus pharyngien et les veines émissaires qui communiquent directement avec :

- Le système jugulaire interne
- Le système veineux vertébral, connu par le plexus veineux de Batson,
- Et par anastomose, la circulation veineuse intracrânienne**.**

Ces voies dépourvues de valvules facilitent une propagation rétrograde des cellules tumorales vers les os vertébraux, les poumons et le foie, expliquant la fréquence de ces localisations métastatiques.

❖ **Voie lymphatique :**

Bien que le drainage lymphatique soit impliqué dans la dissémination ganglionnaire, il peut également contribuer à une diffusion systémique secondaire par rupture capsulaire ou embolisation lympho-veineuse (46).

L'extension extra-capsulaire ganglionnaire entraine une perte du confinement tumoral et facilite l'accès des cellules malignes à la circulation sanguine.

3.1.2. Mécanismes biologiques et moléculaires

❖ **Rôle de l'EBV**

Le CNP type UCNT est étroitement associé à l'infection par l'EBV.

Les protéines virales (LMP1, LMP2A, EBNA1) favorisent :

- L'activation de la voie NF-κB (Nuclear Factor-kappa B)
- L'angiogenèse tumorale
- Et la transition épithélio-mésenchymateuse, qui augmente la mobilité cellulaire et la capacité d'invasion

Ces processus facilitent le passage des cellules tumorales dans la circulation sanguine et la formation des micro-métastases (48).

❖ **Angiogenèse**

Les cellules tumorales sécrètent des facteurs pro-angiogéniques (VEGF, IL-8) qui stimulent la néovascularisation et créent des portes d'entrée vasculaires (48, 49).

3.2. Epidémiologie et Principales localisations métastatiques

Les métastases à distance peuvent être :

- **Synchrones** (présentes dès le diagnostic) dans environ 5 à 15% des cas au moment de diagnostic

- ou **métachrones** (apparaissant après le traitement initial) jusqu'à 25–30 % au cours du suivi avec un délai moyen d'apparition varie de 12 à 24 mois après le diagnostic initial (50).

Dans les séries publiées sur la forme d'emblée métastatique, l'âge moyen des patients était de 46 ans (51, 52). Les localisations métastatiques étaient représentées par ordre de fréquence par l'os, le poumon, le foie et la rate.

Fandi et al ont montré que l'atteinte médullaire était fréquente (23%). Elle est liée aux métastases osseuses (51).

Un cas exceptionnel d'une métastase cutanée au niveau du cuir chevelu d'un carcinome indifférencié a été rapporté dans la littérature.

Les métastases cutanées des cancers de la sphère ORL, notamment le cancer du cavum, sont extrêmement rares ne dépassant pas les 1% et sont distinguées par leur pronostic relativement sombre. Le mécanisme exact des métastases cutanées est mal connu (45).

Le tableau III au-dessous résume les principaux sites métastatiques (51, 53).

Tableau 3 : Principaux sites métastatiques du carcinome nasopharyngé

Site métastatique	Fréquence	Particularités cliniques et radiologiques
Osseux	60–70 %	- Première localisation - Sièges préférentiels : colonne vertébrale, bassin, côtes, fémur. - Souvent multiples et ostéolytiques.
Pulmonaire	20–30 %	- Deuxième localisation en fréquence, souvent micronodulaire et asymptomatique.
Hépatique	10–20 %	- Rarement isolée - Souvent associées à des métastases osseuses concomitantes.
Autres (cerveau, rate, surrénales, peau)	Cas isolés	- Témoignent d'une dissémination systémique avancée.

Conclusion :

Le cancer du nasopharynx présente un profil d'extension particulièrement agressif.

Sur le plan locorégional, sa position anatomique au carrefour des espaces profonds de la face, de la base du crâne et du réseau veineux profond favorise une extension précoce aux

structures avoisinantes. L'atteinte ganglionnaire est très fréquente, souvent bilatérale et massive, touchant en premier lieu les chaines rétropharyngées et jugulo-carotidiennes hautes.

La rupture capsulaire signe un potentiel invasif élevé et augmente le risque de dissémination systémique.

A un stade avancé, la diffusion hématogène conduit à des métastases à distance principalement osseuses, pulmonaires et hépatiques, pouvant être synchrones ou métachrones.

Ainsi, la compréhension des différentes voies d'extension constitue un pilier essentiel du diagnostic, du staging et de la stratégie thérapeutique.

Les figures :

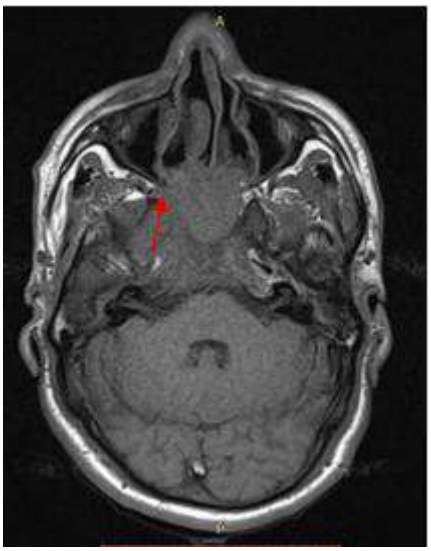


Figure 1 : IRM en pondération T1 sans injection, dans le plan axial : extension bilatérale aux choanes, aux fosses nasales et à la fosse ptérygo-palatine droite (flèche)

Figure 2 : IRM en pondération T1 avec injection de produit de contraste et saturation de la graisse, dans le plan axial : envahissement de la région des muscles ptérygoïdiens gauches sans dépassement du bord latéral du muscle ptérygoïdien latéral (flèche)

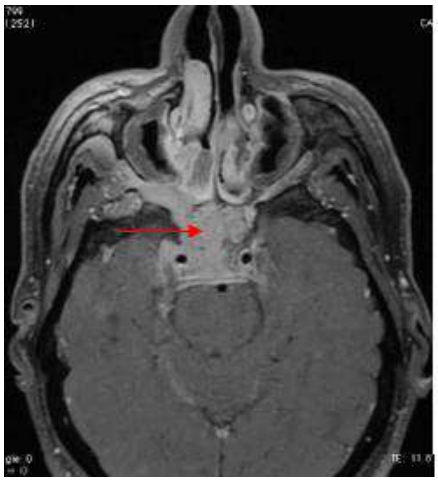


Figure 3 : IRM en pondération T1 avec injection de produit de contraste et saturation de la graisse, dans le plan axial : envahissement de la loge caverneuse surtout à droite avec engainement de la carotide intra caverneuse (flèche)

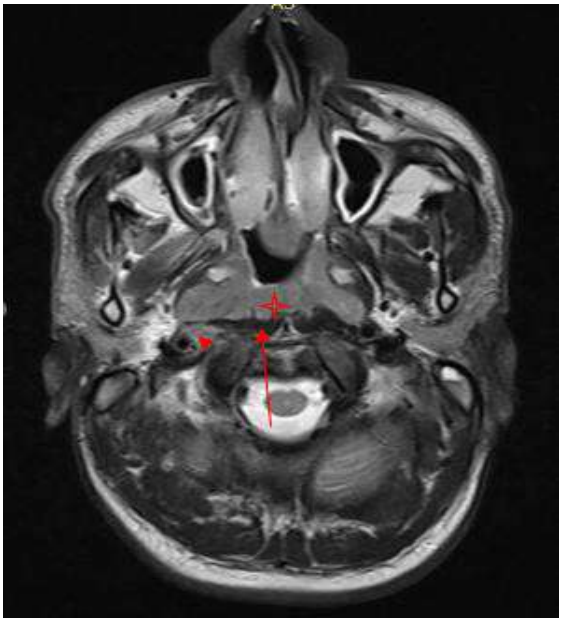


Figure 4 : IRM en pondération T2 dans le plan axial. Extension à l'espace rétropharyngé (astérisque), aux muscles pré vertébraux (flèche) et à l'espace para-pharyngé rétro-stylien droit (tête de flèche).

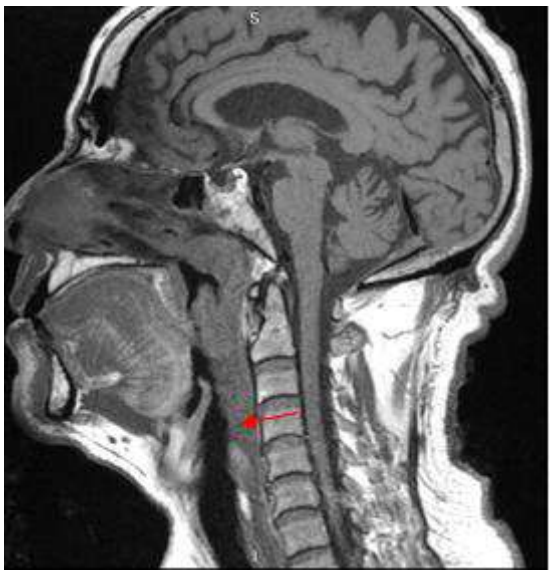


Figure 5 : IRM en pondération T1 sans injection de produit de contraste, dans le plan sagittal. Extension à la paroi postérieure de l'hypopharynx (flèche).

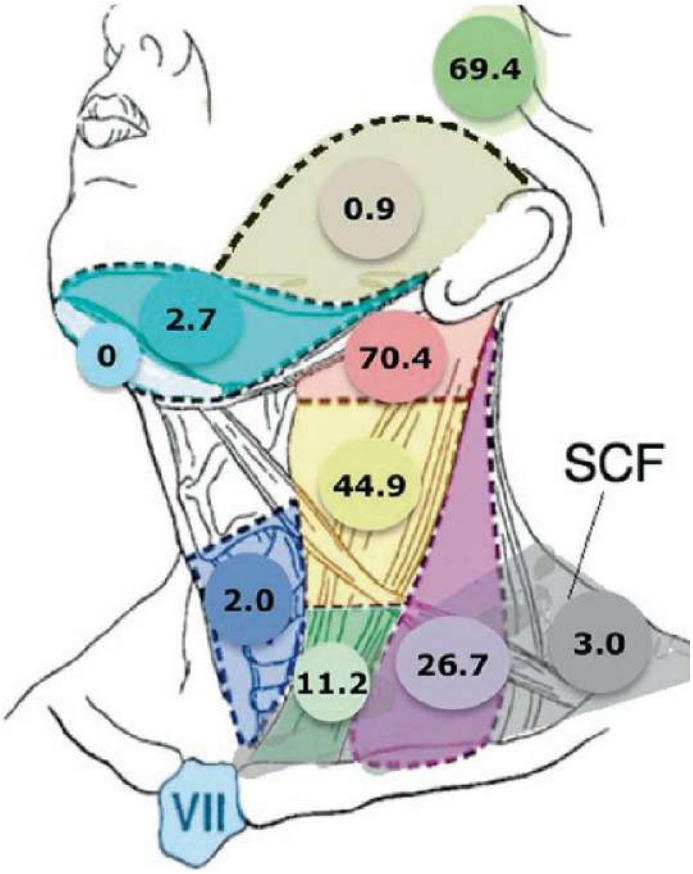


Figure 6 : Schéma illustrant l'incidence de l'atteinte ganglionnaire du carcinome nasopharyngé au niveau des différentes chaines ganglionnaires

Références :

1. Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al. Tumori del rinofaringe. EMC-Otorinolaringoiatria. 2007;6(3):1-23.
2. Cohen F, Monnet O, Casalonga F, Jacquier A, Vidal V, Bartoli J, et al. Cancer du nasopharynx. Journal de Radiologie. 2008;89(7-8):956-67.
3. Charrada-Ben Farhat L HL, Askri A, Saadi A, Bouhaouala MH, Saadaoui H et al. . Imagerie du nasopharynx normal. EMC, Radiologie et imagerie médicale. 2010.
4. Dunnebier EA, Beek E, Pameijer F, Martin-Duverneuil N. Imagerie pratique en ORL: Elsevier Health Sciences; 2012.
5. Razek AAKA, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2012;198(1):11-8.
6. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. European radiology. 2007;17(10):2622-30.
7. Saba N F SJK, Beither J J, Busse P B, Cooper J S, Jones C U. . Nasopharyngeal carcinoma. ACR. 2015.
8. Chidhara PS, Venkateshwaran A. Imaging of Nasopharyngeal Carcinoma with Intracranial Extension. Int J Sci Stud. 2014;2(9):117-20.
9. Aktas E, Sahin B, Ciledag N, Arda KN, Caglar E, Ilhan IE. Magnetic resonance imaging findings in childhood period nasopharynx cancer. Polish Journal of Radiology. 2015;80:555.
10. Bonfils P CJM. Anatomie ORL. Paris: Lavoisier SAS. 2011.
11. Chan M, Bartlett E, Sahgal A, Chan S, Yu E. Imaging of nasopharyngeal carcinoma. Carcinogenesis, diagnosis, and molecular targeted treatment for nasopharyngeal carcinoma (6). 2012:95-122.
12. Ng S-H, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, Liao C-T, et al. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2004;31(8):1073-80.
13. Tian Y-M, Zeng L, Lan Y-H, Yuan X, Bai L, Han F. The value of cervical node features in predicting Long-Term survival of nasopharyngeal carcinoma in the Intensity-Modulated radiotherapy era. Cancer Management and Research. 2021:4899-909.
14. Ai Q-YH, Hung KF, So TY, Mo FK, Tsung Anthony Chin W, Hui EP, et al. Prognostic value of cervical nodal necrosis on staging imaging of nasopharyngeal carcinoma in era of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Cancer Imaging. 2022;22(1):24.
15. Guo Q, Lu T, Huang W, Xu H, Zhang Q, Xiao Y, et al. Selectively sparing of the supraclavicular area during intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: a double-center observation study. Radiotherapy and Oncology. 2024;192:110086.

16. Ma J, Lee NY, Lu JJ. Nasopharyngeal cancer: a practical guide on diagnosis and treatment: Springer Nature; 2021.
17. King AD, Woo JKS. Early Detection of Cancer: Evaluation of MR Imaging Grading Systems in Patients with Suspected Nasopharyngeal Carcinoma. 2020;41(3):515-21.
18. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC cancer. 2012;12(1):98.
19. Karaalioğlu B, Çakır T, Yazıcı Ö, Tekin MS, Karcı E. Radiologic Predictors of Disease Recurrence in Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Evaluation of MRI and 18F-FDG-PET/CT Parameters. Diagnostics. 2025;15(13):1646.
20. Jiang C, Gao H, Zhang L, Li H, Zhang T, Ma J, et al. Distribution pattern and prognosis of metastatic lymph nodes in cervical posterior to level V in nasopharyngeal carcinoma patients. BMC cancer. 2020;20(1):667.
21. King A, Ma B, Yau Y, Zee B, Leung S, Wong J, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. The British journal of radiology. 2008;81(964):291-8.
22. Qin G-J, Jiang W, Zhang W-Q, Li W-F, Wang G-Y, Mao Y-P, et al. MRI-based Middle Neck Involvement in Stage N1–N2 Nasopharyngeal Carcinoma: A Marker for Risk Stratification. Radiology. 2025;316(2):e243399.
23. Jiang W, Wang G-Y, Qin G-J, Zhang W-Q, Zhu X-D, Han Y-Q, et al. Advanced image-identified extranodal extension of retropharyngeal lymph nodes in the refinement of N classification for nasopharyngeal carcinoma. Cell Reports Medicine. 2025;6(2).
24. Li KY, Kwok HM, Pan NY, Cheng LF, Ma KFJ. Pre-treatment and post-treatment nasopharyngeal carcinoma imaging: imaging updates, pearls and pitfalls. Neuroradiology. 2025:1-25.
25. Zhu G-L, Zhang X-M, Yang K-B, Tang L-L, Ma J. Metastatic patterns of level II-V cervical lymph nodes assessed per vertebral levels in nasopharyngeal carcinoma. Radiotherapy and Oncology. 2023;179:109447.
26. Kim D, Keam B, Ahn S-H, Choi CH, Wu H-G. Feasibility and safety of neck level IB-sparing radiotherapy in nasopharyngeal cancer: a long-term single institution analysis. Radiation Oncology Journal. 2022;40(4):260.
27. Trosman S, Al-Khudari S, Koyfman S, Nwizu T, Greskovich J, Scharpf J, et al. Distant metastatic failure patterns in squamous cell cancer of the oropharynx (SCCOP) treated with chemoradiation: The impact of human papillomavirus (HPV). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(2):471.
28. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer. 2012;12:98.
29. Yin X, Lv L, Pan XB. Prognosis of Extracapsular Spread of Cervical Lymph Node Metastases in Nasopharyngeal Carcinoma. Frontiers in oncology. 2020;10:523956.

30. Hasnaoui M, Lahmar R, Mabrouk AB, Masmoudi M, Mighri K, Driss N. Predictive epidemiological and clinical factors of nasopharyngeal carcinoma diagnosis: Adult versus pediatric population. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2020;137:110203.
31. Url C, Schartinger VH, Riechelmann H, Glückert R, Maier H, Trumpp M, et al. Radiological detection of extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cervical metastases. Eur J Radiol. 2013;82(10):1783-7.
32. Li J, Zhao Q, Zhang Y, Li H, Ruan G, Liu L, et al. Prognostic value of quantitative cervical nodal necrosis burden on MRI in nasopharyngeal carcinoma and its role as a stratification marker for induction chemotherapy. European radiology. 2022;32(11):7710-21.
33. Ai QYH, King AD, Yuan H, Vardhanabhuti V, Mo FK, Hung KF, et al. Radiologic extranodal extension for nodal staging in nasopharyngeal carcinoma. Radiotherapy and Oncology. 2024;191:110050.
34. Jin Y-N, Zhang W-J, Cai X-Y, Li M-S, Lawrence WR, Wang S-Y, et al. The characteristics and survival outcomes in patients aged 70 years and older with nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2019;51(1):34-42.
35. Boumansour NF, Kehili H, Tenni A, Bengueddach A, Midoun N. Épidémiologie, clinicopathologie et survie du carcinome nasopharyngé dans un échantillon de l'ouest algérien.
36. Wu Z, Gu M-F, Zeng R-F, Su Y, Huang S-M. Correlation between nasopharyngeal carcinoma tumor volume and the 2002 International Union Against Cancer tumor classification system. Radiation Oncology. 2013;8(1):87.
37. Chua ML, Wee JT, Hui EP, Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet. 2016;387(10022):1012-24.
38. Chiang CL, Guo Q, Ng WT, Lin S, Ma TSW, Xu Z, et al. Prognostic factors for overall survival in nasopharyngeal cancer and implication for TNM staging by UICC: A systematic review of the literature. Frontiers in oncology. 2021;11:703995.
39. Wang X, Hu C, Ying H, He X, Zhu G, Kong L, et al. Patterns of Lymph Node Metastasis From Nasopharyngeal Carcinoma Based on the 2013 Updated Consensus Guidelines for Neck Node Levels. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2015;115.
40. Chen Y-P, Chan AT, Le Q-T, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet. 2019;394(10192):64-80.
41. Wu Z, Zhang L, He Q, Li F, Ma H, Zhou Y, et al. Characteristics of locoregional extension of unilateral nasopharyngeal carcinoma and suggestions for clinical target volume delineation. Radiation Oncology. 2022;17(1):52.

42. Gihbid A, Benzeid R, Faouzi A, Nourlil J, Tawfiq N, Benchakroun N, et al. Circulating cell-free epstein–barr virus DNA levels and clinical features in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Infectious Agents and Cancer. 2021;16(1):15.

43. Chen Q-Y, Guo S-Y, Tang L-Q, Lu T-Y, Chen B-L, Zhong Q-Y, et al. Combination of tumor volume and Epstein-Barr virus DNA improved prognostic stratification of stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity modulated radiotherapy era: a large-scale cohort study. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. 2018;50(3):861-71.

44. Alami IE, Gihbid A, Charoute H, Khaali W, Brahim SM, Tawfiq N, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. The Pan African medical journal. 2022;41:6.

45. Kouhen F, Abbad F, Hajjij A, Mejdoubi A, Ismaili N. Métastase cutanée d´ un carcinome indifférencié du cavum: à propos d´ un cas. Pan African Medical Journal. 2020;35(1).

46. Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma. Cancer cell. 2004;5(5):423-8.

47. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases from head and neck squamous cell carcinoma: incidence and impact. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck. 1999;21(6):560-5.

48. Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2017;372(1732):20160270.

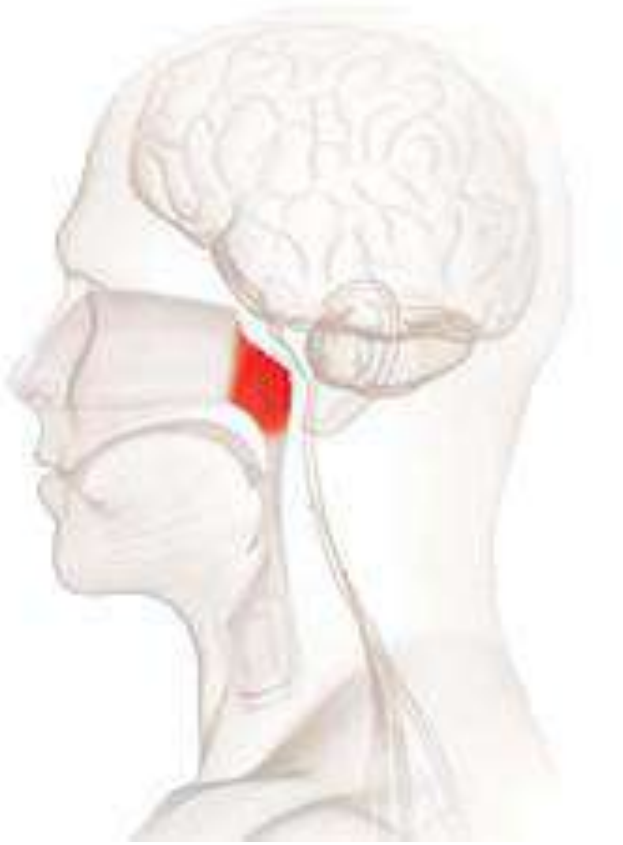
49. Liu S-X, Zhao G-X, Lin R-B, Zeng M-S, Zhong Q. Classifying the tumor microenvironment to stratify nasopharyngeal carcinoma patients. Annals of Nasopharynx Cancer. 2022;6.

50. Fei Z, Hong H, Xu T, Xu Y, Chen J, Qiu X, et al. Analysis of risk characteristics for metachronous metastasis in different period of nasopharyngeal carcinoma. BMC cancer. 2023;23(1):165.

51. Bouaouina N, Ouni S, Kanoun SB, Neffeti AB, Kermani W, Abdelkefi M. Cancer du cavum d'emblee metastatique: étude clinique et pronostique (à propos de 51 cas). The Pan African medical journal. 2018;29:155.

52. Jin Y, Ye X, Shao L, Lin B, He C, Zhang B, et al. Serum lactic dehydrogenase strongly predicts survival in metastatic nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy. European journal of cancer. 2013;49(7):1619-26.

53. Guo L-L, Wang H-Y, Zheng L-S, Wang M-D, Cao Y, Li Y, et al. Metastasis of nasopharyngeal carcinoma: What we know and do not know. Visualized Cancer Medicine. 2021;2:4.



Chapitre III

Épidémiologie et facteurs de risque des carcinomes du nasopharynx

Épidémiologie et facteurs de risque

Abir Meherzi, Heyfa Belhadj-Miled, Mouna Bellakhdher, Wassim Kermani
Service ORL, Hôpital Farhat Hached, Sousse

Sommaire

Chapitre III : Épidémiologie et facteurs de risque des carcinomes du nasopharynx .. 30

1. Epidémiologie descriptive : 30
2. Facteurs de risque : 35

2.1- Le Virus Epstein Barr (Voir chapitre suivant) 35
2.2- Facteurs environnementaux : 35
2.3- Facteurs génétiques : 37

Le Virus Epstein Barr 42

La carcinogenèse dans le cancer du nasopharynx 46

1. Mécanismes d'infection des cellules épithéliales nasopharyngées par l'EBV 46
2. Altérations génétiques induites par l'infection à EBV 48
3. Échappement immunitaire viral 50
4. Suppression de la présentation antigénique 50
5. Modulation des cytokines antivirales 50
6. Rôle des lymphocytes T régulateurs et autres cellules immunitaires 51
7. Récepteurs inhibiteurs et épuisement des lymphocytes T 51
8. Altérations génomiques et épigénétiques dans le CNP 52
9. Particularités de la carcinogenèse du cancer du nasopharynx en Afrique du Nord 55

1. Epidémiologie descriptive :

Les données épidémiologiques guident la prise en charge et le contrôle du carcinome nasopharyngé (CNP), améliorant ainsi la survie et la qualité de vie des patients. Elles orientent les recommandations cliniques basées sur des preuves qui contribuent à déterminer les groupes spécifiques pouvant bénéficier de dépistage et d'approches thérapeutiques spécifiques.

Au cours des deux dernières décennies (de 2009 à 2019), le taux d'incidence mondiale du carcinome nasopharyngé a montré une tendance à la hausse, avec un taux de variation annuel estimé de 1,59 %. En revanche, une tendance à la baisse a été observée dans le taux de mortalité standardisé selon l'âge, avec une variation annuelle estimée de − 0,63 % [1].

Le carcinome nasopharyngé est rare dans la plupart des régions du monde, avec un taux d'incidence standardisé selon l'âge de 1,3 pour 100 000 habitants [2].

En 2022, les statistiques mondiales sur le cancer estimaient à 120 416 le nombre de cas et à 73 476 le nombre de décès dus au CNP dans le monde, ce qui le classait au 23ème rang parmi tous les cancers nouvellement diagnostiqués et au 21ème rang parmi les décès attribués au cancer (Fig. 1) [2,3].

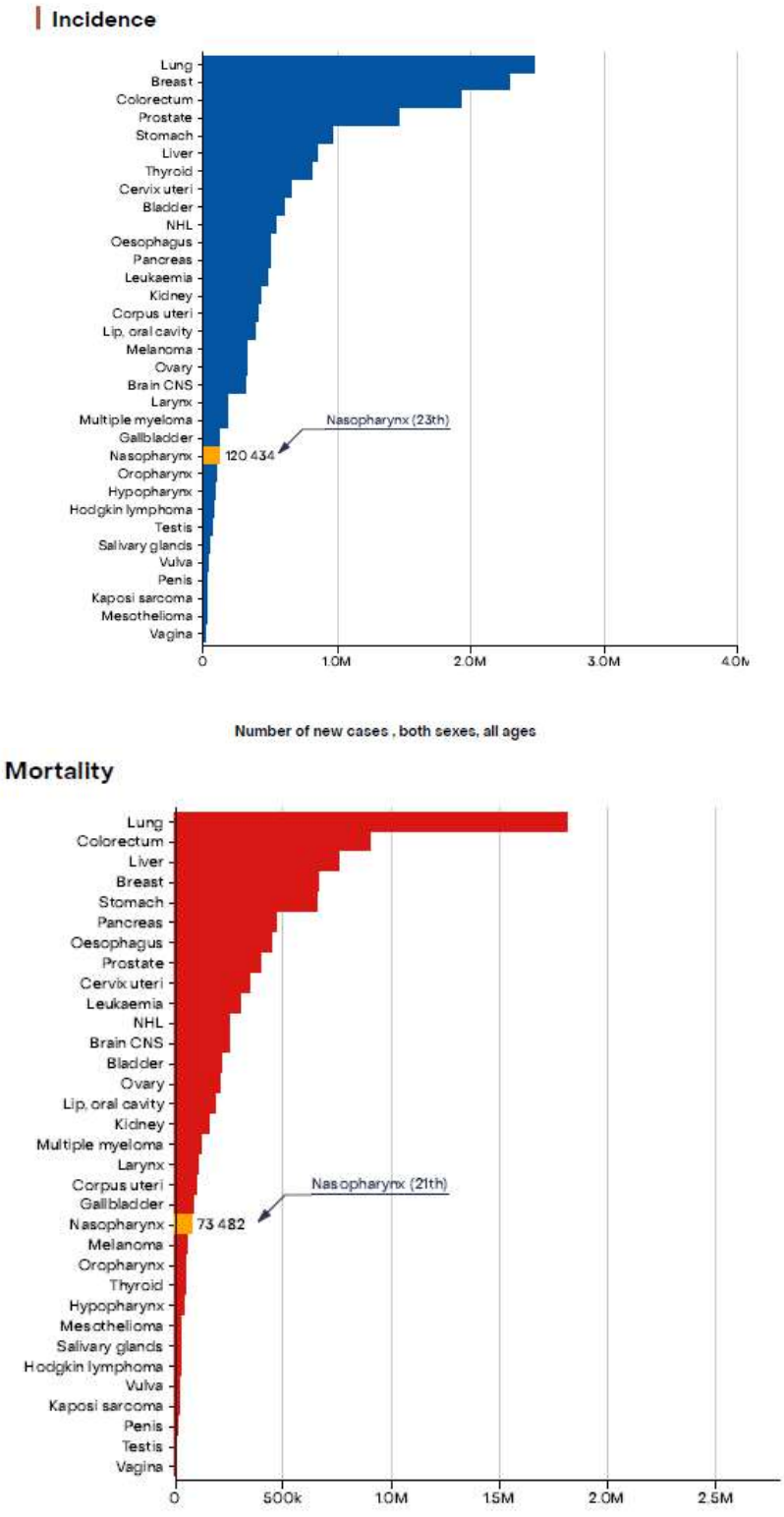


Figure 1 : Répartition mondiale du carcinome nasopharyngé selon Global Cancer Observatory.

Les taux d'incidence et de mortalité du CNP présentent des variations significatives selon les zones géographiques et les populations (Fig. 2) [4].

Plus de 70 % des nouveaux cas se trouvent en Asie de l'Est et du Sud-Est, avec un taux standardisé selon l'âge allant de 3 pour 100 000 en Chine à 0,4 pour 100 000 dans les populations principalement blanches (Fig. 3) [5].

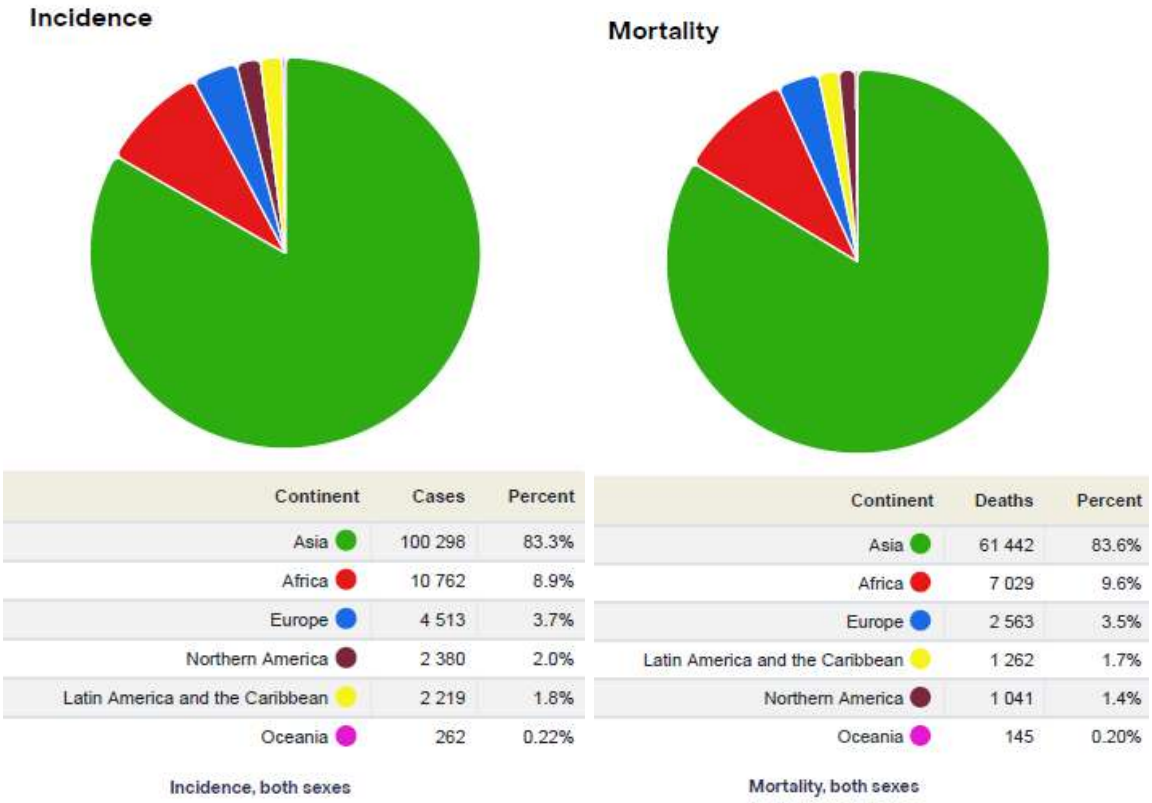


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité mondiale selon la répartition géographique.

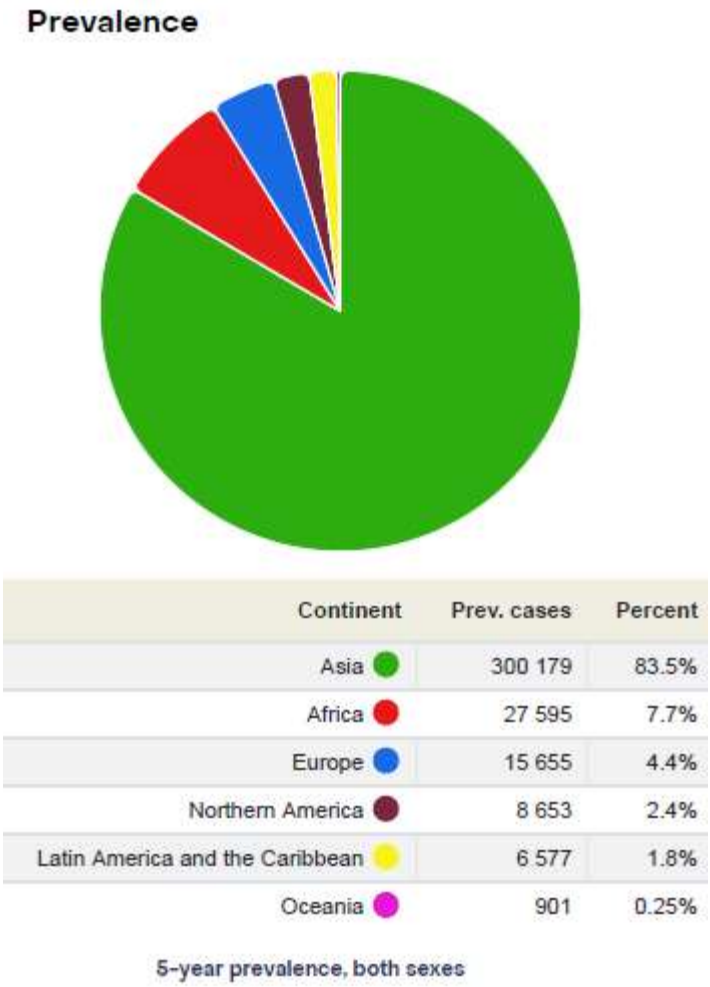


Figure 3 : prévalence du carcinome nasopharyngé selon les continents.

Les régions où les taux de CNP sont les plus élevés, notamment l'Asie du Sud-Est, le sud de la Chine et le nord-est de l'Inde, sont classées comme zones endémiques. On retrouve une endémicité intermédiaire dans les pays du Maghreb et les autres pays méditerranéens. Enfin, une faible endémicité est observée dans les pays occidentaux ; l'Amérique du Nord et l'Europe sont considérées comme des régions non endémiques où la prévalence du CNP est plus faible (Fig. 4) [4,6,7].

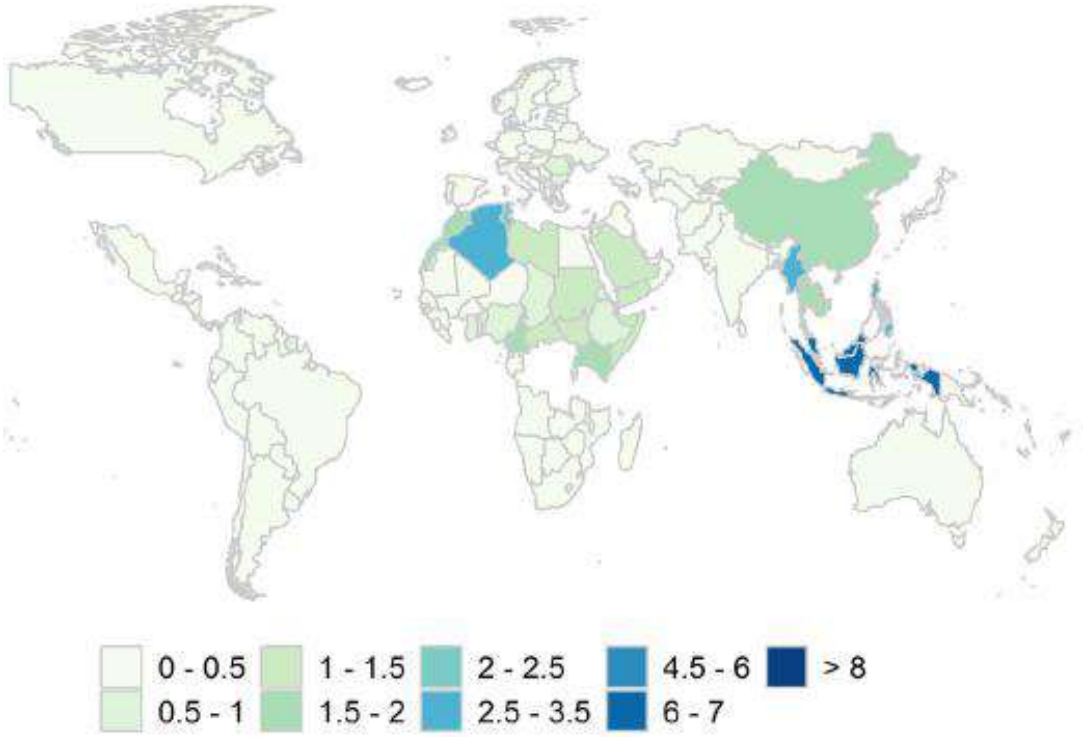


Figure 4 : répartition mondiale de l'incidence du carcinome nasopharyngé en 2022.

La Tunisie, pays d'Afrique du Nord, représente une zone à risque intermédiaire avec un taux d'incidence de 3,4 et 1,6 / 100 000 personnes-années respectivement chez les hommes et les femmes. Le carcinome nasopharyngé est le deuxième néoplasme de la tête et du cou après le cancer du larynx, avec une distribution bimodale caractérisée par deux pics, l'un à 15-20 ans et l'autre à 50 ans [5, 8].

La majorité des auteurs ont rapporté que les populations immigrées conservent au moins sur les deux premières générations un risque élevé par rapport à la population du pays d'installation [9].

L'incidence chez les hommes est trois fois supérieure à celle chez les femmes, ce qui pourrait s'expliquer par l'effet protecteur potentiel des hormones sexuelles, la susceptibilité héréditaire liée au chromosome X ou les différences de mode de vie (Fig. 5,6) [4].

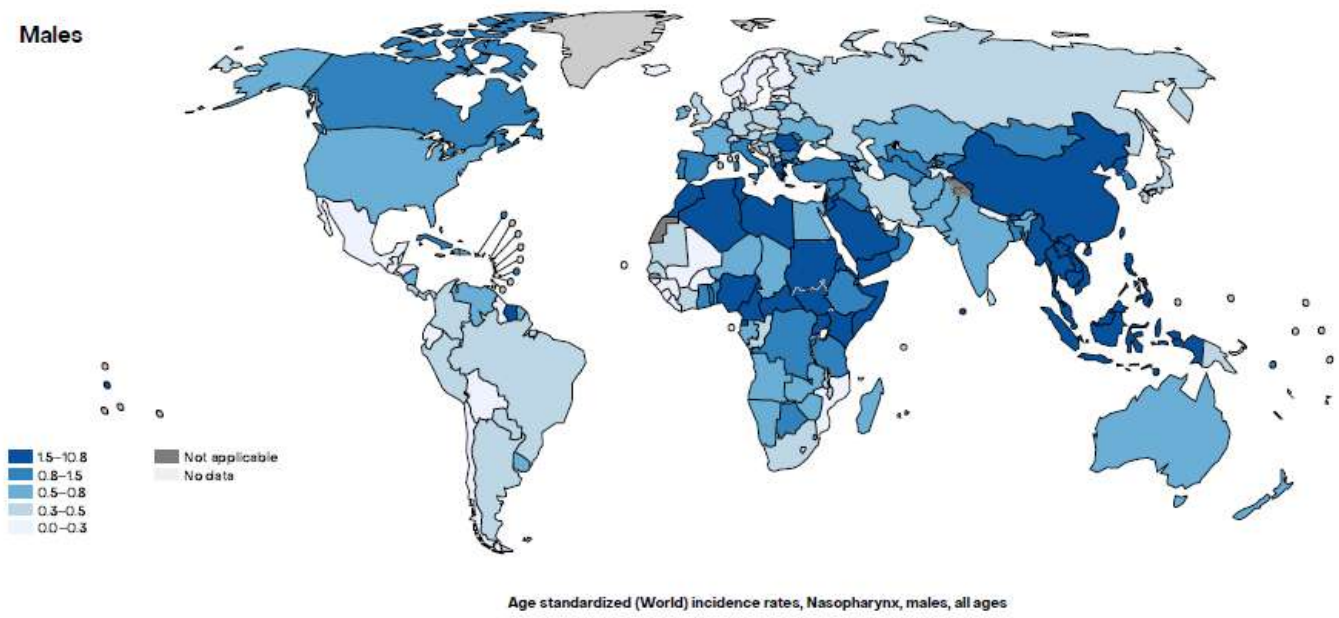


Figure 5 : Taux d'incidence mondial standardisé selon l'âge chez l'homme

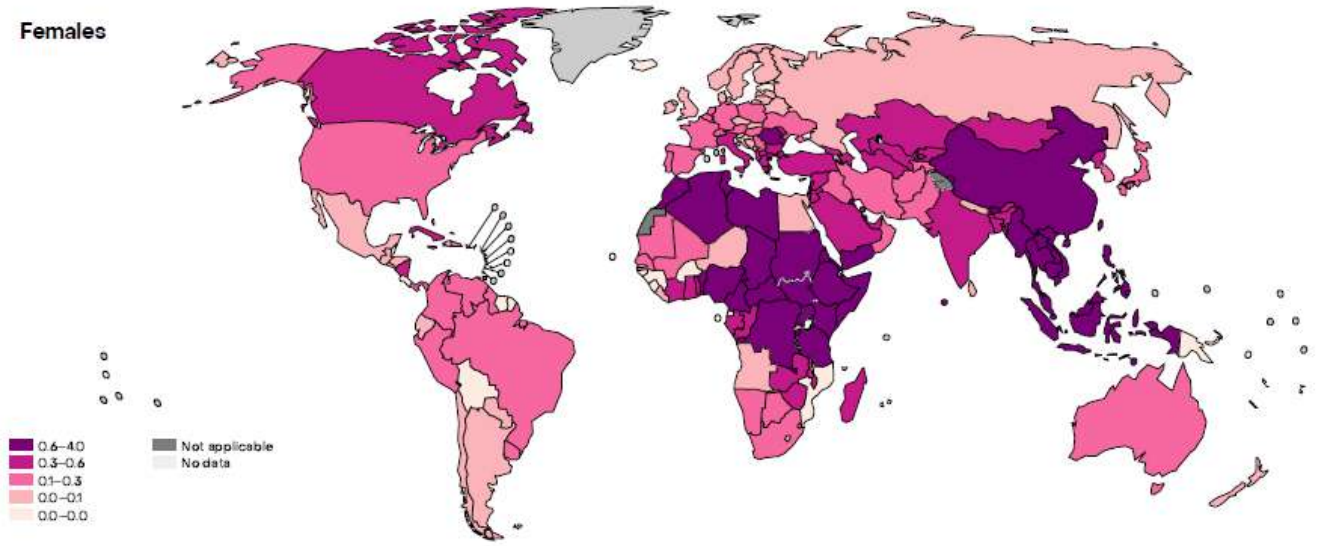


Figure 6 Taux d'incidence mondiale standardisée selon l'âge chez la femme

2.Facteurs de risque :

2.1- Le Virus Epstein Barr (Voir chapitre suivant)

2.2- Facteurs environnementaux :

La répartition géographique remarquable de l'incidence du carcinome nasopharyngé a suscité des études sur ses facteurs de risque, et il est suggéré que plusieurs facteurs, notamment l'infection par l'EBV, la génétique de l'hôte et des facteurs environnementaux, contribuent au développement du CNP [10, 5, 8].

En effet, il s'agit d'un processus multifactoriel impliquant des facteurs environnementaux, génétiques et viraux [4].

Les carcinomes représentent la forme histologique la plus fréquente. On note 3 groupes histologiques principaux :

- Carcinomes épidermoïdes non kératinisants : subdivisés en deux sous-types : les carcinomes indifférenciés, forme la plus fréquente (communément connus sous le terme de carcinome indifférencié de type nasopharyngé UCNT) et les carcinomes différenciés.
- Carcinomes épidermoïdes kératinisants
- Carcinomes épidermoïdes basaloïdes : très rares.

Le carcinome épidermoïde kératinisant est lié à l'exposition tabagique de façon identique à celui rencontré au niveau de la cavité buccale et ne présente pas de particularité histologique. Il est moins sensible à la radiothérapie que le carcinome indifférencié. L'UCNT représente environ 70% des cancers du cavum.

L'exposition environnementale à divers facteurs de risque, notamment le tabagisme, les facteurs alimentaires et les inhalants, a été impliquée dans le développement du CNP.

Plusieurs facteurs alimentaires ont été identifiés comme pouvant contribuer au risque de carcinome nasopharyngé. Il s'agit notamment de la consommation d'alcool ; associée essentiellement au type histologique kératinisant ; bien que son association avec le CNP soit compliquée par des résultats de recherche contradictoires. Alors qu'une méta-analyse couvrant les recherches menées entre 2009 et 2017 au sein des populations asiatiques a révélé une association significative (OR = 1,42) [11], une autre étude menée en 2021 n'a rapporté aucune corrélation [12], peut-être en raison de différences dans les populations étudiées et les sous-types de CNP.

La consommation d'aliments conservés dans les régions endémiques peut contribuer aux disparités en matière de CNP [13].

Le poisson salé, ainsi que d'autres aliments conservés traditionnellement (viande salée, légumes salés, œufs salés et haricots noirs fermentés) contiennent des N-nitrosamines cancérigènes. Ces composés ont montré des liens significatifs avec un risque élevé de CNP [14]. Leur mécanisme d'action consisterait à induire une instabilité génétique et à moduler les réponses immunitaires dans les tissus nasopharyngés, favorisant ainsi la réactivation de l'EBV [16].

Il est intéressant de noter qu'une étude menée en Chine a révélé une plus grande sensibilité de l'incidence du CNP aux polluants atmosphériques parmi la population des villes endémiques du sud par rapport aux villes non endémiques du nord telles que Pékin. [18, 19].

Ces résultats soulignent l'influence potentielle de l'exposition aux substances inhalées dans le développement du carcinome nasopharyngé et impliquent la nécessité d'une approche globale pour atténuer efficacement les risques de carcinome nasopharyngé sur le lieu de travail.

Le tabagisme est une cause avérée du carcinome nasopharyngé, en particulier du sous-type différencié, plus fréquent parmi les populations à faible risque. La consommation d'alcool et de tabac constitue un facteur de risque pour les carcinomes épidermoïdes kératinisants. Le risque augmente avec l'intensité du tabagisme, sa durée, la consommation cumulée et la précocité du début du tabagisme [20].

Les fumeurs ont un risque de carcinome nasopharyngé supérieur de 32 % à celui des non-fumeurs, et ce risque atteint 67 % chez ceux qui consomment plus de 16 cigarettes par jour. L'arrêt du tabac entraîne une légère diminution du risque de carcinome nasopharyngé [21,22]. De plus, l'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance (OR = 1,24) et à l'âge adulte (OR = 1,3) a été associée à des risques élevés de CNP chez les personnes qui n'ont jamais fumé [23].

Le risque associé au tabagisme peut être attribué à la réactivation répétitive de l'EBV, en plus de causer des dommages ou des mutations de l'ADN [24].

2.3- Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques sont impliqués dans le CNP, comme l'indiquent les modèles de répartition géographique, la susceptibilité des migrants et la prévalence des antécédents familiaux chez plus de 10 % des patients [25,26,27,28].

De nombreuses études génétiques ont révélé certains gènes à risque associés au CNP [29]. Ceux-ci comprennent des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, le métabolisme, la réparation de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire [30].

En effet, les variations génétiques des gènes liés au système immunitaire peuvent contribuer au risque de CNP, ce qui incite à poursuivre les recherches afin d'élucider les mécanismes sous-jacents et d'orienter les stratégies de prévention et de traitement ciblées.

Les variations génétiques des gènes métaboliques jouent un rôle important dans la susceptibilité au CNP. Les polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des

xénobiotiques peuvent affecter l'activation ou la détoxification des agents cancérigènes, modifiant ainsi le risque de développement d'un CNP [31,32].

L'association entre ces gènes et le carcinome nasopharyngé implique le rôle des pratiques alimentaires, telles que la consommation de poisson salé et d'alcool, dans le développement du carcinome.

Des études ont mis en évidence l'association entre l'apparition du CNP et des polymorphismes dans les gènes de réparation de l'ADN, notamment XRCC1, RAD51L1 et ERCC2 [33].

D'autre part, les gènes liés à la méthylation ou à la déméthylation de l'ADN influencent la susceptibilité au CNP [34].

Références :

[1] Yu, H., Yin, X., Mao, Y., Chen, M., Tang, Q., & Yan, S. (2021). The global burden of nasopharyngeal carcinoma from 2009 to 2019: An observational study based on the Global Burden of Disease Study 2019. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 1, 3.

[2] Ferlay, J, Ervik, M, Lam, F, Laversanne, M, Colombet, M, Mery L, Pineros, M, Znaor, A, Soerjomataram, I., & Bray, F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: InternationalAgency for Research on Cancer.

[3] Carpén T, Gille E, Hammarstedt-Nordenvall L, Hansen J, Heikkinen S, Lynge E, et al. Occupational risk variation of nasopharyngeal cancer in the Nordic countries. BMC Cancer. 2022;22(1):1130. https://doi.org/10.1186/s12885-022- 10209-y].

[4] Zhi Yi Su1 · Pui Yan Siak1 · YuYu Lwin2 · Shiau-Chuen Cheah1 Cancer and Metastasis Reviews (2024) 43:919–939 Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook.

[5] Arij Ben Chaaben, ImenAyadi ,Hejer Abaza LA TUNISIE MEDICALE-2024; Vol 102 (02): 100-106. Impact of toll-like receptor 4 variations on nasopharyngeal carcinoma risk and survival in Tunisian population.

[6] Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun RJ, et al. Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). Bull Cancer. 2014;101(5):445-54.].

[7] Z. Athimni et al. / Biomedicine& Healthcare Research 2025 July;5:22-27 Occupational exposures to formaldehyde and wood dust in nasopharyngeal carcinoma: A 10-year case series from Tunisia. https://doi.org/10.71599/bhr.v5i1.139.

[8] Arij Ben Chaaben, ImenAyadi ,Hejer Abaza LA TUNISIE MEDICALE-2024; Vol 102 (02): 100-106. Bouaouina N, Ouni S, Kanoun SB, Neffeti AB, Kermani W, Abdelkefi M. Cancer du cavum d'emblée mmétastatique : étude clinique et pronostique (à propos de 51 cas. Pan Afr Med J. 2018;29:155.

[9] Yu WM, Hussain SS. Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants, compared with Chinese in China and Southeast Asia: review. J Laryngol Otol 2009;123:1067–74.

[10] Chen YP, T C Chan A, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2019; 394: 64–80.

[11] Okekpa, S. I., Rabiatul Basria S M N Mydin, Mangantig, E., Azmi, N. S. A., Zahari, S. N. S., Kaur, G., & Musa, Y. (2019). Nasopharyngeal carcinoma (NPC) risk factors: A systematic review and meta-analysis of the association with lifestyle, diets, socioeconomic and sociodemographic in Asian Region. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 20(11), 3505–3514.

[12] Feng, R., Chang, E. T., Liu, Q., Cai, Y., Zhang, Z., Chen, G., & Ye, W. (2021). Intake of alcohol and tea and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in southern China. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 30(3), 545.

[13] Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi, F., & Bouvard, V. (2009). A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. The Lancet Oncology, 10(11), 1033–1034.

[14] Barrett, D., Ploner, A., Chang, E. T., Liu, Z., Zhang, C. X., Liu, Q., & Ye, W. (2019). Past and recent salted fish and preserved food intakes are weakly associated with nasopharyngeal carcinoma risk in adults in southern China. Journal of Nutrition, 149(9), 1596–1605.

[15] Lo, K. W., Chung, G. T. Y., & To, K. F. (2012). Deciphering the molecular genetic basis of NPC through molecular, cytogenetic, and epigenetic approaches. Seminars in Cancer Biology, 22(2), 79–86.

[16] Feng, H., Zhou, Y., Wang, L., Wang, Y., Zhou, S., & Tian, F. (2022). Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Translational Cancer Research, 11(4), 872–879.

[17] Huang, C.-Y., Wu, S.-Y., Hsu, C.-C., & Chou, H.-Y. (2012). The synergistic effect of chemical carcinogens enhances Epstein-Barr virus reactivation and tumor progression of nasopharyngeal carcinoma cells. PLoS ONE, 7(9), 44810.

[18] He, Y.-Q., Xue, W.-Q., Shen, G.-P., Tang, L.-L., Zeng, Y.-X., & Jia, W.-H. (2015). Household inhalants exposure and nasopharyngeal carcinoma risk: A large-scale case-control study in Guangdong. China. BMC Cancer, 15, 1022.

[19] Yang, T., Liu, Y., Zhao, W., Chen, Z., & Deng, J. (2020). Association of ambient air pollution with nasopharyngeal carcinoma incidence in ten large Chinese cities, 2006–2013. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17, 6.

[20] Huang Lin, J., Pang Wen, C., Qiang Jiang, C., Yuan, J.-M., Jen Chen, C., Yin Ho, S., & Lam, T.-H. (2021). Smoking and nasopharyngeal cancer: Individual data meta-analysis of six prospective studies on 334 935 men. International Journal of Epidemiology, 50(3), 975–986.

[21] Chen, Y., Chang, E. T., Liu, Z., Liu, Q., Cai, Y., Zhang, Z., & Ye, W. (2021). Residence characteristics and risk of nasopharyngeal carcinoma in southern China: A population-based case-control study. Environment International, 151, 106455.

[22] Xue, W.-Q., Qin, H.-D., Ruan, H.-L., Shugart, Y. Y., & Jia, W.-H. (2013). Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: A comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. American Journal of Epidemiology, 178(3), 325–338.

[23] Chang, E. T., Liu, Z., Hildesheim, A., Liu, Q., Cai, Y., Zhang, Z., & Ye, W. (2017). Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in southern China. American Journal of Epidemiology, 185(12), 1272–1280.

[24] Hu, T., Lin, C.-Y., Xie, S.-H., Chen, G.-H., Lu, Y.-Q., Ling, W., & Su-Mei Cao, C. (2019). Smoking can increase nasopharyngeal carcinoma risk by repeatedly reactivating Epstein-Barr virus: An analysis of a prospective study in southern China. Cancer Medicine, 8, 2561–2571.

[25] Wang, Q., Xie, H., Li, Y., Theodoropoulos, N., Zhang, Y., Jiang, C., & Boffetta, P. (2022). Racial and ethnic disparities in nasopharyngeal cancer with an emphasis among Asian Americans. International Journal of Cancer, 151(8), 1291–1303.

[26] Noel, C. W., Sutradhar, R., Li, Q., Forner, D., Hallet, J., Cheung, M., & Eskander, A. (2020). Association of immigration status and Chinese and South Asian ethnicity with incidence of head and neck cancer. JAMA Otolaryngology – Head and Neck Surgery, 146(12), 1125–1135.

[27] Cao, S.-M., Chen, S.-H., Qian, C.-N., Liu, Q., & Xia, Y.-F. (2014). Familial nasopharyngeal carcinomas possess distinguished clinical characteristics in southern China. Chinese Journal of Cancer Research, 26(5), 543–549.

[28] Ouyang, P.-Y., Su, Z., Mao, Y.-P., Liang, X.-X., Liu, Q., & Xie, F.-Y. (2013). Prognostic impact of family history in southern Chinese patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. British Journal of Cancer, 2013(109), 788–794.

[29] Siak, P. Y., Khoo, A.S.-B., Leong, C. O., Hoh, B.-P., & Cheah,S.-C. (2021). Current status and future perspectives about molecular biomarkers of nasopharyngeal carcinoma. Cancers, 13(14),3490.

[30] Ning, L., Mun-Yee Ko, J., Zhuoyou Yu, V., Yan Ng, H., King-Chi Chan, C., Tao, L., & Li Lung, M. (2020). Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM39 loci. Communications Biology,3, 759.

[31] Singh, S. A., & Ghosh, S. K. (2019). Metabolic phase I (CYPs) and phase II (GSTs) gene polymorphisms and their interaction with environmental factors in nasopharyngeal cancer from the ethnic population of Northeast India. Pathology and Oncology Research, 25(1), 33–44.

[32] Li, Y., Wan, W., Li, T., Cao, J., & Xu, G. (2015). GSTMI null genotype may be associated with an increased nasopharyngeal cancer risk in South China: An updated meta-analysis and review. OncoTargets and Therapy, 8, 2479–2484.

[33] Clemente, F. J., Cardona, A., Inchley, C. E., Peter, B. M., Jacobs, G., Pagani, L., & Kivisild, T. (2014). A selective sweep on a deleterious mutation in CPT1A in Arctic populations. The American Journal of Human Genetics, 95(5), 584–589.

[34] Wang, T.-M., He, Y.-Q., Xue, W.-Q., Zhang, J.-B., Xia, Y.-F., Deng, C.-M., & Jia, W.-H. (2022). Whole-exome sequencing study of familial nasopharyngeal carcinoma and its implication for identifying high-risk individuals. Journal of the National Cancer Institute, 00(0), djac177.

Le Virus Epstein Barr

Wajdi Ayadi*, Lamia Feki-Berrajah**, Héla Karray-Hakim**

****Laboratoire de Biotechnologie Moléculaire des Eucaryotes, Centre de biotechnologie de Sfax***

*****Laboratoire de Microorganisme et Pathologies Humaines, CHU Habib Bourguiba de Sfax***

La répartition géographique particulière du carcinome nasopharyngé (NPC) dans le monde reflète une étiologie complexe et multifactorielle de cette pathologie maligne. Outre les facteurs nutritionnels, génétiques et épigénétiques, les tumeurs NPC se caractérisent par une association constante avec le virus d'Epstein-Barr (EBV). Bien que ce virus soit ubiquitaire dans l'espèce humaine, il est considéré comme étant un facteur étiologique majeur responsable de la transformation et la multiplication clonale de ces cellules épithéliales précancéreuses du nasopharynx. De ce fait, plusieurs auteurs ont suggéré la diffusion de certaines souches EBV plus agressives et moins immunogènes dans les populations à risque de NPC. Dans cette optique, plusieurs études focalisées sur l'identification du profil génotypique des souches EBV ont été réalisées chez les malades NPC de différentes localisations géographiques.

Il s'agissait d'étudier, dans un premier temps, la distribution des génotypes A ou B définis par des polymorphismes localisés dans les gènes de latence EBNAs et la distribution des variants C ou D, F ou f et H ou H1-H2 situés, respectivement, dans les fragments de restriction BamHI W-I, F et H. D'autres changement du génome viral étaient également largement étudiés tels que la perte du site de restriction XhoI (variant XhoI–) et la délétion de 30 pb (variant dél-30 pb) au niveau du premier et du troisième exon du gène BNLF1 codant l'oncoprotéine majeure LMP1. Les premières interprétations de ces résultats retrouvant deux profils distincts des souches virales dans le Sud-Est asiatique et l'Afrique du Nord sont en faveur d'une répartition géographique différente, indépendamment d'une association à la maladie [Lung et al, 1991 ; Abdel-Hamid et al, 1992 ; Bouzid et al, 1998 ; Hadhri-Guiga et al 2006; Ayadi et al, 2007 ; See et al, 2008]. Plus récemment, ces interprétations ont été reformulées à la lumière des données immunogénétiques concernant les antigènes HLA. En effet, les antigènes HLA-A2, A24, B14 et B46 présentent une association positive avec les NPC chinois [Goldsmith et al, 2002 ; Edwards et al, 2004], alors que d'autres types d'antigènes sont significativement associés au NPC nord-africain tels que HLA-B13 en Tunisie [Mokni-Baizig et al, 2001] et HLA-B18 au Maroc [Dardari et al, 2001]. Étant donné que, dans la plupart des cas, une seule souche virale est présente dans la tumeur NPC,

Edwards et al. ont émis l'hypothèse d'une sélection de cette souche dans les cellules précancéreuses en raison de sa capacité à échapper au contrôle immunitaire dans un contexte HLA bien particulier [Edwards et al, 2004]. En bref, suivant la région du monde concernée, il y aurait une relation particulière entre le répertoire HLA des sujets atteints de NPC et le répertoire des polymorphismes d'EBV.

Plus récemment, grâce aux avancées dans les technologies de séquençage à haut débit, les données actuelles indiquent que les souches d'EBV isolées chez des patients NPC issus de différentes origines ethniques forment des groupes phylogénétiques distincts, caractérisés par des profils spécifiques de distribution de variants dans certains gènes viraux. Ces différences pourraient refléter des propriétés fonctionnelles divergentes du virus [Xu et al, 2019 ; Xue et al, 2021 et Tee et al, 2024]. Parmi les variants identifiés, nous citons par exemple les quatre substitutions BALF2 V317M, BNRF1 G696R, BNRF1 V1222I et RPMS1 D51E qui ont été associées à un risque significativement accru de développer un NPC, avec un odds ratio (OR) pouvant atteindre 30 par rapport aux isolats de type sauvage [Xue et al, 2021] À ce jour, les données disponibles sur nos isolats d'EBV révèlent un profil génotypique unique majoritairement observé dans les biopsies tumorales de patients atteints de NPC : le génotype A pour le gène EBNA2, le génotype D dans la région *BamHI W/I*, le variant F dans la région *BamHI F*, ainsi que les variants *XhoI+*, *TaqI+* et la délétion de 30 paires de bases (*dél-30 pb*) au niveau du gène BNLF1 [Hadhri-Guiga et al 2006; Ayadi et al, 2007]. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'explorer de nouveaux variants viraux afin d'identifier les marqueurs de prédisposition les plus pertinents pour le développement du NPC au sein de notre population.

Références:

Abdel-Hamid M, Chen JJ, Constantine N, Massoud M, RaabTraub N. EBV strain variation: geographical distribution and relation to disease state. *Virology* 1992; 190:168-75.

Ayadi W, Feki L, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Charfeddine I, et al. Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients. *Virus Genes* 2007; 34:137-45.

Bouzid M, Sheng W, Buisson M, Bouguermouh A, Morand P, Seigneurin JM, et al. Different distribution of H1-H2 Epstein-Barr virus variant in oropharyngeal virus and in biopsies of Hodgkin's disease and in nasopharyngeal carcinoma from Algeria. *Int J Cancer* 1998; 77:205-10.

Dardari R, Khyatti M, Jouhadi H, Benider A, Ettayebi H, Kahlain A, et al. Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92:294-7.

Edwards RH, Sitki-Green D, Moore DT, Raab-Traub N. Potential selection of LMP1 variants in nasopharyngeal carcinoma. *J Virol* 2004; 78:868-81.

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.

Hadhri-Guiga B, Khabir AM, Mokdad-Gargouri R, Ghorbel AM, Drira M, Daoud J, et al. Various 30 and 69 bp deletion variants of the Epstein-Barr virus LMP1 may arise by homologous recombination in nasopharyngeal carcinoma of Tunisian patients. *Virus Res* 2006; 115:24-30.

Lung ML, Lam WP, Sham J, Yong-Sheng Z, Guo HY, Ng MH. Detection and prevalence of the f variant of Epstein-Barr virus in Southern China. *Virology* 1991; 185:67-71.

Mokni-Baizig N, Ayed K, Ayed FB, Ayed S, Sassi F, Ladgham A. Association between HLA-A/-B antigens and -DRB1 alleles and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Oncology* 2001; 61:55-8.

See HS, Yap YY, Yip WK, Seow HF. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) 30 bp deletion and XhoI– loss is associated with type III nasopharyngeal carcinoma in Malaysia. *World J Surg Oncol* 2008; 6:18-27.

Tee HS, Liang J, Aziz NA, Zhou X, Hisham HA, Tan KE, Chen Y, Burhanuddin Z, Kwan JSH, Lo KW, Hassan F, Bt Mohd Mokhtar S, Khoo ASB, Xu M, Lim YY, Tan LP. Epstein-Barr Virus Sequence Variations Among the Understudied Nasopharyngeal Carcinoma Patients of Diverse Ancestries in Southeast Asia. *J Med Virol* 2025 Mar;97(3):e70269. doi: 10.1002/jmv.70269.

Xu M, Yao Y, Chen H, Zhang S, Cao SM, Zhang Z, Luo B, Liu Z, Li Z, Xiang T, He G, Feng QS, Chen LZ, Guo X, Jia WH, Chen MY, Zhang X, Xie SH, Peng R, Chang ET, Pedergnana V, Feng L, Bei JX, Xu RH, Zeng MS, Ye W, Adami HO, Lin X, Zhai W, Zeng YX, Liu J. Genome sequencing analysis identifies Epstein-Barr virus subtypes associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet.* 2019 Jul;51(7):1131-1136. doi: 10.1038/s41588-019-0436-5. Epub 2019 Jun 17.

Xue WQ, Wang TM, Huang JW, Zhang JB, He YQ, Wu ZY, Liao Y, Yuan LL, Mu J, Jia WH. A comprehensive analysis of genetic diversity of EBV reveals potential high-risk subtypes associated with nasopharyngeal carcinoma in China. *Virus Evol.* 2021 Jun 4;7(1):veab010. doi: 10.1093/ve/veab010. eCollection 2021 Jan.

La carcinogenèse dans le carcinome du nasopharynx

Mariem Triki, Slim Charfi

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Habib Bourguiba Sfax

1. Mécanismes d'infection des cellules épithéliales nasopharyngées par l'EBV

L'EBV présente un tropisme spécifique qui lui permet d'infecter à la fois les cellules épithéliales nasopharyngées et les lymphocytes B. Selon l'expression des différents éléments de son génome, le virus est capable de basculer entre une phase de réplication active (infection lytique) et une phase de persistance caractérisée par le maintien de son génome, favorisant ainsi une évasion du système immunitaire (infection latente) (6).

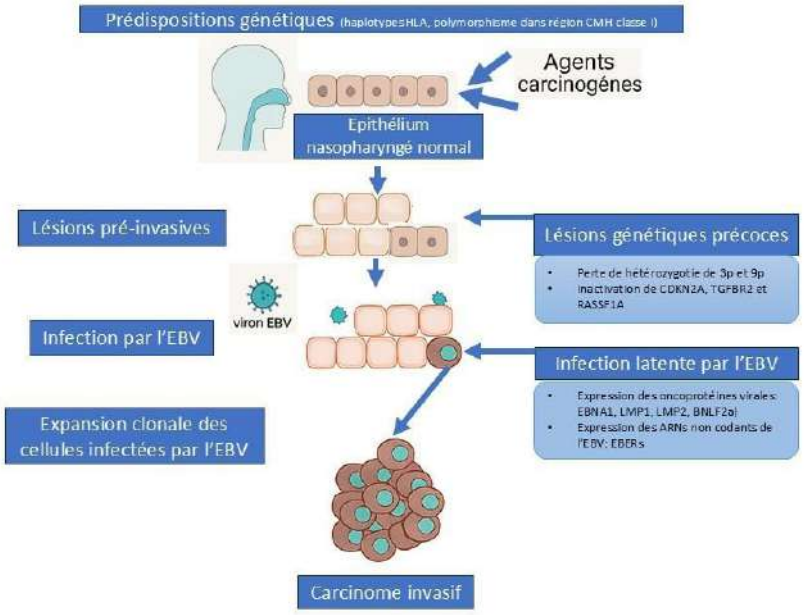


Figure 1 : Schéma simplifié du modèle de pathogenèse du cancer du nasopharynx

En temps normal, l'infection par l'EBV dans les cellules épithéliales induit un arrêt du cycle cellulaire et la mort cellulaire, freinant ainsi la réplication et limitant la persistance virale. Toutefois, la présence d'altérations génétiques dites « précoces » dans les cellules hôtes infectées perturbe le contrôle normal de la prolifération cellulaire, permettant aux cellules infectées de continuer à proliférer tout en hébergeant le virus sous sa forme latente (7,8).

L'inactivation **de p16** et la **surexpression de la cycline D1 sont les deux événements** les plus fréquemment observés. Ces anomalies confèrent à la cellule une permissivité particulière, sans laquelle l'infection latente ne pourrait se maintenir (9)**.** L'établissement d'une infection latente dans les cellules épithéliales apparaît ainsi comme un **événement clé de la pathogenèse du CNP et plusieurs altérations conductrices précoces sont impliquées dans cette étape** (10,11). **L**es principales altérations génétiques précoces sont récapitulées dans le Tableau 1

Tableau 1 : Principales altérations génétiques précoces impliquées dans l'établissement de l'infection latente à l'EBV

Gène / Voie	Type d'altération	Conséquence fonctionnelle	Impact sur l'EBV et la carcinogenèse
CDKN2A (p16INK4A)	Délétion homozygote, mutation, ou méthylation du promoteur	Perte du frein CDK4/6 → hyperphosphorylation de Rb et progression incontrôlée du cycle cellulaire	Contourne l'arrêt de croissance induit par l'infection EBV → permet la persistance virale
CCND1 (cycline D1)	Amplification ou surexpression	Activation excessive des CDK4/6 → phosphorylation de Rb → libération des facteurs E2F	Maintien de la prolifération des cellules infectées malgré l'EBV
Voie cycline D1–Rb	Altération convergente par perte de p16 ou surexpression de cycline D1	Inactivation fonctionnelle de Rb, dérégulation de l'entrée en phase S	Favorise une prolifération continue et permissive à l'EBV
TGFBR2 (récepteur TGF-βII)	Mutation ou délétion	Perte de la signalisation antiprolifératives du TGF-β	Augmente la survie et la croissance des cellules infectées
Altérations épigénétiques	Méthylation aberrante de promoteurs, modifications d'histones	Répression de gènes suppresseurs et activation de voies prolifération cellulaire	Renforce l'échappement aux contrôles physiologiques, stabilise l'infection latente
Perte d'hétérozygotie	Régions critiques (ex. 9p21 impliquant CDKN2A)	Perte d'allèles suppresseurs de tumeurs	Rend l'environnement génétique plus permissif à la transformation virale
Voies cellulaire (PI3K/AKT, MAPK)	Activation aberrante	Résistance à l'apoptose, stimulation de la prolifération	Facilite la tolérance cellulaire à l'infection EBV et initie la transformation maligne

Une fois l'infection latente établie, les cellules tumorales expriment des gènes de **latence de type II et des micro-ARN de l'EBV**, incluant les **EBERs, LMP1, LMP2, EBNA1,** les **BART-miARNs**, les **BARTs** et **BARF1**. Ces produits viraux jouent un rôle central dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie des cellules épithéliales

nasopharyngées pré-néoplasiques. Elles modulent aussi le microenvironnement tumoral et favorisent l'échappement immunitaire (8,12).

Par la suite, des **altérations génomiques et épigénétiques supplémentaires** surviennent au cours de ce processus, favorisant l'**expansion clonale** des cellules infectées et conduisant progressivement au développement du CNP (4) (Figure 1).

2. Altérations génétiques induites par l'infection à EBV

❖ LMP1

La protéine membranaire latente 1 (LMP1) est une oncoprotéine codée par le gène LMP1. Son rôle est bien établi dans l'immortalisation des lymphocytes B par l'EBV, toutefois, son implication dans le CNP apparaît plus complexe. La détection fréquente de LMP1 dans les lésions pré-néoplasiques du nasopharynx conduit à suggérer son importance dans les phases précoces de la tumorigenèse (10).

LMP1 favorise la survie, la prolifération et la capacité métastatique des cellules du CNP, principalement en interagissant avec divers partenaires protéiques, entraînant ainsi des répercussions en cascade sur de multiples voies de signalisation intracellulaire. Parmi celles-ci, la voie de signalisation NF-κB est particulièrement affectée (13). Un autre mécanisme intéressant est la capacité de LMP1 à inhiber l'expression de p16. Ce mécanisme contribuerait à renforcer la persistance virale et à accentuer la dérégulation du cycle cellulaire (14).

Malgré ce rôle clé dans la pathogénie de l'EBV et la progression du CNP, l'expression de LMP1 reste indétectable dans environ 50 % des prélèvements de CNP (15).

❖ LMP2

Le gène LMP2 code pour deux ARN messagers distincts qui donnent naissance à deux protéines membranaires : LMP2A et LMP2B. Il a été suggéré que la principale fonction de LMP2B serait de réguler négativement les voies de signalisation activées par LMP2A (16).

LMP2A joue un rôle clé dans le maintien de l'infection latente par l'EBV, en perturbant la signalisation normale du récepteur des lymphocytes B. Il a été démontré que l'expression de LMP2A est nécessaire à l'expansion des cellules épithéliales infectées, mais ce rôle n'est pas clairement défini (17,18).

Les deux protéines LMP2 contribuent à la latence de l'EBV en favorisant l'échappement au système immunitaire et en soutenant l'acquisition de propriétés de cellules souches cancéreuses. Des altérations génétiques supplémentaires sont cependant nécessaires à la transformation des cellules épithéliales normales en cellules cancéreuses (19).

- **EBNA1**

EBNA1 occupe une place centrale dans la latence de l'EBV et assure la réplication de l'EBV durant la réplication des cellules épithéliales infectées. EBNA1 est aussi capable d'activer d'autres gènes viraux durant la phase de latence. La protéine EBNA1 est l'unique protéine virale exprimée dans 100% des cancers associés à l'EBV soulignant ainsi son importance (15).

Les études génomiques ont établi qu'EBNA1 contribue aussi à la croissance tumorale, à la dissémination et à la survie des cellules cancéreuses (20).

- **EBER**

Le génome de l'EBV code la production de deux petits ARN non polyadénylés, appelés EBER1 et EBER2. Ces transcrits sont fortement exprimés dans toutes les cellules infectées latentes par l'EBV et sont couramment utilisés comme marqueurs histologiques pour la détection du virus (21).

Bien qu'aucune preuve ne démontre leur capacité à induire à eux seuls l'immortalisation cellulaire, de nombreuses données indiquent qu'ils participent à la croissance, à la prolifération et à la survie tumorale (22).

- **MicroARN codés par l'EBV**

Le génome de l'EBV exprime un large répertoire de microARN (miARN) dérivés de deux régions principales : BART et BHRF1. Ces ARN non codants régulent positivement l'expression du génome viral et régulent négativement l'expression du génome de la cellule hôte. À ce jour, 48 miARN matures ont été identifiés et environ 105 gènes cellulaires ont été décrits comme étant ciblés par ces miARN. Les miARN dérivés de la région BART sont hautement exprimés dans le CNP. Ils jouent un rôle central dans le maintien de la latence de l'EBV (23,24).

De nombreux miARN BART interviennent dans la croissance, la prolifération et la survie des cellules du CNP en ciblant divers gènes suppresseurs de tumeurs (23).

3. Échappement immunitaire viral

La survie du virus EBV repose sur sa capacité à éviter la reconnaissance par le système immunitaire. Ce mécanisme confère également un avantage biologique aux cellules épithéliales transformées du nasopharynx, en favorisant leur survie et leur progression tumorale. Bien que les spécimens histologiques de CNP révèlent une infiltration massive de lymphocytes dit lymphocytes infiltrating tumour (TILs), ces derniers restent inefficaces et ne parviennent pas à exercer une activité cytotoxique dirigée contre les cellules tumorales (25) (Figure 2).

4. Suppression de la présentation antigénique

Durant l'infection latente, l'EBV limite l'expression de la plupart de ses gènes afin d'échapper à la détection. EBNA1, la principale protéine exprimée, est hautement résistante à la dégradation protéasomale et échappe ainsi à la présentation par les molécules HLA de classe I (26).

LMP1, via l'activation de C-Myc, contribue à la diminution de l'expression du HLA-I (27). Les produits viraux perturbent aussi la voie de présentation antigénique associée au HLA-II. Ces altérations réduisent considérablement la capacité des cellules immunitaires à reconnaître et éliminer les cellules infectées (28).

5. Modulation des cytokines antivirales

L'EBV interfère avec la production et la signalisation des cytokines clés de l'immunité antivirale (29,30) :

- ❖ Inhibition de la maturation des cellules présentatrices d'antigènes,
- ❖ Modulation du TNF-α et des interférons de type I,
- ❖ Induction de cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10, dont l'expression est stimulée par LMP1 et les EBERs.

Ces mécanismes affaiblissent la réponse antivirale innée et adaptative et favorisent la tolérance tumorale.

6. Rôle des lymphocytes T régulateurs et autres cellules immunitaires

Le microenvironnement tumoral du CNP EBV-associé est caractérisé par une forte densité de lymphocytes T régulateurs. Ces derniers inhibent les réponses cytotoxiques dirigées contre LMP2 et EBNA1. Leur déplétion permet de restaurer partiellement l'activité des lymphocytes TCD8 (31). D'autres cellules immunitaires, favorables à la progression tumorale, sont également recrutées : cellules dendritiques plasmacytoïdes, cellules NK, plasmocytes et cellules B FRCL4+ (32).

7. Récepteurs inhibiteurs et épuisement des lymphocytes T

Les cellules tumorales de CNP exploitent divers récepteurs immunitaires inhibiteurs pour neutraliser l'activité des lymphocytes T cytotoxiques infiltrants, notamment :

- PD-L1/PD-1,
- PVR/TIGIT,
- LGALS9/TIM3.

Cette interaction prolongée conduit à un **épuisement fonctionnel** des lymphocytes T CD8, phénomène caractérisé par une perte progressive de leur activité cytotoxique (33).

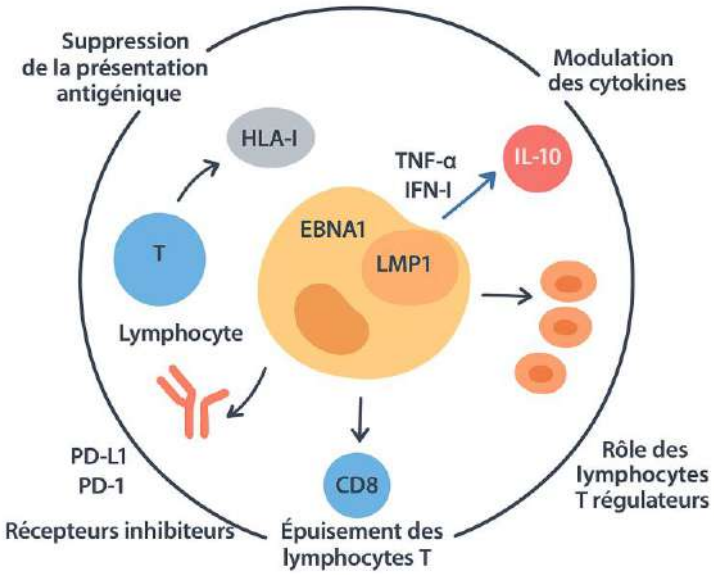


Figure 2 : Principaux mécanismes d'échappement immunitaire du virus EBV dans le Carcinome du nasopharynx

8. Altérations génomiques et épigénétiques dans le CNP

Depuis l'avènement du séquençage génomique à haut débit, les études d'association pangénomique menées sur de larges cohortes de patients ont permis d'identifier des altérations génomiques clés impliquées dans le développement et la progression du CNP (4,10,11,34,35) (Tableau 2)

- **Translocations et mutations somatiques**

❖ Les translocations chromosomiques sont rares dans le NPC (2 à 10 % des cas), mais elles peuvent favoriser la prolifération, la transformation cellulaire et la résistance aux traitements.

❖ Le taux global de mutations somatiques est faible comparé aux autres cancers solides et même à d'autres cancers viro-induits.

❖ Les mutations du gène p53, très fréquentes dans les cancers humains, ne concernent que 7 à 8 % des NPC. Le maintien du p53 sauvage s'explique par son inactivation fonctionnelle via les oncoprotéines virales comme EBNA1.

- **Variations du nombre de copies (CNV)**

❖ Les pertes de copies sont fréquentes, notamment sur le chromosome 9p21.3 (61 % des NPC), qui contient les gènes CDKN2A (p16 et ARF) et CDKN2B (p15). La perte de p16 est un événement précoce critique.

❖ Les gains de copies touchent plusieurs régions (1q, 2q, 3q, 4q, 6q, 7q, 8p, 8q, 11q, 12p, 12q, 17q) et activent les voies NF-κB, ERBB–PI3K–AKT, RAS/MAPK et Wnt.

❖ Le gain le plus fréquent est au niveau de 11q13, incluant CCND1 (cycline D1). Cette surexpression est présente dans plus de 90 % des échantillons de NPC et constitue un événement précoce facilitant la latence de l'EBV.

- **Altérations épigénétiques**

❖ Le CNP présente une fréquence particulièrement élevée d'hyperméthylation.

❖ Les gènes suppresseurs de tumeurs affectés par la méthylation incluent RASSF1, CDKN2A et CDKN2B.

❖ La méthylation de CDKN2A/CDKN2B favorise indirectement la surexpression de la cycline D1, renforçant le cycle cellulaire tumoral.

❖ Les modifications des histones, moins fréquentes, contribuent également à la régulation anormale de l'expression génique.

- **Facteurs génétiques de l'hôte influençant la réponse immunitaire**

❖ Des polymorphismes dans les gènes de cytokines pro-inflammatoires (IL-1α, IL-1β, IFN-γ) et anti-inflammatoires (IL-1RN, IL-10) modulent la susceptibilité au CNP.

❖ Les haplotypes HLA jouent un rôle déterminant :

- Allèles associés à une susceptibilité accrue : HLA-A*02:06*, *HLA-B*38:02, HLA-A*02:07-B*46:01, HLA-A*33:03-B*58:01.
- Allèles protecteurs : HLA-A*11:01*, *HLA-B*27, HLA-A*02:01*, *HLA-B*55.

❖ Le checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1 est exprimé dans 44 % des CNP EBV-positifs, ce qui a des implications thérapeutiques.

Tableau 2 : Principales altérations génétiques et épigénétiques impliquées dans le cancer du nasopharynx

Catégorie		Principales cibles affectées	Conséquences
Translocations (2-10%)		UBR5-ZNF423, YAPI-MAML2, SP3-PTK2, FGFR3-TACC3, SEPT7P2-PSPH, RARS-MAD1L1	Prolifération, résistance, activation voies oncogéniques, activation de la voie NF-κB
Mutations somatiques		TP53 (7-8%), NRAS, CYCLD, TRAF3, NFKBIA, HLA-A, ARID1A, BAF1, TET1/2/3, FAT2, NOTCH2, PIK3CA, ATM, ATXN1, MAML3, TGFBR2, RASSF1	
Variation du nombre de copies	Pertes (délétions)	TP53, RASSF1A, FHIT, ADAMTS9, NFKBIA, NLRC5, TRAF3, CYLD, BIRC2/3, CDKN2A, CDKN2B, MLH1	Prolifération et progression métastatique, activation de la voie NF-κB et modulation du microenvironnement inflammatoire
	Gains (amplifications)	CCND1, KRAS, PIK3CA, MED12L, IKBKE, SOX4, EDN1, E2F3, MYC, MDM2	
Altérations Épigénétique (hypermethylations, modifications des histones..)		RASSF1, CDKN2A/B, Wnt Inhibitory factors, TSLC1, CDH1, Thy-1 cell surface antigen, ZMYND10, miR-148a, GADD45, DAPK1, UCHL1, miR-218, DLC1, HIN1, PTPRG, RARB, RASAL, DAB2, SOX1, EZH2, TROAP, PCOLCE2, HOXA4, C1QB	Inactivation gènes suppresseurs de tumeurs, dédifférenciation, progression métastatique, échappement immunitaire
Facteurs génétiques liés à l'hôte		Cytokines (IL-1, IFN-γ, IL-10), HLA (haplotypes à risque ou protecteurs), PD-1/PD-L1	Susceptibilité génétique, échappement immunitaire, impact pronostic

9. Particularités de la carcinogenèse du cancer du nasopharynx en Afrique du Nord

Le CNP en Afrique du Nord présente des particularités épidémiologiques, virologiques et moléculaires qui le distinguent de celles observées dans les régions d'Asie du Sud-Est. Sur le plan clinique, la répartition bimodale selon l'âge est rapportée, avec un pic d'incidence chez l'adulte autour de 50 ans et un second pic juvénile entre 15 et 20 ans, représentant environ 20 % des cas (36). Cette forme juvénile se caractérise par une dérégulation apoptotique particulière avec une expression réduite de p53 et de Bcl-2, associée à une surexpression marquée de LMP1 et du récepteur c-kit, traduisant des mécanismes particuliers de transformation cellulaire liés à l'EBV dès les stades précoces de la maladie (3,37,38).

Sur le plan virologique, les souches d'EBV associées au CNP nord-africain (formes juvéniles et adultes) présente un profil génotypique distinct de celui observé en Asie du sud-Est, avec une prédominance des variants D, F, H1-H2 et XhoI+, ainsi que des délétions spécifiques au niveau de LMP1 (dél-30 pb, dél-69 pb et dél-81 pb), susceptibles de conférer un potentiel transformant accru (39,40). Cette distribution virale particulière semble être influencée par des profils HLA spécifiques aux populations nord-africaines, tels que HLA-B13 en Tunisie et HLA-B18 au Maroc, suggérant une interaction virus-hôte propre à cette région (36,41).

Sur le plan génétique et épigénétique, les altérations chromosomiques sont similaires à celles décrites en Asie mais avec des fréquences différentes. Rodriguez et al (42), ont montré une fréquence significativement plus élevée de gains 1q et de perte 13q dans les CNP méditerranéens par rapport à ceux du sud-est Asiatique ; alors que les gains 12q étaient moins fréquents. Par ailleurs, Ayadi et al (43) et Fendri et al (44) ont rapporté des fréquences de méthylation aberrantes semblables entre les populations du Sud-Est asiatique et celles du Sud tunisien pour les promoteurs RASSF1A, RARβ2, DAP-kinase, DLEC1 et p16INK4a. En revanche, la fréquence de méthylation du promoteur de l'E-cadhérine était particulièrement élevée en Tunisie, ce qui pourrait être lié à un diagnostic plus tardif et à un potentiel invasif plus important (43). L'analyse de la corrélation entre le profil de méthylation et la distribution bimodale a montré que seul le promoteur RASSF1A était associé avec l'âge des patients (44).

Enfin, la réponse humorale anti-EBV est moins marquée dans la forme juvénile nord-africaine que dans les formes adultes ou asiatiques, ce qui limite la valeur diagnostique de certains marqueurs classiques tel que les anticorps IgA anti-EA (early antigen) et anti-VCA (Viral capside antigen) et tend à confirmer un processus oncogénique distinct à cette forme (45).

L'ensemble de ces données souligne que le CNP nord-africain résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques de l'hôte, des variants viraux particuliers et des altérations moléculaires partagées avec les formes asiatiques, mais avec des signatures biologiques propres à cette région.

Conclusion

Le CNP résulte d'une interaction étroite entre l'infection par l'EBV, les altérations génétiques et épigénétiques, ainsi que la réponse immunitaire de l'hôte. Les pertes de gènes suppresseurs, les amplifications oncogéniques et les modifications épigénétiques favorisent la transformation cellulaire, tandis que certains polymorphismes immunitaires et le microenvironnement tumoral influencent la progression et le pronostic. Ce cancer apparaît ainsi comme un modèle de carcinogenèse virus-induite où l'équilibre entre virus, génome et immunité conditionne l'évolution de la maladie et ouvre des perspectives thérapeutiques, notamment dans le champ de l'immunothérapie.

REFERENCES

1. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Semin Cancer Biol. 2002 Dec;12(6):421–9.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.

3. Khabir A, Sellami A, Sakka M, Ghorbel AM, Daoud J, Frikha M, et al. Contrasted frequencies of p53 accumulation in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2000 Oct;6(10):3932–6.

4. Lin DC, Meng X, Hazawa M, Nagata Y, Varela AM, Xu L, et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. Nat Genet. 2014 Aug;46(8):866–71.

5. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. Head Neck Pathol. 2022 Mar;16(1):19–30.

6. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin Microbiol Rev. 2011 Jan;24(1):193–209.

7. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet Lond Engl. 2019 Jul 6;394(10192):64–80.

8. Tsang CM, Lui VWY, Bruce JP, Pugh TJ, Lo KW. Translational genomics of nasopharyngeal cancer. Semin Cancer Biol. 2020 Apr;61:84–100.

9. Tsang CM, Yip YL, Lo KW, Deng W, To KF, Hau PM, et al. Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Dec 11;109(50):E3473-3482.

10. Campion NJ, Ally M, Jank BJ, Ahmed J, Alusi G. The molecular march of primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma. Oncogene. 2021 Mar;40(10):1757–74.

11. Wong KCW, Hui EP, Lo KW, Lam WKJ, Johnson D, Li L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Nov;18(11):679–95.

12. Tsang CM, Tsao SW. The role of Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. Virol Sin. 2015 Apr;30(2):107–21.

13. Wang LW, Jiang S, Gewurz BE. Epstein-Barr Virus LMP1-Mediated Oncogenicity. J Virol. 2017 Nov 1;91(21):e01718-16.

14. Ohtani N, Brennan P, Gaubatz S, Sanij E, Hertzog P, Wolvetang E, et al. Epstein-Barr virus LMP1 blocks p16INK4a-RB pathway by promoting nuclear export of E2F4/5. J Cell Biol. 2003 Jul 21;162(2):173–83.

15. Bruce JP, Yip K, Bratman SV, Ito E, Liu FF. Nasopharyngeal Cancer: Molecular Landscape. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015 Oct 10;33(29):3346–55.

16. Rovedo M, Longnecker R. Epstein-barr virus latent membrane protein 2B (LMP2B) modulates LMP2A activity. J Virol. 2007 Jan;81(1):84–94.

17. Miller CL, Lee JH, Kieff E, Longnecker R. An integral membrane protein (LMP2) blocks reactivation of Epstein-Barr virus from latency following surface immunoglobulin crosslinking. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Jan 18;91(2):772–6.

18. Moody CA, Scott RS, Su T, Sixbey JW. Length of Epstein-Barr virus termini as a determinant of epithelial cell clonal emergence. J Virol. 2003 Aug;77(15):8555–61.

19. Shah KM, Stewart SE, Wei W, Woodman CBJ, O'Neil JD, Dawson CW, et al. The EBV-encoded latent membrane proteins, LMP2A and LMP2B, limit the actions of interferon by targeting interferon receptors for degradation. Oncogene. 2009 Nov 5;28(44):3903–14.

20. Wang C, Wang H, Zhang Y, Guo W, Long C, Wang J, et al. Berberine inhibits the proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cells via an Epstein-Barr virus nuclear antigen 1-dependent mechanism. Oncol Rep. 2017 Apr;37(4):2109–20.

21. Khan G, Coates PJ, Kangro HO, Slavin G. Epstein Barr virus (EBV) encoded small RNAs: targets for detection by in situ hybridisation with oligonucleotide probes. J Clin Pathol. 1992 Jul;45(7):616–20.

22. Ahmed W, Philip PS, Tariq S, Khan G. Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) are present in fractions related to exosomes released by EBV-transformed cells. PloS One. 2014;9(6):e99163.

23. Wang Y, Guo Z, Shu Y, Zhou H, Wang H, Zhang W. BART miRNAs: an unimaginable force in the development of nasopharyngeal carcinoma. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2017 Mar;26(2):144–50.

24. Iizasa H, Wulff BE, Alla NR, Maragkakis M, Megraw M, Hatzigeorgiou A, et al. Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency. J Biol Chem. 2010 Oct 22;285(43):33358–70.

25. Li J, Zeng X hui, Mo H yuan, Rolén U, Gao Y fang, Zhang X shi, et al. Functional inactivation of EBV-specific T-lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma: implications for tumor immunotherapy. PloS One. 2007 Nov 7;2(11):e1122.

26. Levitskaya J, Coram M, Levitsky V, Imreh S, Steigerwald-Mullen PM, Klein G, et al. Inhibition of antigen processing by the internal repeat region of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. Nature. 1995 Jun 22;375(6533):685–8.

27. Tudor CS, Dawson CW, Eckhardt J, Niedobitek G, Büttner AC, Seliger B, et al. c-Myc and EBV-LMP1: two opposing regulators of the HLA class I antigen presentation machinery in epithelial cells. Br J Cancer. 2012 Jun 5;106(12):1980–8.

28. Shen Y, Zhang S, Sun R, Wu T, Qian J. Understanding the interplay between host immunity and Epstein-Barr virus in NPC patients. Emerg Microbes Infect. 2015 Mar;4(3):e20.

29. Kitagawa N, Goto M, Kurozumi K, Maruo S, Fukayama M, Naoe T, et al. Epstein-Barr virus-encoded poly(A)(-) RNA supports Burkitt's lymphoma growth through interleukin-10 induction. EMBO J. 2000 Dec 15;19(24):6742–50.

30. Gosselin J, Menezes J, D'Addario M, Hiscott J, Flamand L, Lamoureux G, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha transcription by Epstein-Barr virus. Eur J Immunol. 1991 Jan;21(1):203–8.

31. Fogg M, Murphy JR, Lorch J, Posner M, Wang F. Therapeutic targeting of regulatory T cells enhances tumor-specific CD8+ T cell responses in Epstein-Barr virus associated nasopharyngeal carcinoma. Virology. 2013 Jul 5;441(2):107–13.

32. Chen YP, Yin JH, Li WF, Li HJ, Chen DP, Zhang CJ, et al. Single-cell transcriptomics reveals regulators underlying immune cell diversity and immune subtypes associated with prognosis in nasopharyngeal carcinoma. Cell Res. 2020 Nov;30(11):1024–42.

33. Jin S, Li R, Chen MY, Yu C, Tang LQ, Liu YM, et al. Single-cell transcriptomic analysis defines the interplay between tumor cells, viral infection, and the microenvironment in nasopharyngeal carcinoma. Cell Res. 2020 Nov;30(11):950–65.

34. Li YY, Chung GTY, Lui VWY, To KF, Ma BBY, Chow C, et al. Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF-κB pathway activating mutations. Nat Commun. 2017 Jan 18;8:14121.

35. Li L, Zhang Y, Fan Y, Sun K, Su X, Du Z, et al. Characterization of the nasopharyngeal carcinoma methylome identifies aberrant disruption of key signaling pathways and methylated tumor suppressor genes. Epigenomics. 2015;7(2):155–73.

36. Ayadi W, Khabir A, Hadhri-Guiga B, Fki L, Toumi N, Siala W, et al. [North African and Southeast Asian nasopharyngeal carcinomas: between the resemblance and the dissemblance]. Bull Cancer (Paris). 2010 Apr;97(4):475–82.

37. Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Rosé M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein 1 abundance correlates with patient age but not with metastatic behavior in north African nasopharyngeal carcinomas. Virol J. 2005 Apr 20;2:39.

38. Charfi S, Khabir A, Ayadi L, Mseddi M, Makni H, Gorbel A, et al. [Expression of c-kit in North African nasopharyngeal carcinomas: correlation with age and LMP1]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. 2007 Sep;11(5):247–51.

39. Hadhri-Guiga B, Khabir AM, Mokdad-Gargouri R, Ghorbel AM, Drira M, Daoud J, et al. Various 30 and 69 bp deletion variants of the Epstein-Barr virus LMP1 may arise by homologous recombination in nasopharyngeal carcinoma of Tunisian patients. Virus Res. 2006 Jan;115(1):24–30.

40. Ayadi W, Feki L, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Charfeddine I, et al. Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients. Virus Genes. 2007 Apr;34(2):137–45.

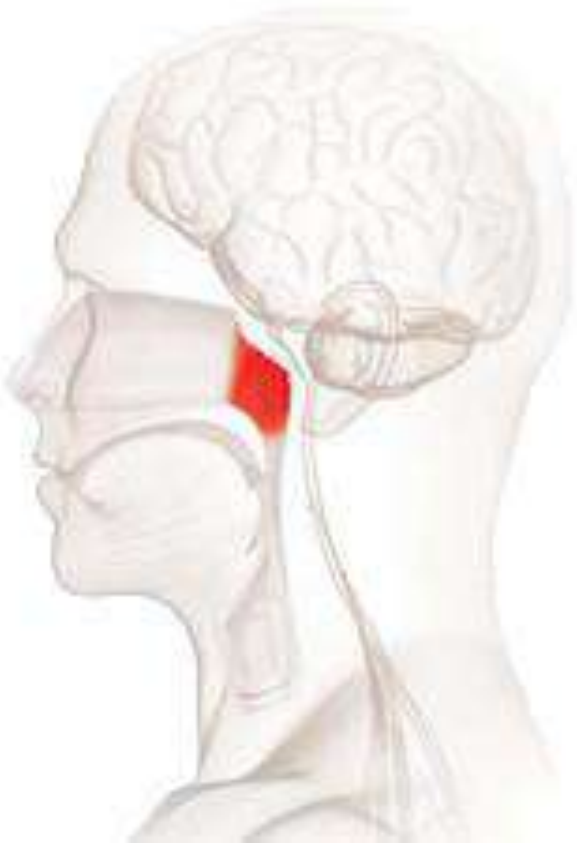
41. Mokni-Baizig N, Ayed K, Ayed FB, Ayed S, Sassi F, Ladgham A, et al. Association between HLA-A/-B antigens and -DRB1 alleles and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. Oncology. 2001;61(1):55–8.

42. Rodriguez S, Khabir A, Keryer C, Perrot C, Drira M, Ghorbel A, et al. Conventional and array-based comparative genomic hybridization analysis of nasopharyngeal carcinomas from the Mediterranean area. Cancer Genet Cytogenet. 2005 Mar;157(2):140–7.

43. Ayadi W, Karray-Hakim H, Khabir A, Feki L, Charfi S, Boudawara T, et al. Aberrant methylation of p16, DLEC1, BLU and E-cadherin gene promoters in nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients. Anticancer Res. 2008;28(4B):2161–7.

44. Fendri A, Masmoudi A, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Daoud J, Frikha M, et al. Inactivation of RASSF1A, RARbeta2 and DAP-kinase by promoter methylation correlates with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Biol Ther. 2009 Mar;8(5):444–51.

45. Karray H, Ayadi W, Fki L, Hammami A, Daoud J, Drira MM, et al. Comparison of three different serological techniques for primary diagnosis and monitoring of nasopharyngeal carcinoma in two age groups from Tunisia. J Med Virol. 2005 Apr;75(4):593–602.



Chapitre IV

Anatomopathologie

Anatomopathologie

Yoldez Houcine, Maha DRISS
Service Anatomopathologie, Institut Salah Azaiez

Sommaire

Chapitre IV : natomopathologie 61

1. Cytologie 62
2. Macroscopie : 62
3. Histologie– classification OMS : 62
4. Immunohistochimie :..... 64

1. Cytologie

Le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT, type non kératinisant indifférencié selon l'OMS) se caractérise, sur les prélèvements cytologiques, par une population tumorale épithéliale indifférenciée, composée de grandes cellules à cytoplasme peu abondant, mal limité, donnant parfois un aspect syncytial **(1)**. Les noyaux volumineux, arrondis ou ovalaires, à chromatine fine ou vésiculeuse, comportant un ou plusieurs nucléoles proéminents. Les cellules se disposent en nappes syncytiales, amas ou travées. Elles peuvent également être isolées au sein du stroma **(2-3)**. Le fond est classiquement riche en éléments lymphoïdes et plasmocytaires. Des débris nécrotiques y sont souvent associés.

Cet aspect cytologique est caractéristique mais non spécifique, imposant un diagnostic différentiel avec certains *lymphomes, les carcinomes épidermoïdes peu différenciés* ou *les autres tumeurs indifférenciées métastatiques* **(3).**

2. Macroscopie :

Les aspects macroscopiques des carcinomes du nasopharynx sont assez distincts. Il peut s'agir d'une masse exophytique, une forme infiltrante ou des formes mixtes **(4).**

Toutes ces formes peuvent être associées ou non à une ulcération de la muqueuse de surface.

3. Histologie– classification OMS :

La dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2022 des tumeurs de la tête et du cou, classe les carcinomes du nasopharynx en trois catégories **(1)** :

- **Le carcinome non kératinisant (EBV-dépendant),**
- **Le carcinome épidermoïde différencié kératinisant** (*indépendant de l'EBV)*
- **Le carcinome épidermoïde basaloïde.**

Le carcinome non kératinisant *(EBV dépendant)* est le type le plus fréquent. Sur la biopsie, le carcinome présente une architecture variable sous forme, d'amas, nids, travées ou des cellules isolées et entre-mêlées à des lymphocytes et des plasmocytes de densité variable. L'OMS les classe en deux sous-types ; ***différencié*** ou ***indifférencié***, qui peuvent être associés, dans le même site ou dans la tumeur primitive et les métastases, de façon synchrone ou asynchrone (avant et après traitement) **(5-6)**. Quand ces deux sous-types sont retrouvés sur le

même prélèvement, le carcinome est classé selon le sous-type prédominant. Cependant, la distinction entre ces deux sous-types n'a pas d'incidence diagnostique et pronostique **(1)**. Dans le sous-type ***différencié***, la différentiation épidermoïde est évidente (cadres cytoplasmiques nets, ponts d'union), mais on n'observe pas de globes cornés. Le sous-type ***indifférencié*** (*anciennement carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) ou carcinome nasopharyngé non kératinisant, sous-type indifférencié*) est celui qui entre dans la catégorie des « tumeurs malignes indifférenciées à cellules rondes ». Il est composé de massifs tumoraux de forme et de taille variables, aux contours irréguliers, d'aspect « **syncitial** » **(7-8)**. 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 **(9)**. 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 **(7, 10-11)**. Cet infiltrat est parfois tellement abondant qu'il peut masquer les cellules tumorales. On n'observe peu ou pas de stroma fibreux dans ce sous-type. Des zones de nécrose tumorale, parfois très extensive, peuvent être notées **(5)**. On peut parfois observer des petits foyers de différentiation épidermoïde débutante, sans globes cornés, et une composante de carcinome épidermoïde in situ en surface.

Les biopsies sont en général de petite taille et leur interprétation peut être difficile, sur la biopsie initiale et surtout sur les biopsies de contrôle après radiothérapie, en raison des remaniements cicatriciels et dystrophiques post radiques.

Par ailleurs, il faut savoir que le traitement induit souvent, au cours des récidives ou dans les sites métastatiques, une différentiation vers un sous-type différencié.

Le carcinome épidermoïde différencié kératinisant (*indépendant de l'EBV)*, est un carcinome invasif d'architecture trabéculo-lobulaire, montrant des images évidentes de différenciation malpighienne à type de ponts d'union intercellulaires et des degrés variable de kératinisation. Le stroma est desmoplastique **(12).** Il est indépendant d'une infection à l'EBV **(13)**

Le carcinome épidermoïde basaloïde est très rare **(5, 14)**. Il est caractérisé par des cellules tumorales d'aspect basaloïde. Elles sont munies de noyaux volumineux associé à un cytoplasme basophile réduit. Ces cellules s'organisent en massifs centrés ou non par de la

comédonécrose et présentent une disposition palissadique en périphérie. L'EBV peut être positif **(15-16).**

4. Immunohistochimie :

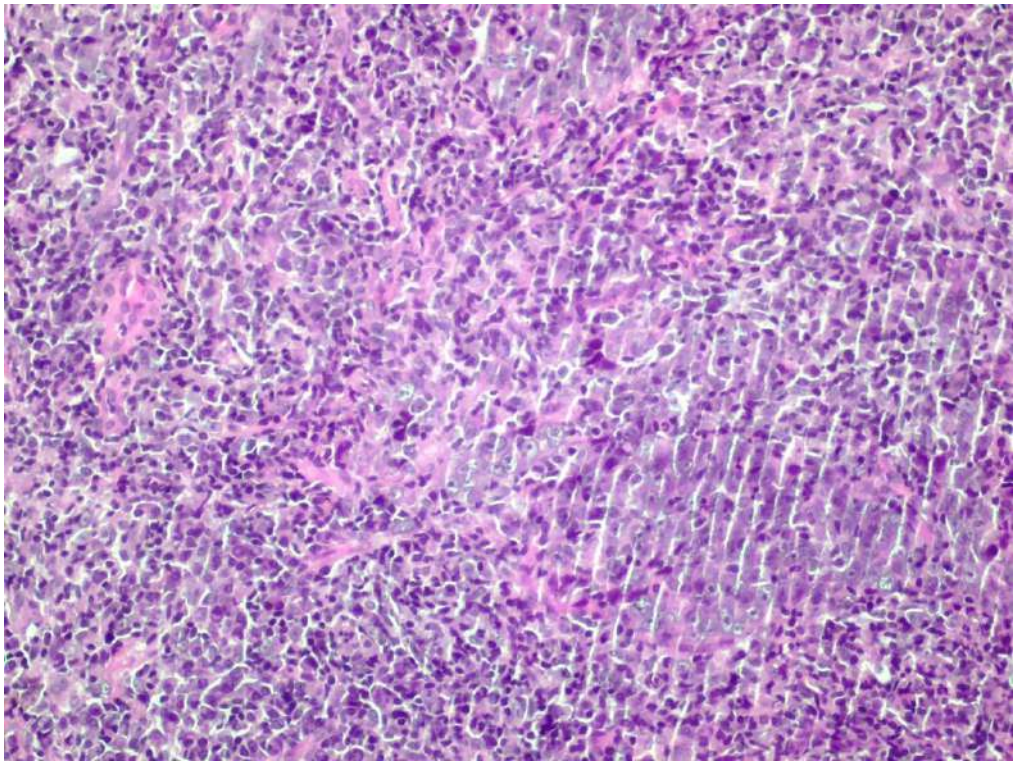
Les cellules carcinomateuses expriment de façon constante les pancytokératines KL1 et AE1-AE3, la CK5/6, plus focalement l'EMA et occasionnellement l'ACE. Elles n'expriment jamais les CK7 et CK20 **(17).** Dans la plupart des cas, on note une forte expression nucléaire de la p63 et la p40. La p53 est exprimée dans 55 % des cas (18) et Bcl-2 dans 90 % des cas (19).

Dans le sous type dépendant de l'EBV, la protéine membranaire de latence de l'EBV (LMP1, marquage membranaire) n'est détectée par IHC que dans 30-40 % des cas **(20).** En revanche, on retrouve dans près de 100 % des cas par hybridation in situ (HIS) l'ARN codé par l'EBV (EBER, marquage nucléaire diffus) **(1).**

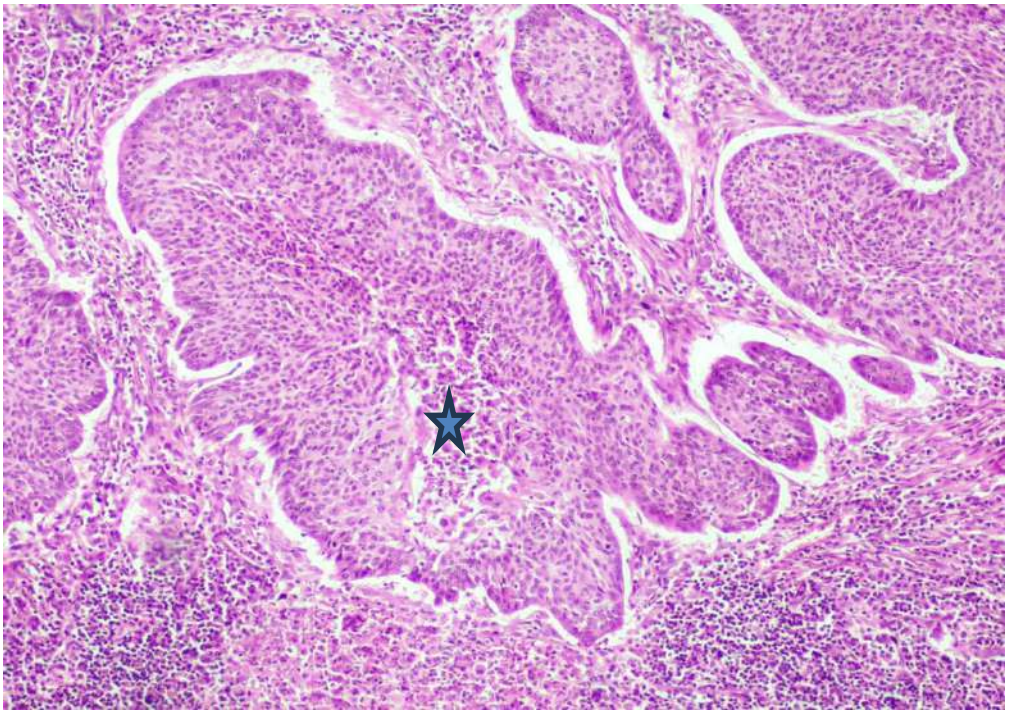
L'immunomarquage par une pancytokératine est souvent utile pour mettre en évidence les cellules carcinomateuses, en particulier sur les biopsies de contrôle. Il permet également, couplé à des marqueurs lymphoïdes, de différencier le carcinome épidermoïde non kératinisant indifférencié d'un lymphome (en particulier de type immunoblastique), ce diagnostic différentiel pouvant être très difficile sur la lame d'hématoxylline éosine seule, dans le cavum et les adénopathies.

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 **(21).**

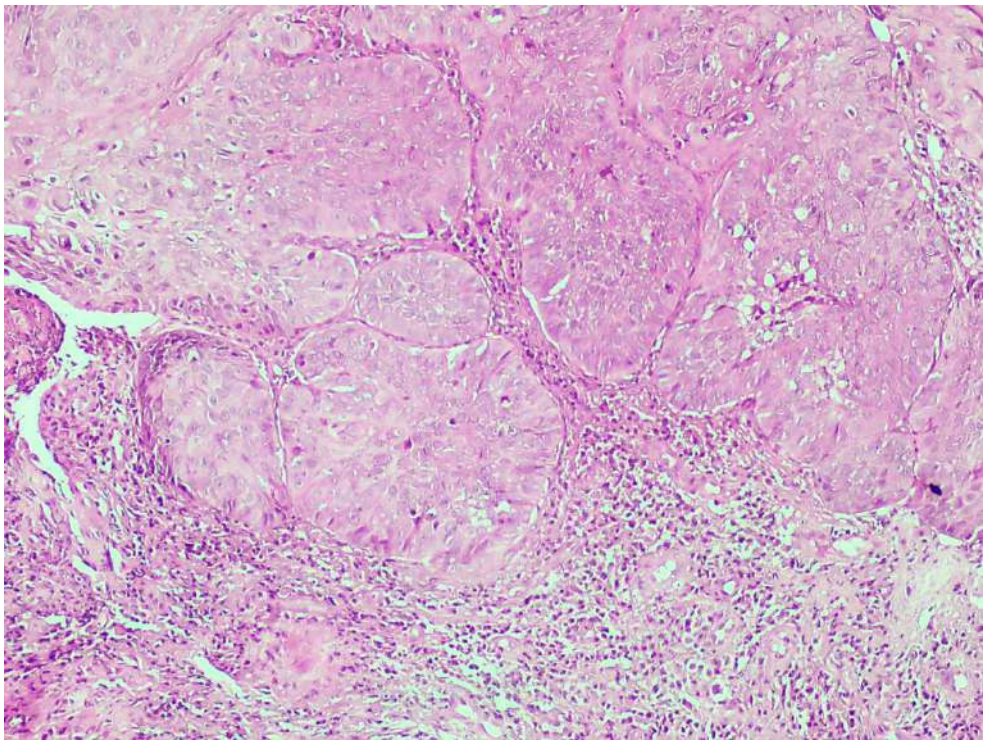
Le SOX 10 est positif dans le carcinome épidermoïde basaloïde **(22)**.



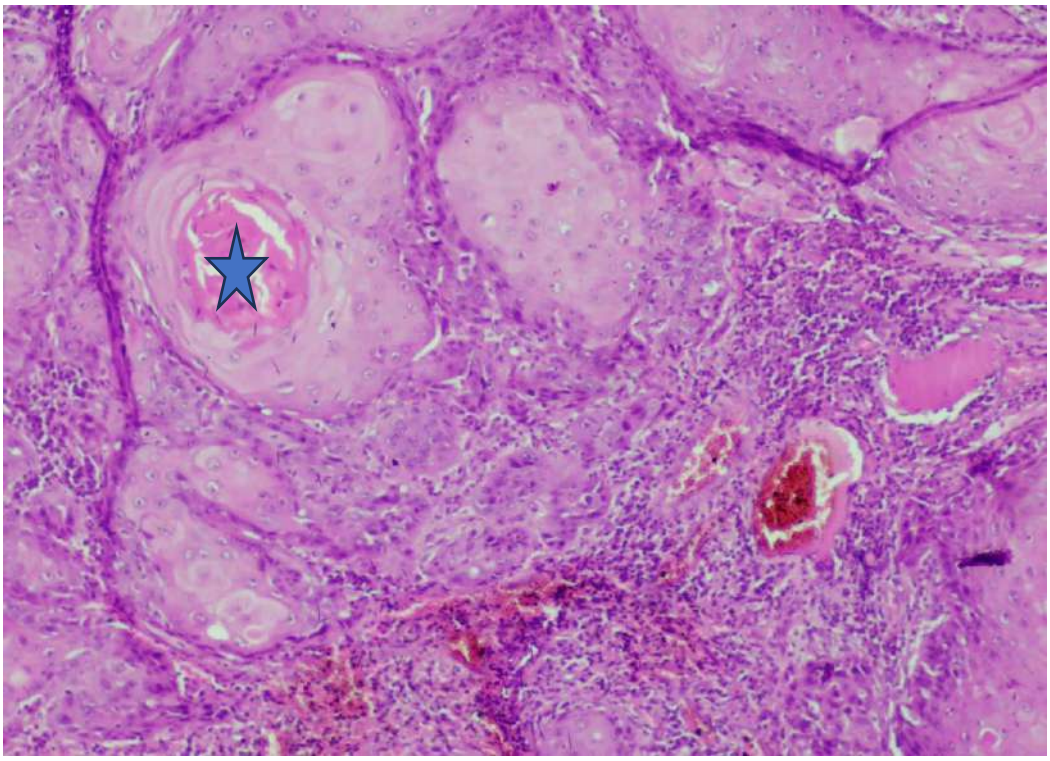
Carcinome épidermoïde indifférencié EBV dépendant : Amas de cellules d'aspect syncytial, munies de noyaux fortement nucléolés, au sein d 'un stroma lymphoïde



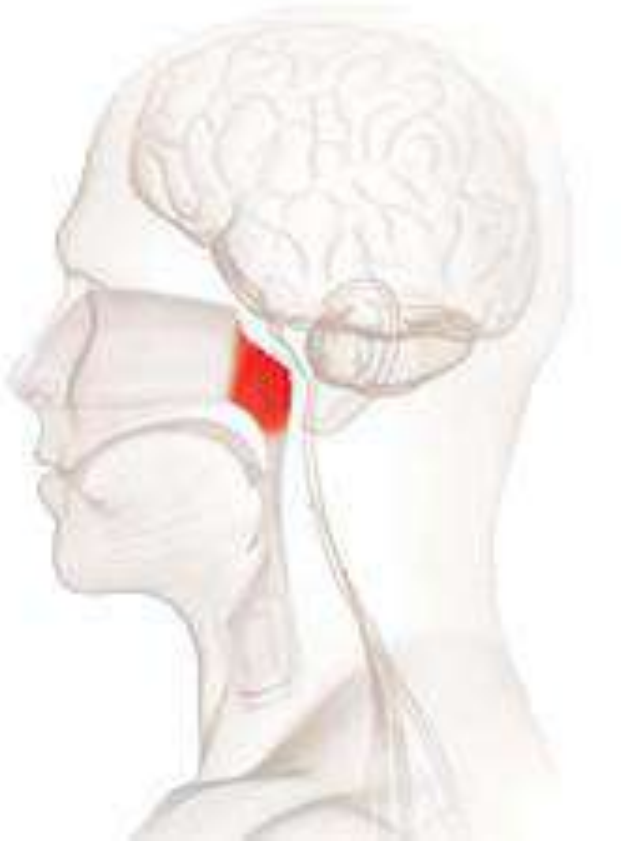
Carcinome épidermoïde de type basaloïde : cellules tumorales d'aspect basaloïde, avec disposition palissadique en périphérie. Les amas sont parfois centrés par de la nécrose (étoile)



Carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant



Le carcinome épidermoïde différencié kératinisant (*indépendant de l'EBV) :* la kératinisation est sous forme de globe cornés (étoile)



Chapitre V

Diagnostic positif

Diagnostic positif

Etude clinique

Imen Zoghlemi, Emna Rejeb, Safa Nefzaoui, Nadia Romdhane, Ines Hriga, Chiraz Mbarek
Service ORL, Hopital Habib Thameur

Sommaire

Chapitre V : Diagnostic positif 67
Etude clinique 67
1. Etude clinique 67
   1.1. Circonstances de découverte et signes fonctionnels du carcinome du nasopharynx en Tunisie 67
   1.2. Syndrome ganglionnaire 67
   1.3. Syndrome otologique 68
   1.4. Syndrome rhinologique 69
   1.5. Signes neurologiques 69
   1.6. Signes généraux et syndromes paranéoplasiques 69
   1.7. Découverte sur métastases d'emblée 70
2. Examen physique dans les cancers du nasopharynx (CNP) 71
   2.1. Examen rhinologique : 71
   2.2. Examen cervical : 72
   2.3. Examen de l'oropharynx : 73
   2.4. Examen otoscopique : 73
   2.5. Examen des paires crâniennes : 74
3. Evaluation de la douleur : 75
4. Examen général 75

Références 77

Prélèvements à visée diagnostique 78
1. Techniques de prélèvement pour le diagnostic du carcinome nasopharyngé 78
   1.1. Biopsie endoscopique dirigée 78
   1.2. Dépistage sérologique et détection de l'ADN du virus EBV 79
   1.3. Méthylation de l'ADN plasmatique acellulaire du virus EBV 80
   1.4. Cytologie exfoliative et prélèvements nasopharyngés (brossage/frottis) 81
   1.5. Biopsie endoscopique transnasale par aspiration à l'aiguille fine (BAAF) 82
2. Rôle de l'imagerie pré-traitement du carcinome nasopharyngé 83

3. Place des prélèvements ganglionnaires dans le diagnostic du carcinome nasopharyngé 84
3.1. Cytologie ganglionnaire par ponction-aspiration à l'aiguille fine (PAAF) 84
3.2. Biopsie ganglionnaire à l'aiguille semi-automatique (Tru-Cut / core-needle biopsy) 85
3.3. Biopsie ganglionnaire chirurgicale..... 86
3.4. Apport de la recherche de l'EBV sur les prélèvements ganglionnaires..... 87
4. Résumé et perspectives 88
Références 88

1. Etude clinique

1.1. Circonstances de découverte et signes fonctionnels du carcinome du nasopharynx en Tunisie

Le carcinome du nasopharynx (CNP), ou cancer du cavum, représente une entité particulière en Tunisie, pays classé zone d'incidence intermédiaire. La majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé, ce qui s'explique par la nature trompeuse et polymorphe des symptômes inauguraux.

Quatre syndromes ont été décrits : ganglionnaire - otologique. – rhinologique et neurologique.

Ces syndromes peuvent se manifester de manière concomitante ou isolée lors de la phase diagnostique. Les adénopathies cervicales et les signes otologiques sont inauguraux dans plus de 50% des cas [1].

1.2. Syndrome ganglionnaire

Les adénopathies cervicales constituent la manifestation la plus fréquente du carcinome nasopharyngé (CNP). Dans une méta-analyse regroupant 13 études et 2920 patients, environ 85 % des patients se présentaient avec une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic [1]. Sur le plan physiopathologique, cette prédominance s'explique par la richesse du drainage lymphatique du nasopharynx et la tendance des carcinomes indifférenciés (UCNT) à disséminer précocement. Du fait de la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales. L'extension se fait généralement selon un schéma ordonné, avec une fréquence de saut de relais estimée entre 0,5 % et 7,9 % [1]. D'une manière générale, les atteintes ganglionnaires peuvent être divisées en secteurs de risque élevé, intermédiaire et faible [1].

❖ **Secteurs ganglionnaires à haut risque** :

- Les ganglions rétropharyngés dans 69,4 % des cas.
- Les ganglions du niveau II (jugulo-carotidiens supérieurs) dans 70,4 %. Ces deux secteurs sont considérées comme les premiers relais lymphatiques drainant le nasopharynx.

❖ **Secteurs ganglionnaires à risque intermédiaire** :

- Secteur III : 44,9 %
- Secteur IV : 11,2 %
- Secteur V :26,7 %

Ces localisations correspondent au deuxième relais de drainage.

❖ **Secteurs ganglionnaires à faible risque** :

- Ganglions supraclaviculaires : 8,8 **%**
- Secteur IB : 2,7 **%**, VI : 2 %
- Ganglions parotidiens : 0,9 %
- Ces localisations sont rares et considérées comme des sites de diffusion tardive.

En Tunisie, l'adénopathie cervicale constitue le mode de révélation le plus fréquent, rapportée dans 55 à 75 % des cas selon les séries locales [2,3]. Ces données concordent avec celles des zones à forte endémicité, où l'adénopathie cervicale est rapportée comme symptôme inaugural dans 70 à 85 % des cas [4]. Chez l'enfant, l'adénopathie isolée est parfois l'unique manifestation initiale, expliquant des retards diagnostiques, car souvent interprétée à tort comme réactionnelle ou infectieuse. La systématisation d'une endoscopie nasale devant toute adénopathie cervicale inexpliquée demeure la clé du diagnostic précoce.

1.3. Syndrome otologique

Les manifestations otologiques sont observées chez 30 à 50 % des patients dans les séries tunisiennes [3]. Dans les zones d'endémie asiatique, la fréquence de ces symptômes est similaire (30 à 45 %) [5]. Elles traduisent l'obstruction de la trompe d'Eustache par la tumeur, souvent située au niveau du récessus pharyngé de Rosenmüller. Le tableau clinique associe une hypoacousie progressive, une sensation d'oreille bouchée, une autophonie parfois des acouphènes et, plus rarement, une otalgie. L'otite séromuqueuse chronique unilatérale, surtout

chez l'adulte, constitue un signe d'alerte majeur devant conduire à une endoscopie nasale systématique.

1.4. Syndrome rhinologique

Les signes rhinologiques sont présents dans 20 à 45 % des cas en Tunisie [2,3]. Les taux rapportés en Asie du Sud-Est sont comparables (25 à 40 %) [6]. Ils traduisent l'extension tumorale vers les fosses nasales. Ils associent une symptomatologie non spécifique : une obstruction nasale chronique unilatérale, une rhinorrhée purulente résistante au traitement médical ou rhinorrhées sanglantes, une cacosmie, Une épistaxis récidivante constitue un signe d'alerte. Leur négligence et leur attribution fréquente à des pathologies bénignes explique les retards diagnostiques.

1.5. Signes neurologiques

Ils sont révélateurs de formes localement avancées et concernent 5 à 12 % des patients dans les séries tunisiennes [2,3]. Dans les séries asiatiques, la fréquence est légèrement plus élevée (8–15 %), [1]. Ces signes traduisent l'envahissement de la base du crâne avec orientation localisatrice fiable. Les céphalées atypiques, tenaces et rebelles aux antalgiques constituent le signe le plus fréquent. L'atteinte des nerfs crâniens se traduit par des névralgies faciales (atteinte du V2-V3), des diplopies liées à une atteinte des nerfs oculomoteurs (III, IV, VI), ou encore un syndrome du sinus caverneux (une ophtalmoplégie, un chémosis, une exophtalmie, un syndrome de Horner ou une perte sensitive dans le territoire du nerf trijumeau), atteinte du nerf grand hypoglosse (XII) (Faiblesse, atrophie et déviation de la langue du côté de la lésion.) et une dysphonie par envahissement du nerf vague (X) [7].

1.6. Signes généraux et syndromes paranéoplasiques

Bien que rares (<10 %), les syndromes paranéoplasiques constituent un mode de révélation du CNP à ne pas négliger, surtout dans les zones à forte endémicité.

- Ils comprennent l'amaigrissement, l'asthénie et l'altération de l'état général. Certains syndromes paranéoplasiques rares sont décrits dans la littérature (dermatomyosite, anémie hémolytique auto-immune), mais leur contribution au diagnostic initial reste marginale [6] :

- **Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton** (<1 %) : fatigabilité musculaire, dysautonomie
- **Syndrome néphrotique** (**0,3–0,5)**: protéinurie massive, hypoalbuminémie, œdèmes
- **Ostéoarthropathie hypertrophiante :** rapporté rarement et se manifeste par des douleurs articulaires, hippocratisme digital ;
- **Sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)** : hyponatrémie, convulsions
- **Manifestations auto-immunes (<1 %). :** dermatomyosite, polymyosite, anémies hémolytiques.

1.7. Découverte sur métastases d'emblée

En Tunisie, 6 à 11 % des patients présentent des métastases au moment du diagnostic [8]. Les sites les plus fréquemment atteints sont l'os, le poumon et le foie. Cette présentation témoigne d'un diagnostic tardif et confère un pronostic péjoratif. Ces chiffres sont légèrement supérieurs à ceux rapportés dans les zones d'endémicité élevée (4 à 8 %), traduisant des délais diagnostiques encore plus marqués [6].

Points clés à retenir

Un **diagnostic précoce** du cancer nasopharyngé améliore nettement le pronostic.

Quand y penser ?

Adénopathie cervicale dure, indolore, surtout haute et postérieure.
Otite séromuqueuse unilatérale persistante chez l'adulte.
Obstruction nasale ou épistaxis inexpliquée.
Céphalées atypiques ou **atteinte des nerfs crâniens**.

→ Ces signes imposent **une endoscopie nasale systématique**

Les signes neurologiques caractérisent les formes localement avancées du cancer du nasopharynx.

2.Examen physique dans les cancers du nasopharynx (CNP)

2.1. Examen rhinologique :

L'endoscopie nasopharyngée constitue un examen essentiel, réalisée à l'aide d'un nasofibroscope souple ou d'un endoscope rigide. Elle permet une évaluation directe et précise de la muqueuse nasopharyngée, incluant le toit du nasopharynx, les choanes, la voûte, les récessus pharyngés - en particulier le récessus de Rosenmüller, siège de prédilection des tumeurs nasopharyngées [9] ainsi que les orifices tubaires. L'examen est effectué sous anesthésie locale après rétraction de la muqueuse nasale à l'aide d'un vasoconstricteur topique, ce qui améliore la visibilité des structures et la détection d'anomalies muqueuses (Figure1). Cette exploration minutieuse permet aussi de réaliser une biopsie ciblée sous contrôle endoscopique pour confirmer le diagnostic histologique.

Figure 1 : examen endoscopique des fosses nasales

En présence d'une tumeur exophytique, l'endoscopie peut révéler une masse bourgeonnante, irrégulière, parfois lobulée ou végétante, à surface ulcérée ou nécrotique, souvent recouverte de sécrétions muco-purulentes. Sa couleur varie de rosée à rouge violacée, voire grisâtre selon la nécrose ou les phénomènes de surinfection, et la lésion saigne facilement au contact de l'endoscope.

Cependant, dans environ 5 à 10 % des cas, notamment dans les formes infiltrantes sous-muqueuses, l'aspect endoscopique peut être trompeusement normal. La surface peut alors apparaître lisse, discrètement bombée (figure 2) ou légèrement œdématiée, sans ulcération visible, se limitant parfois à une simple rougeur ou un œdème modéré [10].

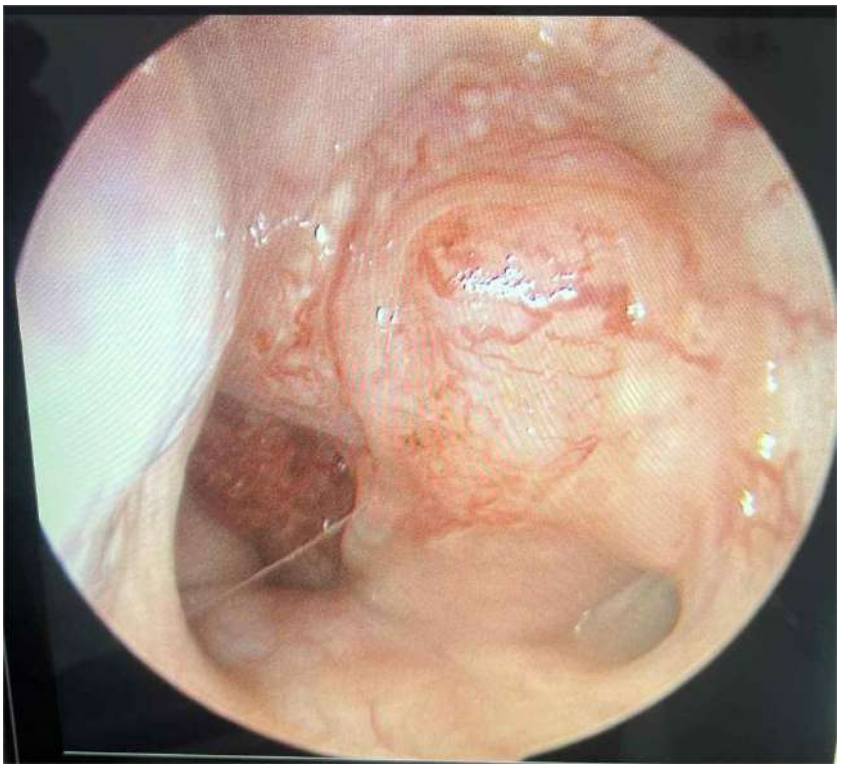


Figure 2 : Bombement de la fossette de Rosen müller gauche à surface lisse

2.2. Examen cervical :

La palpation des aires ganglionnaires cervicales et parotidiennes constitue une étape essentielle du bilan du carcinome nasopharyngé (CNP), les adénopathies cervicales représentant souvent la première manifestation clinique, parfois bien avant l'identification de la tumeur primitive.

Dans une série tunisienne rapportée par Korbi et al., une atteinte ganglionnaire a été retrouvée dans 75 % des cas, initialement mise en évidence à l'examen clinique [3]. Une méta-analyse réalisée par Francis et al. en 2012, portant sur 2920 cas de CNP, a mis en évidence la fréquence des métastases ganglionnaires confirmées par IRM : les régions les plus fréquemment atteintes étaient le secteur rétropharyngé et le secteur IIa (Figure 3), premiers relais du drainage lymphatique du nasopharynx. Viennent ensuite les secteurs III, IV et V.

En revanche, les ganglions supraclaviculaires, ainsi que ceux des secteurs Ib, VI et parotidien, sont plus rarement touchés, tandis que le secteur Ia n'est jamais atteint. Les adénopathies se présentent typiquement comme une masse ferme, dure, indolore et unilatérale. La fixité aux plans profonds constitue un signe de malignité plus avancé [1].

Figure 3 : Adénopathie jugulocarotidienne haute gauche de 3 cm

2.3. Examen de l'oropharynx :

L'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx doit porter une attention particulière aux lésions muqueuses, à l'état dentaire, ainsi qu'à la palpation de la langue, de sa base et du plancher buccal. Il a pour principal objectif de détecter une éventuelle extension tumorale vers le bas à partir du nasopharynx, notamment dans les formes localement avancées. Cette progression peut se manifester par une atteinte continue du voile du palais, de la luette ou encore de la paroi postérieure de l'oropharynx, entraînant des signes tels qu'un bombement du palais mou, une fixité ou un abaissement du voile, des asymétries, voire des ulcérations ou infiltrations.

2.4. Examen otoscopique :

L'examen otoscopique est essentiel dans l'évaluation du CNP, car la tumeur peut obstruer la trompe d'Eustache et provoquer une otite séromuqueuse unilatérale. On observe alors un tympan mat, rétracté ou présentant un niveau hydro-aérique (figure 4).

Figure 4 : Aspect otoscopique d'otite séro-muqueuse droite

2.5. Examen des paires crâniennes :

Dans le CNP, l'atteinte des nerfs crâniens survient généralement dans les formes localement avancées, par extension tumorale vers la base du crâne, en particulier au niveau des foramens et du sinus caverneux. Les nerfs les plus fréquemment touchés sont le trijumeau (V), l'abducens (VI), le glossopharyngien (IX), le vague (X), le spinal accessoire (XI) et l'hypoglosse (XII). L'atteinte du nerf trijumeau se manifeste par des douleurs faciales, des paresthésies ou une hypoesthésie dans les territoires V2 et V3. L'atteinte du VI se traduit par une diplopie horizontale liée à une paralysie du muscle droit latéral. L'extension vers le foramen jugulaire peut entraîner une atteinte des nerfs IX, X et XI, provoquant une dysphagie, une voix nasonnée, une dysphonie ou une faiblesse des muscles sternocléidomastoïdien et trapèze. L'atteinte du XII, par envahissement du canal hypoglosse, se manifeste par une déviation de la langue du côté atteint avec amyotrophie. Plus rarement, les nerfs III, IV et VII peuvent être concernés en cas d'extension tumorale plus étendue, entraînant des signes tels que ptosis, troubles oculomoteurs ou paralysie faciale [11].

3.Evaluation de la douleur :

Chez les patients atteints de cancer du nasopharynx (CNP), l'évaluation de la douleur repose sur un interrogatoire approfondi visant à en caractériser précisément les différentes composantes : l'intensité (à l'aide d'échelles d'auto-évaluation validées telles que l'Échelle Visuelle Analogique (EVA), l'Échelle Numérique (EN) ou l'Échelle Verbale Simple (EVS)), la localisation et ses irradiations, la durée, ainsi que les facteurs déclenchants. Les douleurs sont le plus souvent d'origine tumorale, se manifestant par une otalgie réflexe, des céphalées ou des douleurs à caractère neuropathique liées à l'atteinte des nerfs crâniens [12].

4.Examen général

L'examen général doit débuter par l'évaluation de l'état clinique global du patient. Il est essentiel de rechercher une altération de l'état général, notamment une perte de poids, une asthénie marquée, des sueurs nocturnes ou une fièvre inexpliquée. L'examen thoracique et abdominal vise à dépister d'éventuelles métastases à distance, en particulier une hépatomégalie, des douleurs osseuses ou des anomalies à l'auscultation pulmonaire. Enfin, un examen dermatologique soigneux du tégument et du cuir chevelu est recommandé pour détecter des signes discrets mais évocateurs de syndromes paranéoplasiques.

- **Syndromes paranéoplasiques dans le CNP**

Lors de l'examen clinique d'un cancer du nasopharynx (CNP), outre les signes locaux, il est important de rechercher d'éventuels syndromes paranéoplasiques (SPN), bien que ceux-ci soient rares. Parmi eux, la dermatomyosite est l'un des plus fréquemment associés, se manifestant par une faiblesse musculaire proximale et des lésions cutanées caractéristiques telles qu'un rash malaire, des papules de Gottron ou un érythème périunguéal. La prévalence du CNP chez les patients atteints de dermatomyosite est estimée à environ 3,3 %, particulièrement élevée en Asie [13].

D'autres SPN ont été rapportés, notamment hématologiques (myélémie, hypertrophie ostéoarthropathique, hippocratisme digital) et neurologiques (atteintes centrales ou périphériques telles que le syndrome opsoclonus-myoclonus ou diverses neuropathies) [14], bien que plus rares. Les syndromes endocriniens paranéoplasiques restent exceptionnels, avec quelques cas de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou d'hypercortisolisme ectopique décrits [15].

Points clés de l'examen clinique du CNP :

Endoscopie nasopharyngée : examen essentiel permettant la visualisation directe de la tumeur et la réalisation d'une biopsie ciblée pour confirmation histologique.

Aspect tumoral : masse bourgeonnante, irrégulière, ulcérée ou nécrotique ; 5–10 % des cas peuvent présenter des formes infiltrantes sous-muqueuses trompeuses.

Adénopathies cervicales : premières manifestations fréquentes, fermes, indolores, unilatérales ; la fixité aux plans profonds suggère une malignité avancée.

Atteinte des nerfs crâniens : V, VI, IX–X–XI–XII ; signes neurologiques variables selon le nerf touché.

Évaluation de la douleur : EVA, EN, EVS ; douleur tumorale souvent sous forme d'otalgie réflexe, céphalées ou douleurs neuropathiques.

Les syndromes paranéoplasiques les plus fréquents : dermatomyosite, manifestations hématologiques, neurologiques ou endocriniennes (rares).

Références

1. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*. 2012;12:98. doi:10.1186/1471-2407-12-98
2. Bah W, et al. *Nasopharyngeal carcinoma incidence in North Tunisia*. Tunisian Cancer Registry, 2015. PubMed PMID: 26077561.
3. El Korbi A, et al. *Résultats thérapeutiques des carcinomes nasopharyngés*. Pan Afr Med J. 2021;38:348. doi:10.11604/pamj.2021.38.348.29377.
4. Cantù G, et al. *Nasopharyngeal carcinoma. A "different" head and neck cancer*. Oral Oncol. 2023;143:106460.
5. StatPearls. *Nasopharyngeal Cancer*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
6. Chang ET, et al. *The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021;30(6):1035-1047.
7. Mo HY, Sun R, Sun J, Zhang Q, Huang WJ, Li YX, Yang J, Mai HQ. Valeur pronostique du prétraitement et de la durée de récupération de la paralysie des nerfs crâniens dans le carcinome nasopharyngé. Radiat Oncol. 07 sept. 2012 ; 7:149.
8. Bouaouina N, et al. *Metastatic nasopharynx cancer at diagnosis: Tunisian data*. J Afr Cancer. 2018;10:112-117.
9. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol. 2007 Oct;17(10):2622-30.
10. Loh KS, Goh BC, Lu J, Hsieh WS, Tan L. Familial nasopharyngeal carcinoma in a cohort of 200 patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;132(1):82-85.
11. Azarpira N, Taghipour M, Pourjebely M. Nasopharyngeal carcinoma with skull base erosion: cytologic findings. Iran Red Crescent Med J. 2012 Aug;14(8):492-4.
12. Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. Cancers [Internet]. 10 avr 2019 [cité 19 avr 2022];11(4):510.
13. Irekeola AA, Shueb RH, E.A.R. ENS, Wada Y, Abdul Rahman Z, Ahmad S, Mohamud R, Mat Lazim N, Yean CY. Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma in Patients with Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021 Apr 14;13(8):1886
14. Stewart KE, Zeidler M, Srinivasan D, Yeo JCL. Opsoclonus-myoclonus paraneoplastic syndrome in nasopharyngeal carcinoma. BMJ Case Rep. 2022 Oct 26;15(10):e250871
15. Tan KC, Nicholls J, Kung AW, Leong L, Lam KS. Unusual endocrine presentations of nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1996 May 15;77(10):1967-72.

Prélèvements à visée diagnostique

Nawres Bouaziz, Mahdi Ferjaoui, Jamel Koubaa

Service ORL, EPS Fattouma Bourguiba

1. Techniques de prélèvement pour le diagnostic du carcinome nasopharyngé

Le carcinome du nasopharynx (NPC) se développe à partir de l'épithélium muqueux du nasopharynx, fréquemment localisé dans les cryptes pharyngées. Il s'agit d'une tumeur maligne très agressive, souvent à l'origine de métastases à distance (10 % au moment du diagnostic), représentant un défi majeur de santé publique, notamment dans certaines régions du monde [1].

L'endoscopie nasopharyngée associée à l'étude anatomopathologique des lésions suspectes reste la méthode de référence pour le diagnostic du NPC. Cependant, la présence d'une tumeur sous-muqueuse ou de petites tumeurs peut entraîner des faux négatifs lors des examens endoscopiques [1,2,3].

Une imagerie est recommandée pour détecter la lésion et déterminer le stade du cancer, en utilisant des techniques telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM). Ces méthodes ne sont pas idéales pour la détection précoce ou le dépistage à grande échelle de la maladie.

L'utilisation des anticorps plasmatiques anti-EBV, de la détection de l'ADN du NPC, de l'exocytologie nasopharyngée et de la méthylation de l'ADN acellulaire pour le dépistage précoce du NPC suscite un intérêt croissant.

1.1. Biopsie endoscopique dirigée

L'endoscopie nasopharyngée, associée à l'étude anatomopathologique des lésions suspectes, reste la méthode la plus fiable pour diagnostiquer un NPC. L'amélioration des outils endoscopiques et l'essor des prélèvements dirigés en consultation ont transformé la stratégie diagnostique [1,3].

L'endoscopie nasopharyngée est la technique de choix pour examiner le nasopharynx ; elle se réalise à l'aide d'une optique rigide ou d'un naso-fibroscope souple après rétraction de la

muqueuse par un anesthésique local associé à un vasoconstricteur. Elle permet de préciser le point de départ de la tumeur, son volume et son aspect macroscopique, ainsi que les extensions locales, et surtout de pratiquer des biopsies dirigées au niveau de la zone la plus suspecte. Des prélèvements multiples sont recommandés pour permettre un diagnostic anatomopathologique fiable, éventuellement complétés par des études complémentaires (immunohistochimie, recherche d'EBV, etc.).

Les biopsies en consultation offrent l'avantage de prélever des échantillons de tissus lors de l'évaluation initiale du patient, ce qui raccourcit le délai de diagnostic et de traitement et réduit les coûts par rapport aux procédures au bloc opératoire [4].

Les études démontrent que ces biopsies sont généralement sûres, bien tolérées et fournissent des résultats diagnostiques fiables dans des contextes cliniques appropriés. Elles peuvent être un outil précieux pour le bilan initial des patients présentant des lésions suspectes, accélérant le diagnostic et la prise en charge tout en offrant une alternative pratique aux interventions au bloc opératoire [4].

L'endoscopie sous anesthésie générale peut être envisagée si la lésion n'est pas accessible ou visible sous anesthésie locale. Elle est recommandée en cas de biopsies négatives en consultation avec une forte suspicion à l'examen clinique et/ou à l'imagerie [1].

Cependant, la présence d'une lésion sous-muqueuse ou une distribution multifocale peut entraîner des faux négatifs lors des examens endoscopiques. Les lésions nasopharyngées dissimulées dans la muqueuse ou présentant une hyperplasie lymphoïde normale compliquent également le diagnostic. Les échantillons de petite taille, souvent superficiels, peuvent être à l'origine d'un sous-échantillonnage, source d'incertitude diagnostique [1,3,4].

1.2. Dépistage sérologique et détection de l'ADN du virus EBV

1.2.1. Détection des anticorps anti-EBV

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est bien connu pour son association au carcinome du nasopharynx. Plusieurs études ont montré des titres élevés d'immunoglobuline A (IgA) dirigés contre les antigènes de l'EBV [5].

Actuellement, il existe trois cibles principales pour la détection des anticorps anti-EBV : l'antigène de capside anti-EBV (IgA anti-VCA), l'antigène nucléaire anti-EBV (IgA anti-EBNA-1) et l'antigène précoce (IgA anti-EA). Ces anticorps sont significativement élevés chez les patients atteints de NPC par rapport aux personnes saines, ce qui justifie l'utilisation

de la sérologie IgA anti-EBV comme outil de dépistage dans les populations endémiques à haut risque [1,5,6].

Deux tests immuno-enzymatiques (ELISA) utilisant les IgA-VCA et IgA-EBNA1 ont été utilisés pour le dépistage des NPC, avec une sensibilité de 91,45 % et une spécificité de 93,45 % [7].

Liu et al. [8] ont utilisé la méthode ELISA pour détecter six marqueurs sériques (IgA-VCA, IgA-EA, IgA-EBNA1, IgG-EBNA1, IgA-Zta et IgG-Rta) chez 191 patients atteints de NPC et 337 témoins. Les résultats ont montré que l'association IgA-VCA et IgA-EBNA1 constituait la meilleure combinaison, avec une sensibilité de 95,3 % et une spécificité de 94,1 %. La détection de IgA-VCA combinée à IgA-EBNA1 par ELISA peut donc être utilisée comme stratégie diagnostique sérologique privilégiée pour le dépistage dans les zones à forte incidence du NPC.

1.2.2. ADN plasmatique du virus EBV

Bien que le test sérologique IgA soit le test EBV le plus utilisé, la détection de l'ADN plasmatique du virus EBV libéré lors de la réplication tumorale a démontré de meilleurs résultats dans le dépistage, la prédiction et la détection des récidives à distance dans les populations endémiques [6].

Des études utilisant une approche PCR (réaction en chaîne par polymérase) ciblant une séquence répétée du génome du virus EBV ont confirmé une association statistiquement significative entre le NPC et un taux élevé d'ADN du virus EBV dans le plasma. La détection de l'ADN viral circulant offre une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des tests sérologiques IgA anti-EBV pour la détection du NPC [1,5].

Une étude récente a comparé la précision diagnostique des anticorps anti-EBV et de la charge d'ADN. L'anticorps anti-EBV présentait une sensibilité de 88,4 % et une spécificité de 94,9 %, tandis que la charge d'ADN anti-EBV présentait une sensibilité de 93,2 % et une spécificité de 98,1 % [9].

Dans les zones où le NPC est fréquent, il est conseillé d'utiliser l'ADN plasmatique du EBV, associé à l'endoscopie et à l'IRM, pour diagnostiquer précocement le NPC asymptomatique. Des études cliniques ont montré que le taux d'ADN du virus EBV plasmatique constitue un biomarqueur pronostique indépendant du carcinome nasopharyngé [1,5].

1.3. Méthylation de l'ADN plasmatique acellulaire du virus EBV

L'examen de la méthylation de l'ADN acellulaire permet l'évaluation non invasive de la progression de la maladie chez les patients atteints de cancer à un stade précoce ou avancé. La

principale altération épigénétique est l'hyperméthylation du gène suppresseur de tumeur (TSG) polychromosomique 3p. L'hyperméthylation anormale de l'ADN dans le NPC entraîne l'inactivation des TSG situés sur les chromosomes, tels que ADAM, BLU, DLEC1, GNAT1, LARS2, LTF, MLH1, RASSF1A, RAR-β, TIG1, VHL1, PTPRG et ITGA9, contribuant significativement au développement de ce type de cancer [1].

La combinaison de la méthylation de l'ADN acellulaire et des tests sérologiques de l'EBV est essentielle pour améliorer la valeur prédictive positive (VPP) du dépistage précoce du NPC. Une nouvelle technologie de détection de la méthylation de l'ADN acellulaire par séquençage de nouvelle génération a été développée et a démontré ses avantages dans les applications cliniques pour la détection précoce du cancer nasopharyngé [6].

1.4. Cytologie exfoliative et prélèvements nasopharyngés (brossage/frottis)

Le lien étiologique étroit entre l'infection par l'EBV et le NPC se reflète clairement dans la charge virale anormale et la dérégulation de l'expression du gène de l'EBV dans les cellules tumorales [10,11].

Le frottis ou le brossage nasopharyngé, méthode d'échantillonnage non invasive et pratique de prélèvement de tissus, entre en contact direct avec le site néoplasique et permet de prélever des cellules épithéliales exfoliatives ou tumorales. Il permet d'obtenir suffisamment de matériel tumoral pour l'analyse de l'acide nucléique viral, notamment l'ADN, l'ARNm et les microARN du virus EBV [10].

Les études confirment que le brossage nasopharyngé est une méthode d'échantillonnage pertinente, utile et efficace pour le diagnostic du NPC à partir des acides nucléiques viraux. D'après Zhang et al. [12], l'ADN de l'EBV était significativement augmenté lors du brossage nasopharyngé ($p < 0,001$) et dans les échantillons de tissus ($p < 0,001$) de patients atteints de NPC, par rapport à ceux de sujets sains.

Du fait de ses avantages (facilité de manipulation, caractère non invasif, bonne acceptabilité par les patients, faible coût et répétabilité), le brossage nasopharyngé suscite un intérêt croissant. Il est appliqué au dépistage à grande échelle dans les populations à haut risque. Afin de réduire le risque de diagnostic positif erroné du NPC, le brossage nasopharyngé pour détecter la charge d'ADN de l'EBV ou le statut de méthylation du promoteur des TSG a suscité un intérêt considérable comme test de dépistage du NPC dans les groupes à haut risque présentant un risque sérologique élevé pour l'EBV [1,12].

Zhang et al. [13] ont mené une étude évaluant la possibilité d'identifier des marqueurs de méthylation (RASSF1A et DAPK) de cellules tumorales dans des écouvillons nasopharyngés

par PCR multiplex spécifique de la méthylation (MMSP) pour le diagnostic du NPC. L'étude a révélé une sensibilité de 98 % pour l'identification des marqueurs de méthylation dans les écouvillons nasopharyngés, avec une spécificité de 100 %, équivalente à celle de la biopsie.

1.5. Biopsie endoscopique transnasale par aspiration à l'aiguille fine (BAAF)

Cliniquement, la tumeur des patients présentant des lésions sous-muqueuses n'est pas exophytique. Ces cas sont souvent qualifiés de NPC occultes. La localisation de ces lésions est généralement dissimulée, mais les taux plasmatiques d'ADN-EBV ou d'anticorps anti-EBV sont généralement élevés chez ces patients, et les lésions tumorales peuvent être visualisées par IRM, TDM ou TEP-TDM [14].

Il est donc urgent de trouver des moyens efficaces pour améliorer le taux de diagnostic de ces patients atteints de NPC occulte. L'application clinique de la BAAF sous guidage échographique, tomodensitométrique ou endoscopique est largement répandue.

La biopsie endoscopique transnasale par aspiration à l'aiguille fine guidée par imagerie préopératoire en temps différé constitue une technique innovante qui peut améliorer l'efficacité diagnostique des cancers du nasopharynx survenant dans l'espace sous-muqueux en cas d'échec de biopsie conventionnelle. Sa procédure est relativement simple, sûre et reproductible. Elle peut constituer une option supplémentaire à la biopsie nasopharyngée conventionnelle [14].

Tang et al. [14] ont mené une étude sur 50 patients présentant une suspicion de NPC à croissance sous-muqueuse après échec de biopsies classiques. Les résultats de l'efficacité diagnostique de la ponction-biopsie transnasale endoscopique (Figure 1) étaient : sensibilité de 89,2 % ; spécificité de 100,0 % ; valeur prédictive positive de 100,0 % et valeur prédictive négative de 76,5 %.

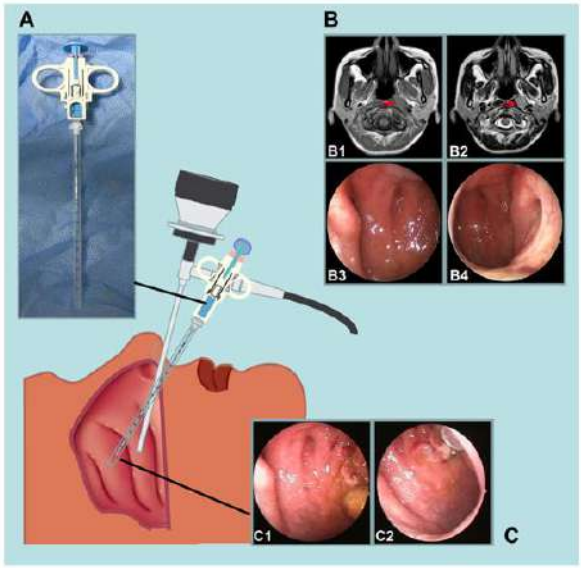


Figure 1 : Schéma de la biopsie par aspiration à l'aiguille fine endoscopique transnasale guidée par imagerie. (A) Aiguille de biopsie. (B1-2) L'IRM a montré que la lésion (flèche rouge) est située dans l'espace parapharyngé. (B3-4) La nasopharyngoscopie révèle une muqueuse nasopharyngée bilatérale lisse et aucune lésion évidente. (C1-2) Désinfection du site de ponction du nasopharynx avant l'intervention. Le patient est correctement positionné et une fine aiguille de ponction est placée directement sous l'endoscope nasal. Après la biopsie par aspiration à l'aiguille fine, l'hémostase doit être réalisée [14].

2. Rôle de l'imagerie pré-traitement du carcinome nasopharyngé

En pré-traitement, les principaux défis diagnostiques de l'imagerie, en particulier l'IRM consistent à différencier la tumeur de l'hyperplasie bénigne, des autres tumeurs de la base du crâne, et à préciser les extensions tumorales [15].

La biopsie endoscopique est recommandée pour le diagnostic du NPC. Cependant, une partie des lésions tumorales sont invisibles à l'endoscopie, mais détectées par IRM. L'IRM présente une sensibilité, une spécificité et une valeur prédictive négative globales élevées pour la détection du NPC. Elle peut être utile pour la détection des lésions avant une biopsie endoscopique.

Les études confirment l'intérêt de l'IRM comme outil diagnostique de première intention pour la détection des lésions, en complément de son rôle établi dans la stadification locorégionale de la tumeur. Pratiquée avant une biopsie endoscopique, elle peut augmenter le rendement de cette dernière ou aider à décider de l'éviter chez les patients présentant une faible probabilité de la maladie [16].

Les techniques d'imagerie orientent le site de prélèvement (zones sous-muqueuses) et peuvent guider la décision entre biopsie endoscopique en consultation ou exploration sous anesthésie

générale. Le rôle de l'imagerie est donc crucial pour planifier un prélèvement sûr et représentatif. Les études ont montré que l'IRM est plus sensible que l'endoscopie pour détecter la quasi-totalité des tumeurs, y compris celles non visibles à l'endoscopie, et que la TEP-TDM est plus précise pour détecter les petites métastases ganglionnaires [15].

3. Place des prélèvements ganglionnaires dans le diagnostic du carcinome nasopharyngé

Les adénopathies cervicales constituent souvent la première manifestation clinique ou l'élément révélateur de la maladie, notamment dans les formes à extension sous-muqueuse peu visible à l'endoscopie. Dans ce contexte, les prélèvements ganglionnaires occupent une place diagnostique essentielle, en particulier lorsque les biopsies nasopharyngées sont négatives ou techniquement difficiles à réaliser [1,2].

3.1. Cytologie ganglionnaire par ponction-aspiration à l'aiguille fine (PAAF)

La ponction-aspiration à l'aiguille fine (PAAF) ganglionnaire est une technique de prélèvement cytologique peu invasive, réalisée à l'aiguille fine (22 à 25 gauge) sous guidage échographique ou en aveugle lorsque l'adénopathie est superficielle et facilement palpable. Elle constitue souvent le premier geste diagnostique devant une adénopathie cervicale suspecte [17,18].

Dans le contexte du NPC, la PAAF ganglionnaire peut révéler des cellules carcinomateuses indifférenciées évocatrices du sous-type histologique le plus fréquent dans les zones d'endémie (carcinome non kératinisant indifférencié). La présence de cellules épithéliales malignes au sein d'un stroma lymphoïde dense est un signe cytologique hautement suggestif [17].

Les avantages de la PAAF sont nombreux : procédure rapide et réalisable en consultation, bien tolérée par le patient, faible coût et risque de complications très réduit. Elle permet d'orienter rapidement le diagnostic vers une étiologie maligne et d'initier le bilan complémentaire surtout devant une adénopathie cervicale isolée [19].

Cependant, la PAAF ne fournit qu'une analyse cytologique sans architecture tissulaire, ce qui peut être insuffisant pour une classification histologique précise selon la classification OMS. La cellularité parfois insuffisante du prélèvement, notamment dans les ganglions nécrotiques ou très fibreux, peut être à l'origine de résultats non contributifs. Sa sensibilité varie entre 70 et 90 % selon les séries pour le diagnostic de malignité cervicale [17].

La cytoponction à l'aiguille fine des ganglions lymphatiques cervicaux est un outil diagnostique précieux et fiable, mais une interprétation rigoureuse est essentielle.

La PAAF peut être complétée par des analyses moléculaires, notamment la recherche d'ADN-EBV par PCR sur le liquide de rinçage de l'aiguille, ce qui améliore significativement sa valeur diagnostique dans les populations à risque [5,20].

La recherche d'ADN de l'EBV par PCR dans le liquide de cytoponction à l'aiguille fine pourrait améliorer la sensibilité diagnostique des métastases ganglionnaires cervicales dans le NPC.

La PCR est un outil idéal pour suggérer un carcinome nasopharyngé et orienter le bilan diagnostique des tumeurs primaires occultes, facilitant un diagnostic plus précoce

La cytoponction à l'aiguille fine des ganglions lymphatiques cervicaux guidée par échographie pour le dosage de l'EBV pourrait constituer une nouvelle méthode de diagnostic des métastases ganglionnaires cervicaux, avec une sensibilité et une spécificité élevées. La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de de 95,36 % et 84,62 % dans la série de Li. Et al. [21].

3.2. Biopsie ganglionnaire à l'aiguille semi-automatique (Tru-Cut / core-needle biopsy)

La biopsie à l'aiguille semi-automatique, dite biopsie Tru-Cut ou core-needle biopsy (CNB), permet de prélever des carottes tissulaires ganglionnaires de diamètre suffisant (14 à 18 gauge) pour une analyse histologique, contrairement à la PAAF qui ne fournit qu'un matériel cytologique. Cette technique est réalisée sous guidage échographique en temps réel, ce qui en assure la sécurité et la précision [22].

Grâce aux progrès des techniques d'investigation immunohistochimiques et moléculaires, la biopsie à l'aiguille offre une alternative possible à la cytologie par aspiration à l'aiguille fine et à la biopsie-exérèse [23].

La biopsie per-cutanée à l'aiguille sous guidage échographique est un outil diagnostique couramment utilisé pour l'analyse tissulaire chez les patients atteints d'adénopathies cervico-faciales. Son utilisation est de plus en plus fréquente, en complément de la cytoponction à l'aiguille fine et elle offre une alternative à l'excision chirurgicale complète des ganglions lymphatiques [24,25].

Dans le NPC, la CNB ganglionnaire présente plusieurs avantages sur la PAAF : elle permet une analyse architecturale du tissu ganglionnaire, facilitant la classification histologique selon la nomenclature OMS, la réalisation d'études immunohistochimiques (notamment CK, p40, EBER in situ hybridation pour la détection de l'EBV) et des analyses moléculaires

complémentaires. La sensibilité de la CNB pour le diagnostic de malignité ganglionnaire est supérieure à celle de la PAAF, atteignant 90 à 97 % selon les séries [22,25].

La CNB est particulièrement indiquée en cas de résultat non contributif ou négatif de la PAAF, de ganglions de grande taille avec composante nécrotique centrale importante, ou lorsqu'une caractérisation histologique précise est nécessaire pour orienter la prise en charge thérapeutique. Elle représente une alternative efficace et peu invasive à la biopsie chirurgicale ouverte [22].

Les complications de la CNB sont rares mais incluent l'hématome, l'infection et, de façon exceptionnelle, une dissémination tumorale sur le trajet de l'aiguille. Le guidage échographique permet de minimiser ces risques en visualisant en temps réel les structures vasculaires adjacentes.

La biopsie à l'aiguille fine sous échographie est une procédure diagnostique mini-invasive utile pour les adénopathies cervicales, présentant une précision diagnostique élevée et un faible taux de complications [26].

3.3. Biopsie ganglionnaire chirurgicale

La biopsie ganglionnaire chirurgicale consiste en l'exérèse complète (biopsie excisionnelle) ou partielle (biopsie incisionnelle) d'un ganglion cervical suspect sous anesthésie locale ou générale. Elle représente la méthode de référence pour le diagnostic histologique des adénopathies cervicales lorsque les techniques percutanées (PAAF, CNB) sont négatives, non contributives ou techniquement impossibles.

Souvent, les patients atteints de NPC présentent des métastases ganglionnaires cervicales (MGC) au moment du diagnostic initial (85% des cas). La biopsie de la lésion suspecte est essentielle au diagnostic du NPC. Cependant, 3 à 5 % des patients présentent des MGC sans lésion tumorale primitive apparente. La biopsie ganglionnaire cervicale est une option pour confirmer le diagnostic chez ces patients [27].

Dans le NPC, la biopsie ganglionnaire chirurgicale est indiquée en deuxième ou troisième intention, après échec ou insuffisance des techniques moins invasives. Elle permet d'obtenir la totalité ou une large portion du ganglion, offrant ainsi une analyse histologique exhaustive avec architecture préservée, particulièrement utile pour les diagnostics différentiels difficiles (lymphome, métastase d'un autre primitif, tuberculose ganglionnaire).

La biopsie excisionnelle est préférée à la biopsie incisionnelle, car elle fournit un spécimen entier permettant une analyse complète et réduit le risque de non-représentativité de l'échantillon. Elle est réalisée selon une approche cervicale planifiée, prenant en compte les

voies lymphatiques et évitant les incisions susceptibles de compromettre un éventuel curage ultérieur.

La biopsie chirurgicale est plus invasive que les techniques percutanées, nécessite une anesthésie et entraîne un risque plus élevé de complications (hématome, infection, cicatrice cervicale). Elle est cependant indispensable dans les situations où une caractérisation histologique complète est requise, notamment pour la prise en charge multidisciplinaire du patient. Elle permet également de disposer d'un matériel suffisant pour la bio-banque et les études translationnnelles.

Une étude publiée en 2025 a comparé les effets de la biopsie ganglionnaire et ceux de la biopsie nasopharyngée. Cette étude a montré que la biopsie des ganglions lymphatiques cervicaux n'a pas augmenté le risque de récidive locorégionale, de métastases à distance ou de décès chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé [28].

Les résultats d'une autre étude suggèrent que la réalisation de biopsie des ganglions lymphatiques cervicaux n'est pas associée à un risque accru de mortalité spécifique au NPC [27].

3.4. Apport de la recherche de l'EBV sur les prélèvements ganglionnaires

Quelle que soit la technique de prélèvement ganglionnaire utilisée, la recherche du virus EBV sur le matériel obtenu constitue un élément diagnostique majeur. L'hybridation in situ pour la détection des ARN codés par l'EBV (EBER-ISH) est considérée comme la méthode de référence sur coupes histologiques. Sa positivité dans les cellules carcinomateuses d'une adénopathie cervicale est hautement évocatrice d'un primitif nasopharyngé, même en l'absence de tumeur nasopharyngée visible à l'endoscopie [10,11].

La détection par PCR de l'ADN ou de l'ARN EBV sur le liquide de rinçage de l'aiguille lors d'une PAAF ou sur les carottes tissulaires de la CNB améliore significativement la sensibilité diagnostique de ces techniques. Des études ont démontré que la combinaison de la cytologie ou de l'histologie avec la PCR EBV permettait d'identifier des cas supplémentaires de NPC non diagnostiqués par la morphologie seule [5,20].

En pratique, devant toute adénopathie cervicale haute ou postérieure suspecte dans une zone d'endémie, la recherche systématique de l'EBV sur le prélèvement ganglionnaire doit être associée à une endoscopie nasopharyngée et à une IRM cervicofaciale, afin de ne pas méconnaître un NPC primitif sous-muqueux ou occulte [1,6].

4.Résumé et perspectives

Le diagnostic précoce du NPC est difficile en raison de sa localisation anatomique profonde et de l'absence de signes cliniques évidents ou spécifiques aux premiers stades [6].

L'endoscopie nasopharyngée associée à un examen histopathologique des lésions suspectes reste la méthode de référence pour le diagnostic du NPC. Les méthodes de détection des anticorps anti-EBV et de détection de l'ADN-EBV plasmatique sont largement utilisées dans le dépistage clinique précoce du NPC, mais présentent un inconvénient majeur : une faible valeur prédictive positive. La combinaison d'un test de méthylation de l'ADN acellulaire et des tests sérologiques du virus EBV contribue à améliorer cette valeur prédictive positive pour le dépistage précoce du NPC [6].

Les adénopathies cervicales représentant souvent le mode de révélation du NPC. Les prélèvements ganglionnaires (cytologie par PAAF, biopsie Tru-Cut ou biopsie chirurgicale) occupent une place diagnostique essentielle dans la stratégie de prise en charge. La recherche systématique de l'EBV sur ces prélèvements, par EBER-ISH ou PCR, renforce considérablement leur valeur diagnostique.

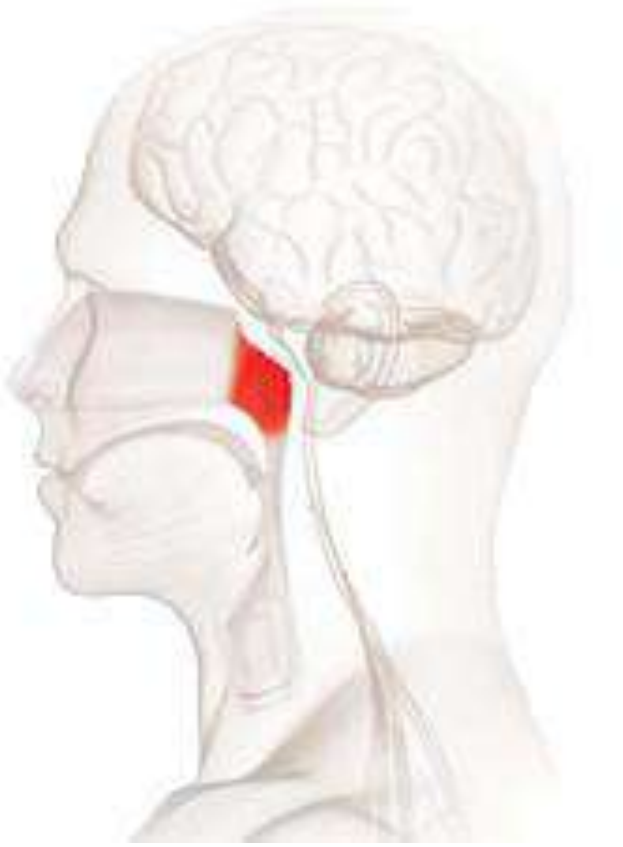
À l'avenir, le développement de systèmes de dépistage précoce plus précis, associant biomarqueurs circulants (ADN-EBV, méthylation), imagerie IRM et techniques de prélèvement minimalement invasives, permettra d'améliorer encore le diagnostic précoce et la prise en charge individualisée du NPC [6].

Références

1. Jiang W, Zheng B, Wei H. Recent advances in early detection of nasopharyngeal carcinoma. Discov Oncol. 2024 Aug 23;15(1):365.
2. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019 Jul 6;394(10192):64-80.
3. Xu Y, Wang J, Li C, Su Y, Peng H, Guo L, et al. Advancing precise diagnosis of nasopharyngeal carcinoma through endoscopy-based radiomics analysis. iScience. 2024 Jul 26;27(9):110590.
4. Clark A, Nam YS, MacKay C, Bullock M, Brown T. Assessing the accuracy, safety, and tolerance of office-based endoscopic biopsies for laryngopharyngeal lesions. Laryngoscope. 2025 Sep;135(9):3287-3295.
5. Kim KY, Le QT, Yom SS, Pinsky BA, Bratman SV, Ng RHW, et al. Current state of PCR-based Epstein-Barr virus DNA testing for nasopharyngeal cancer. J Natl Cancer Inst. 2017 Apr 1;109(4):djx007.
6. Yuan Y, Ye F, Wu JH, Fu XY, Huang ZX, Zhang T. Early screening of nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2023 Oct;45(10):2700-2709.

7. Rao D, Fu M, Chen Y, Liu Q, Xiao L, Zhang X, et al. A combination of two ELISA tests for nasopharyngeal carcinoma screening in endemic areas based on a case-control study. PeerJ. 2020;8:e10254.
8. Liu Y, Huang Q, Liu W, Liu Q, Jia W, Chang E, et al. Establishment of VCA and EBNA1 IgA-based combination by enzyme-linked immunosorbent assay as preferred screening method for nasopharyngeal carcinoma: a two-stage design with a preliminary performance study and a mass screening in southern China. Int J Cancer. 2012 Jul 15;131(2):406-16.
9. Lou PJ, Lam WKJ, Hsu WL, Pfeiffer RM, Yu KJ, Chan CML, et al. Performance and operational feasibility of Epstein-Barr virus-based screening for detection of nasopharyngeal carcinoma: direct comparison of two alternative approaches. J Clin Oncol. 2023 Sep 10;41(26):4257-66.
10. Ramayanti O, Juwana H, Verkuijlen SA, Adham M, Pegtel MD, Greijer AE, et al. Epstein-Barr virus mRNA profiles and viral DNA methylation status in nasopharyngeal brushings from nasopharyngeal carcinoma patients reflect tumor origin. Int J Cancer. 2017;140(1):149-62.
11. Spence A, Bruce J, Yip KW, Liu FF. MicroRNAs in nasopharyngeal carcinoma. Chin Clin Oncol. 2016 Apr;5(2):17.
12. Zhang PF, Zheng XH, Li XZ, Tian T, Zhang SD, Hu YZ, et al. Nasopharyngeal brushing: a convenient and feasible sampling method for nucleic acid-based nasopharyngeal carcinoma research. Cancer Commun. 2018 Apr 12;38(1):8.
13. Zhang Z, Sun D, Hutajulu SH, Nawaz I, Nguyen Van D, Huang G, et al. Development of a non-invasive method, multiplex methylation specific PCR (MMSP), for early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. PLoS One. 2012;7(11):e45908.
14. Tang QN, Tang LQ, Liu LT, Wen DX, Lu ZJ, Ou GP, et al. Efficacy of transnasal endoscopic fine-needle aspiration biopsy in diagnosing submucosal nasopharyngeal carcinoma. Laryngoscope. 2021 Aug;131(8):1798-1804.
15. Li KY, Kwok HM, Pan NY, Cheng LF, Ma KFJ. Pre-treatment and post-treatment nasopharyngeal carcinoma imaging: imaging updates, pearls and pitfalls. Neuroradiology. 2025 Apr;67(4):1023-1047.
16. Gorolay VV, Niles NN, Huo YR, Ahmadi N, Hanneman K, Thompson E, et al. MRI detection of suspected nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Neuroradiology. 2022 Aug;64(8):1471-1481.
17. Kocjan G, Feichter G, Hagmar B, Kapila K, Kardum-Skelin I, Kloboves-Prevodnik V, et al. Fine needle aspiration cytology: a survey of current European practice. Cytopathology. 2006 Oct;17(5):219-26.
18. Özcan B, Merve M. Cytological features of undifferentiated nasopharyngeal carcinomas (12 cases diagnosed cytologically from lymph node metastases). Istanbul Gelisim University Journal of Health Sciences (IGUSABDER). 2025;27:837-847.
19. Lanišnik B, Mohorko J, Potocnik U. Detecting occult sentinel node metastases in HNSCC: the emerging role of lncRNAs as biomarkers and future perspectives for USgFNAB molecular profiling. *Cancers*. 2026;18:427.
20. Yap YY, Hassan S, Chan M, Choo PK, Ravichandran M. Epstein-Barr virus DNA detection in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(6):986–991.
21. Li HF, Huang C, Chen Q, Peng C, Zhang R, Shen J, Chen M, Mai H, Zou R. Lymph-node Epstein–Barr virus concentration in diagnosing cervical lymph-node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(9):2513-2520.

22. Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M. Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature. Head Neck. 2012;34(10):1497-503.
23. Allin D, David S, Jacob A, Mir N, Giles A, Gibbins N. Use of core biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy: a viable alternative to surgical excisional biopsy of lymph nodes? Ann R Coll Surg Engl. 2017;99:242–244.
24. Wilczynski A, Görg C, Timmesfeld N, Ramaswamy A, Neubauer A, Burchert A, Trenker C. Value and diagnostic accuracy of ultrasound-guided full core needle biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy: a retrospective evaluation of 793 cases. J Ultrasound Med. 2020;39(3):559-567.
25. Mu WN, Li JH, Liu Y, Liang HQ, Liu X. Comparative study of core needle biopsy and fine needle aspiration in the treatment of metastatic lymph nodes guided by contrast-enhanced ultrasound. Pak J Med Sci. 2022;38(6):1477-1482.
26. Uwents MH, Uwents P, Hermans R. Ultrasound-guided core-needle biopsies of cervical lymphadenopathies: a review. B-ENT. 2019;15:1–6.
27. Yang SP, Li JF, Zhou P, Lian CL, Chen DX, Li ZJ, Wu SG. Biopsy of cervical lymph node does not impact the survival of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Med*. 2021;10(19):6687-6696.
28. Sang R, Tang Z, Xu X, Qin S, Zhou J. Prognostic significance of cervical lymph node biopsy in nasopharyngeal carcinoma patients: a retrospective analysis. *Cancer Manag Res.* 2025;17:2675-2690.



Chapitre VI

Bilan d'extension

Sommaire

Chapitre VI : Bilan d'extension 91
Imagerie morphologique 93
1. Imagerie par résonance magnétique 93
1.1. Diagnostic positif 93
1.2. Protocole IRM 93
1.3. Diagnostic différentiel 94
1.4. Bilan d'extension en IRM 95
1.4.1. Bilan d'extension locorégionale 96
1.5. Bilan de Surveillance 102
2. Tomodensitométrie 104
3. L'échographie 104
Références : 105
Imagerie fonctionnelle et métabolique 107
1. TEP/TDM au ^{18}FDG 107
1.1. 18FDG-TEP/TDM dans la classification TNM 107
1.1.1. Classification T 107
1.1.2. Classification N 107
1.1.3. Classification M 108
1.2. Modification de la prise en charge par la 18FDG-TEP/TDM 108
1.3. Planification de la radiothérapie par la 18FDG-TEP/TDM 109
1.4. Valeur pronostique du 18FDG 109
2. Scintigraphie osseuse 109
3. TEP/TDM au 18FNa 110
Références 111
Recommandations du bilan d'extension 115
1. Bilan d'extension loco-régionale 115
1.1. Examen des paires crâniennes 115
1.2. Examen des aires ganglionnaires cervicales 115
1.3. Naso-fibroscopie 115
1.4. IRM du cavum 115
2. Bilan d'extension à distance 116
2.1. TEP scan au 18 FDG 116
2.2. TDM thoraco-abdominale 116
2.3. Scintigraphie osseuse 116

Annexe 1 : 8ème édition de la classification TNM et les stades de l'AJCC 117
Références : 118

Imagerie morphologique

Fathia Laabidi

Service d'imagerie, Institut Salah Azaiez, Tunis

1. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est actuellement la principale modalité d'imagerie pour le bilan d'extension initial et l'évaluation du traitement des carcinomes nasopharyngés (CNP).

1.1. Diagnostic positif

L'IRM permet une excellente caractérisation des tissus mous du récessus pharyngé latéral, des tissus mous sous-muqueux et des ganglions rétropharyngés

C'est une technique non invasive qui ne nécessite pas d'anesthésie, cela augmente le potentiel d'utilisation de l'IRM pour exclure la maladie, permettant ainsi d'éviter une biopsie invasive.

Elle permet par ailleurs de visualiser les cancers infracliniques non détectés à l'endoscopie et à la biopsie endoscopique [1,2].

Les cancers nasopharyngés présentent généralement un signal d'intensité intermédiaire, supérieur au signal musculaire, sur les images pondérées en T2, un signal faible sur les images pondérées en T1, et se rehaussent moins que sur une muqueuse normale ;82 % des CNP se développent dans le récessus postérolatéral de la paroi pharyngée (fossette de Rosenmüller) et 12 % sur la ligne médiane. Chez 6 à 10 % des patients, la muqueuse nasopharyngée apparaît normale à l'endoscopie [3,4]

1.2. Protocole IRM

Les examens peuvent être réalisés à l'aide d'IRM 1,5 Tesla ou 3 Tesla équipée d'antennes combinées tête-cou à 20 canaux avec une exploration qui couvre la région cervico encéphalique du bord inférieur de la clavicule jusqu'au niveau de la citerne suprasellaire; L'exploration du cou doit inclure les creux sus-claviculaires.

Le protocole d'IRM d'une masse nasopharyngée comprend une séquence pondérée en T1 sans injection utiles surtout pour la détection l'atteinte des espaces graisseux ainsi que la détection l'atteinte osseuse de la base du crâne (au moins dans les plans axial et sagittal).

Une séquence d'écho de spin rapide pondérée en T2 dans le plan axial est utilisée pour l'évaluation complémentaire de la propagation tumorale parapharyngée précoce, de l'invasion des sinus paranasaux, des épanchements de l'oreille moyenne (par atteinte de la trompe d'Eustache) et de la détection des ganglions lymphatiques cervicaux. Après injection intraveineuse d'un agent de contraste (gadopentétate de diméglumine, dose : 0,1 mmol/kg de poids corporel), des images pondérées en T1 avec injection de produit de contraste axiales et coronales (avec et sans suppression de la graisse) sont utilisées pour détecter l'extension tumorale, y compris la propagation périnerveuse et l'extension endocrânienne.

L'exploration inclut aussi une séquence de diffusion qui est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de fournir des informations quantitatives en mesurant la mobilité des molécules d'eau dans les tissus avec étude de l'ADC (Coefficient de Diffusion Apparent) Celui-ci est un paramètre quantitatif qui aide à évaluer les caractéristiques des tissus, une chute de l'ADC indique une restriction de la diffusion, souvent associée à des tumeurs très cellulaires, cette séquence est utile pour la différenciation lymphome et UCNT du cavum et dans la détection de reliquat ou de récidive tumorale après traitement.

D'autres séquences IRM peuvent être utilisées pour évaluer le NPC, mais leur valeur clinique prouvée est actuellement limitée ; l'IRM corps entier pour la recherche de localisations métastatiques à distance de NPC et la spectroscopie, où les rapports choline/créatine pour le NPC et les ganglions métastatiques sont élevés par rapport à ceux du muscle cervical normal

1.3. Diagnostic différentiel

❖ Lymphome

Le nasopharynx est l'une des localisations les plus fréquentes du lymphome non hodgkinien extra-ganglionnaire de la région de la tête et du cou. Il survient généralement au cours de la soixantaine et est associé à un lymphome gastro-intestinal chez jusqu'à 10 % des patients, au moment du diagnostic ou de la rechute.

Distinguer le lymphome de l'UCNT du cavum en se basant uniquement sur l'IRM conventionnelle peut être difficile en raison de caractéristiques anatomiques similaires toutefois certains éléments permet d'évoquer le lymphome qui est fréquemment localisé sur la ligne médiane, contrairement au CNP, qui se développe souvent latéralement. L'invasion osseuse est rare pour le lymphome, même dans les tumeurs volumineuses, et comme pour le CNP, les ganglions sont fréquents, mais ils peuvent impliquer des sites tels que les ganglions

sous-mandibulaires et parotides, moins fréquemment atteints au début du traitement chez les patients atteints de CNP.

Sur la séquence de diffusion le lymphome présente un coefficient de diffusion apparent plus faible que le CNP en raison de sa cellularité plus élevée [5].

L'hyperplasie lymphoïde (Végétations adénoïdes)

L'hyperplasie lymphoïde se présente sous forme d'un épaississement des parois nasopharyngées dont la densité est identique à la muqueuse de rehaussement faibles homogènes prenant un aspect strié lié au « piégeage aérique » au sein des replis muqueux.

Au scanner, l'hyperplasie lymphoïde se présente sous forme d'un épaississement des parois nasopharyngées hypodense avec trappage aérique

En IRM les reliefs muqueux sont comblés mais non déformés, de rehaussement homogène avec respect du fascia pharyngo basilaire et les espaces profonds de la face [6].

- **Le Kyste de Thornwaldt**

Toujours en position médiane formé par une rétention liquidienne translucide par suite de la fermeture de la bourse de Luschka [7].

- **Pseudotumeur inflammatoire fibrosante**

C'est un processus inflammatoire non spécifique qui touche rarement le nasopharynx. En IRM ces pseudotumeurs du nasopharynx se présentent sous forme d'épaississement mal défini, avec une infiltration locale, une hypointensité en T2, un rehaussement relativement faible, une absence d'adénopathie régionale significative et une bonne réponse à la corticothérapie [8]

1.4. Bilan d'extension en IRM

L'IRM est reconnue comme la modalité privilégiée pour la stadification locorégionale du cancer du nasopharynx en raison de sa bonne visualisation des tissus mous des espaces profonds de la face, l'envahissement de la médullaire osseuse, de la propagation périneurale ainsi que de l'extension endorbitaire et endocrânienne

La supériorité de l'IRM du cavum par rapport au scanner est établie notamment pour l'exploration des espaces profonds de la face, de l'endocrâne, et de la médullaire osseuse.

La TDM garde sa place pour l'étude de la corticale osseuse de la base du crâne et des premières vertèbres

La TEP-TDM jouant un rôle complémentaire dans la stadification des métastases ganglionnaires et à distance

Une stadification TNM intégrant le stade T basé sur l'IRM et les stades N et M basés sur la TEP/TDM au 18FDG améliore significativement la stratification pronostique à long terme des patients atteints de carcinome nasopharyngé [9].

1.4.1. Bilan d'extension locorégionale

La tumeur se propage souvent au niveau de la sous-muqueuse et à travers les zones de moindre résistance du fascia pharyngo-basilaire, ainsi que dans les espaces profonds du cou.

Des tumeurs infiltrantes profondes peuvent être observées même lorsque la composante nasopharyngée est petite

L'extension muqueuse de cette tumeur montre une préférence pour une extension supérieure à la base du crâne, plutôt qu'une extension inférieure à l'oropharynx.

Catégorie T1 : seulement un cinquième des patients

Tumeur confinée au nasopharynx : (Figure 1) ou La tumeur s'étend à l'oropharynx et/ou aux fosses nasales (y compris la cloison nasale) sans atteinte parapharyngée.

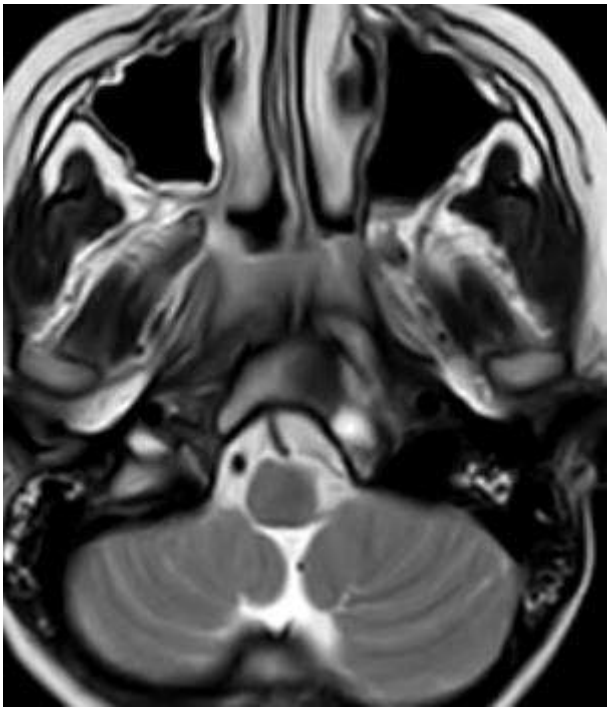


Figure 1 : Coupe axiale T2 montre une tumeur confinée au nasopharynx

Catégorie T2 : La tumeur s'étend à l'espace parapharyngé, et/ou les tissus mous adjacents : muscles ptérygoïdien médial, ptérygoïdien latéral ou muscles prévertébraux.

Les espaces para pharyngés peuvent être comprimés et non envahis (Figure 2)

Figure 2 : Coupe axiale T1 après saturation de la graisse et injection du gadolinium qui montre un envahissement de la graisse para pharyngée et le muscle ptérygoïdien médial droits

Catégorie T3 : La tumeur infiltre clairement les structures osseuses de la base du crâne (y compris les structures ptérygoïdiennes), les sinus paranasaux ou les vertèbres cervicales.

Bien que cela ne soit pas explicitement défini dans le manuel de l'AJCC, les « structures ptérygoïdiennes » incluent les plaques ptérygoïdiennes médiales et latérales, la fissure ptérygomaxillaire et la fosse ptérygopalatine.

Catégorie T4 : Une ou plusieurs des extensions/atteintes tumorales suivantes :

- Extension intracrânienne Nerfs crâniens (atteinte radiologique et/ou clinique évidente)
- Hypopharynx
- Orbite (y compris la fissure orbitaire inférieure)
- Glande parotide
- Infiltration étendue des tissus mous au-delà de la face antérolatérale du muscle ptérygoïdien latéral.

L'atteinte des nerfs crâniens les plus fréquentes sont le nerf mandibulaire V3 par envahissement du foramen rond, le nerf maxillaire V2par envahissement du foramen ovale et le nerf hypoglosse XII par envahissement du canal hypoglosse (Figure 3)

Figure 3 : Coupe axiale T2 qui montre un envahissement du canal hypoglosse gauche (flèche bleue)

L'invasion du sinus caverneux peut entraîner de multiples paralysies des nerfs crâniens (nerfs oculomoteurs III, IV et VI avec les nerfs V2 et V3) (Figure 4)

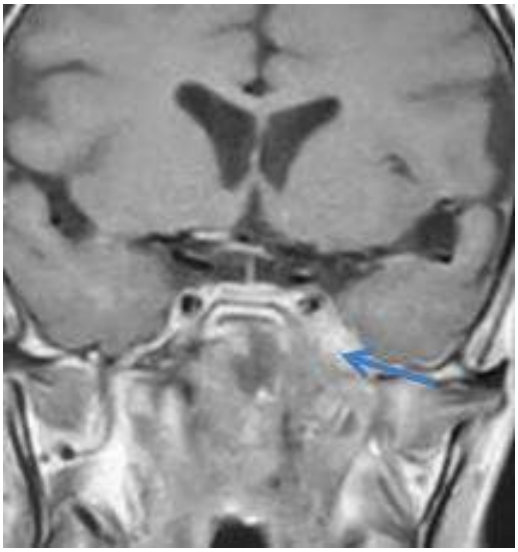


Figure 4 : IRM du cavum coupe coronale T1 après saturation de la graisse et injection du gadolinium qui montre un envahissement du sinus caverneux gauche (flèche bleue)

Elle peut également impliquer les IXe à XI à leur sortie du foramen jugulaire

Le nerf vidien n'est pas un nerf crânien et si envahissement du canal vidien la tumeur est classée T3

L'atteinte du nerf crânien (NC) à l'IRM est observée soit en présence d'un rehaussement tissulaire le long du trajet du nerf sur les images pondérées en T1 avec injection de gadolinium, soit par la disparition de l'espace graisseux péri nerveux au niveau du Foraman (séquence T2 sans saturation de la graisse) soit par un élargissement du foramen mieux visible sur une exploration en TDM (Figure 5)

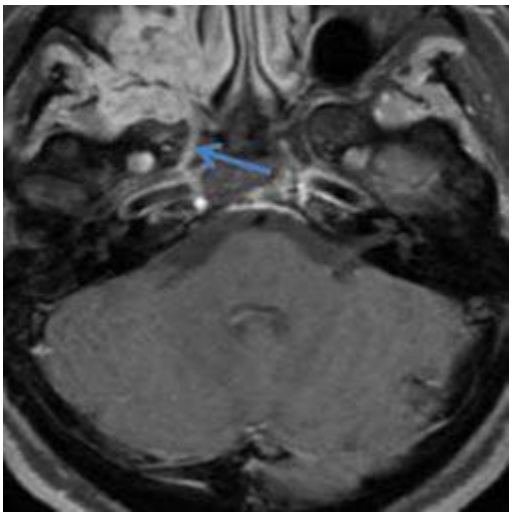


Figure 5 : Coupe axiale T1 après saturation de la graisse et injection du gadolinium qui montre un rehaussement péri nerveux le long du nerf vidien droit (flèche bleue)

La propagation tumorale péri nerveuse est un processus insidieux et souvent asymptomatique

L'atteinte méningée se manifeste par un rehaussement nodulaire, souvent le long du plancher de la fosse crânienne moyenne ou en arrière du clivus.

(Figure 6)

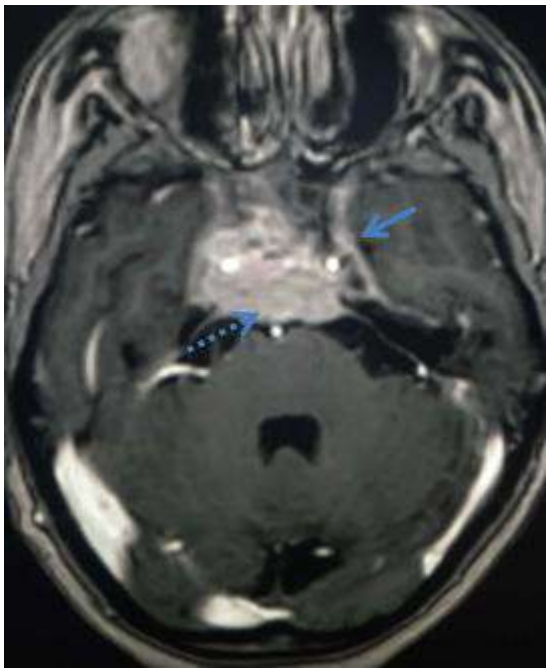


Figure 6 : Coupe axiale T1 après saturation de la graisse et injection du gadolinium qui montre un envahissement de la citerne pré pontique (flèche discontinue) ; noter un rehaussement méningé temporal gauche (flèche bleue continue)

L'invasion directe du cerveau est rare.

L'invasion orbitaire est un marqueur d'une maladie étendue. L'invasion orbitaire directe est rare, mais lorsqu'elle est présente, elle peut envahir via la fissure orbitaire inférieure (à partir d'une tumeur de la fosse ptérygopalatine), le canal optique et la fissure orbitaire supérieure.

❖ Atteinte ganglionnaire en IRM

Ganglion lymphatique régional (N)

NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale.

N1 : métastase ganglionnaire cervicale au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde, ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, et sans extension extra ganglionnaire avancée impliquant un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux unilatéraux et/ou un ou plusieurs ganglions lymphatiques rétro pharyngés unilatéraux ou bilatéraux (figure7)

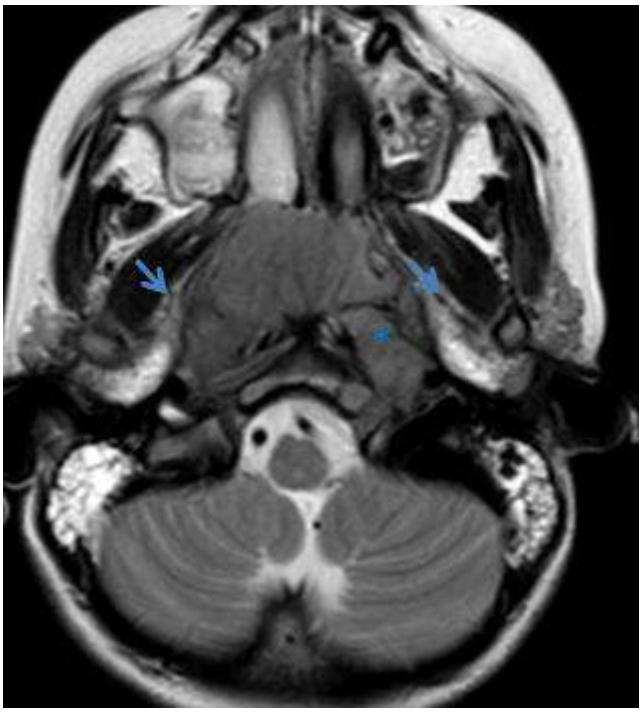


Figure 7 : Coupe axiale montre une adénopathie rétro pharyngée gauche (astérisque) noter le refoulement des espaces para pharyngées en bilatéral (flèche bleue)

N2 : métastase ganglionnaire cervicale bilatérale ≤ 6 cm, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde, et sans extension extraganglionnaire avancée.

N3 : métastase ganglionnaire cervicale unilatérale ou bilatérale présentant l'une des caractéristiques suivantes :> 6 cm dans sa plus grande dimension extension sous le bord caudal du cartilage cricoïde et extension extraganglionnaire radiologique avec atteinte manifeste des muscles, de la peau et/ou des structures neurovasculaires adjacentes

Sur cette neuvième édition de la classification TNM des CNP un ajout d'une extension extra nodale a été considéré comme critère N3 [10].

Lorsqu'elle est présente, la nécrose ganglionnaire est une caractéristique d'imagerie indiquant la présence de métastases : le ganglion présente un rehaussement périphérique et un centre de densité et de signal liquidien non rehaussé. En l'absence de nécrose, de nombreux radiologues utilisent des seuils de taille pour évaluer la probabilité de métastases ganglionnaires, en particulier si aucune TEP au FDG n'est disponible pour la corrélation. Cependant, les techniques de mesure (tel que court ou long axe) et les valeurs utilisées peuvent varier selon la série et l'établissement.

Aucun critère spécifique n'est fourni pour déterminer la présence de métastases ganglionnaires à l'imagerie préthérapeutique en dehors des signes de nécrose ou de rupture capsulaire [11, 12, 13,14].

Actuellement des scores radiologiques selon la présentation morphologique des ganglions (forme ronde ou ovale, rehaussement, contours et présences d'autres anomalies comme des calcifications de la nécrose) ont été établies. Le score Node-RADS (Node Reporting and Data System 1.0) a été lancé en 2021 ; Il s'agit d'un nouveau système spécialement conçu pour la classification de l'atteinte ganglionnaire sur les scanners et les IRM. Les performances de Node-RADS ont été évaluées dans divers types de cancer et sites anatomiques, révélant une tendance selon laquelle des scores Node-RADS plus élevés correspondent à une plus grande probabilité de métastases ganglionnaires avec de meilleures performances diagnostiques par rapport à l'utilisation du petit axe seul [15].

1.5. Bilan de Surveillance

Les recommandations du groupe de travail EHNS (European Head and Neck Society), ESMO (European Society for Medical Oncology) et ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) reposent sur une surveillance clinique et paraclinique

LIRM est recommandée pour le suivi des patients après traitement des CPN

❖ Rythme de surveillance

Il est nécessaire de réaliser une IRM 3 à 6 mois après la radiothérapie afin d'obtenir une étude de référence permettant de comparer toute imagerie ultérieure puis une surveillance régulière par IRM.

❖ Objectifs de la surveillance

*Détection de récidive tumorale

Il est difficile de différencier une fibrose d'une récidive tumorale sur un scanner de routine. La TEP/TDM offre souvent une méthode plus simple pour différencier une récidive tumorale d'une fibrose. Généralement, les tumeurs récidivantes présentent une fixation du traceur radionucléide, contrairement à la fibrose. L'IRM permet de différencier un tissu cicatriciel mature, présentant une rétraction, un faible signal T2 et une absence de rehaussement de contraste, d'une tumeur expansive, présentant un signal T2 intermédiaire et un rehaussement de contraste modéré sur les images non saturées en graisse

Cependant, il peut exister un chevauchement entre une tumeur partiellement traitée et un tissu cicatriciel immature. L'IRM tend à être plus précise dans la détection de la maladie au site primitif que la TEP/TDM, bien que cette dernière tend à être plus précise dans la détection de la maladie ganglionnaire

Le trismus est le plus souvent dû à une anomalie des muscles masticateurs due aux effets des radiations et est rarement secondaire à une lésion du nerf mandibulaire. Il peut être dû à une ostéoradionécrose de la branche mandibulaire et de l'articulation temporo-mandibulaire, ou à une anomalie des tissus périmasticateurs due à une fibrose radique ou à une inflammation d'origine sinusale. La moitié des patients ne présentent aucune anomalie significative à l'IRM

- **Lésion du lobe temporal**

Une lésion du lobe temporal survient chez 3 % des patients atteints de CPN avec une période de latence de 1,5 à 13 ans. Selon le champ d'irradiation, elle peut être bilatérale ou unilatérale. Elle peut toucher simultanément la substance grise et la substance blanche, ou la substance grise seule ; cependant, les lésions isolées de la substance blanche sont rares. La lésion du lobe temporal due à l'irradiation n'est pas toujours un processus irréversible et progressif, mais elle peut régresser ou se résoudre à l'IRM. Au cours de l'évolution de la lésion radique, les lésions de la substance blanche sont observées en premier, suivies de lésions avec injection de produit de contraste, qui ont une tendance croissante à se nécroser avec l'augmentation de leur taille. Les kystes sont la manifestation la moins fréquente et apparaissent aux stades tardifs

La spectroscopie IRM en phase retardée précoce de la lésion montre une diminution des taux de N-acétyl aspartate et de créatine et une augmentation des taux de choline résultant de la démyélinisation. La phase retardée tardive de la lésion radique montre une diminution des taux de N-acétyl aspartate, de choline et de créatine [16].

- **Ostéoradionécrose**

Une ostéoradionécrose peut survenir un an après l'irradiation. On pense qu'elle est secondaire à une destruction ostéoblastique suivie de lésions vasculaires. La base du crâne, le rachis cervical et la mandibule sont fréquemment touchés. L'imagerie révèle des zones d'ostéolyse et de sclérose mixte au niveau du portail d'irradiation. Une fragmentation et une desquamation de l'os nécrotique peuvent également être observées. Une masse inflammatoire des tissus mous environnants peut simuler une récidive tumorale ou une ostéomyélite [17].

❖ Tumeurs radio-induites

Les tumeurs radio-induites apparaissent 5 à 10 ans après l'irradiation dans 0,4 à 0,7 % des cas. Les sarcomes et les carcinomes épidermoïdes apparaissent dans la zone de champ à forte dose d'irradiation et touchent des sites autour de la tumeur primitive, tels que le palais, le sinus maxillaire, le processus alvéolaire de l'os maxillaire et les fosses nasales. Les carcinomes épidermoïdes apparaissent également dans le champ de faible dose d'irradiation, peuvent survenir plusieurs années après la radiothérapie [18].

2.Tomodensitométrie

Actuellement la TDM est largement remplacée par l'IRM pour la stadification primaire et ganglionnaire des CPN

La TDM est surtout performante pour l'analyse fine de l'os cortical, la détection précoce de l'extension osseuse de la base du crâne. Elle est utile dans les tumeurs localement avancées : précise le siège de la tumeur, ses extensions aux structures de voisinage, l'envahissement des structures osseuses de la base du crâne et détecte aussi les adénopathies rétropharyngés inaccessibles à l'examen physique et les adénopathies cervicales infracliniques [19].

Par ailleurs la TDM est toujours utilisée pour la planification de la radiothérapie

La TDM est aussi performante dans le bilan d'extension à distance

Dans certains centres, la TDM est associée à la TEP au 18F-FDG. L'intérêt de la TEP/TDM pour la stadification du CPN s'est avéré important, son principal avantage étant la détection de métastases à distance.

Actuellement le bilan d'extension à distance est basé sur le PET/TDM et à défaut une TDM explorant les étages cervico thoraco abdominopelviens avec injection de produit de contraste iodé.

L'étude faite en en fenêtre osseuse, parenchymateuse pulmonaire et parties molles [20].

3.L'échographie

Elle est utile pour la caractérisation d'une adénomégalie cervicale sous cutanée (les adénomégalies retro pharyngées ne sont pas accessible à une exploration par échographie)

Elle permet de guider une biopsie ganglionnaire cervicale ou d'autres métastases ganglionnaires superficielles extra cervicales.

Une échographie abdominale permet la détection de métastase hépatique.

Références :

1. King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. *Radiology* 2011; 258:531–537
2. Vineet Vijay Gorolay 1, Naomi Natasha Niles 2, Ya Ruth Huo 3, Navid Ahmadi 4, Kate Hanneman 5, Elizabeth Thompson 1, Michael Vinchill Chan MRI detection of suspected nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis Epub 2022 :30.
3. Glastonbury C. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. Top Magn Reson Imaging 2007; 18:225–235
4. Chin S, Fatterpekar G, Chen C, Som P. MR imaging of diverse manifestations of nasopharyngeal carcinomas. AJR 2003; 180:1715–1722
5. TabnakP,HajiEsmailPoorZDifferentiating nasopharyngeal carcinoma from lymphoma in the head and neck region using the apparent diffusion coefficient (ADC) value: a systematic review and meta-analysis Pol J Radiol. 2023
6. Bercin S, Yalciner G, Muderris T, Gul F, Deger HM, Kiris M Pathologic Evaluation of Routine Nasopharynx Punch Biopsy in the Adult Population: Is It Really Necessary?Clin Exp Otorhinolaryngol. 2017
7. Alshuhayb Z, Alkhamis H, Aldossary M, Almoumen Z, Aldhurais A, Alshuhayb B, Almomen A Tornwaldt nasopharyngeal cyst: Case series and literature review..Int J Surg Case Rep. 2020;76:166-169
8. Lu CH, Yang CY, Wang CP, Yang CC, Liu HM, Chen YF. Imaging of nasopharyngeal inflammatory pseudotumours: differential from nasopharyngeal carcinoma. Br J Radiol 2010; 83:8–16
9. Xie HJ, Sun XS, Zhang X, Xiao BB, Lin DF, Lin XP, Lv XF, Liu LZ, Han F, Zou RH, Li JB, Fan W, Chen QY, Mai HQ, Tang LQ. Head and neck MRI-based T stage and [18F]FDG PET/CT-based N/M stage improved prognostic stratification in primary nasopharyngeal carcinoma Eur Radiol. 2023
10. Jian-Ji Pan, MD; Hai-Qiang Mai, PhD; Wai Tong Ng, MD et al Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification JAMA Oncol. 2024
11. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. AJR Am J Roentgenol 2000 174(3):837-44.
12. Forghani R, Yu E, Levental M, Som PM, Curtin HD Imaging evaluation of lymphadenopathy and patterns of lymph node spread in head and neck cancer..Expert Rev Anticancer Ther. 2015
13. Wang YW, Wu CS, Zhang GY, Chang CH, Cheng KS, Yao WJ, Chang YK, Chien TW, Lin LC, Lin KR. Can Parameters Other than Minimal Axial Diameter in MRI and PET/CT Further

Improve Diagnostic Accuracy for Equivocal Retropharyngeal Lymph Nodes in Nasopharyngeal Carcinoma?PLoS One. 2016

14. Ni W, Gao Y, Xu F, Cao W, Xu C, Chen J The maximum diameter of cervical lymph node was not a prognostic factor for local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modified radiotherapy..Transl Cancer Res. 2019
15. Marco Parillo 1, Carlo Cosimo QuattrocchiNode Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS) for the Assessment of Oncological Patients' Lymph Nodes in Clinical ImagingJ Clin Med 2025 5;14(1):263.
16. Wang YX, King AD, Zhou H, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study. Radiology 2010; 254:210–21833
17. King AD, Griffith JF, Abrigo JM, et al. Osteoradionecrosis of the upper cervical spine: MR imaging following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Eur J Radiol 2010; 73:629–63534
18. Chong VF, Ong CK. Nasopharyngeal carcinoma. Eur J Radiol 2008; 66:437–447 35 Makimoto Y, Yamamoto S, Takano H, et al. Imaging findings of radiation-induced sarcoma of the head and neck. Br J Radiol 2007; 80:790–797
19. Weber AL, al-Arayedh S, Rashid A. Nasopharynx: clinical, pathologic, and radiologic assessment. Neuroimaging Clin N Am 2003; 13:465–483
20. Ng S, Chan S, Yen T, et al. Pretreatment evaluation of distant-site status in patients with nasopharyngeal carcinoma: accuracy of whole-body MRI at 3-Tesla and FDG-PET-CT. Eur Radiol 2009; 19:2965–2976

Imagerie fonctionnelle et métabolique

Dorra Ben Sellem, Ons Ben Hamida

Service de médecine nucléaire, Institut Salah Azaiez

1. TEP/TDM au ^{18}FDG

La ^{18}FDG-TEP/TDM est recommandée au bilan d'extension initial des carcinomes nasopharyngés :

- de stade localisé : stadification ganglionnaire et planification de la radiothérapie en position de traitement, afin de mieux définir les volumes d'irradiation ;
- de stade avancé : meilleure méthode d'imagerie pour rechercher les métastases à distance [1,2].

1.1.18FDG-TEP/TDM dans la classification TNM

1..1. Classification T

Pour la classification T des carcinomes nasopharyngés, la ^{18}FDG-TEP/TDM est moins performante que l'IRM qui reste la modalité de référence. En effet et pour la détection de l'envahissement tumoral local, sa sensibilité combinée par patient (85%) est inférieure à celle de l'IRM (95%). Néanmoins, sa spécificité est meilleure (91%) que celle de l'IRM (76%) [3]. Cette évaluation moins précise de l'extension tumorale aux structures adjacentes par la TEP est due à certaines limites de cette technique. En effet, sa résolution spatiale moindre et la captation physiologiquement élevée du ^{18}FDG par le cerveau (pouvant masquer la lésion primitive) pourraient être responsable d'une sous-estimation de la tumeur principalement au niveau de la base du crâne et dans les sinus caverneux. La faible résolution en contraste de la TEP pourrait ne pas différencier au niveau des tissus mous une compression d'une invasion tumorale et donc une surestimation du stade, principalement dans la région parapharyngée [4]. La TEP/IRM, en combinant les avantages respectifs des deux modalités, est très prometteuse pour la stadification T, notamment la caractérisation des lésions morphologiquement subtiles de l'IRM [5]. Elle pourrait alors être bénéfique en radiothérapie pour la délimitation du GTV (Gross Tumor Volume) et du CTV (Clinical Target Volume) [6].

1..2. Classification N

La ^{18}FDG-TEP/TDM présente d'excellentes performances diagnostiques pour la détection des métastases ganglionnaires des carcinomes nasopharyngés. En effet et selon une analyse par

patient, sa sensibilité combinée, sa spécificité combinée, le DOR (Diagnostic Odds Ratio), l'AUC (Aire sous la courbe ROC) et l'indice Q étaient respectivement de 90%, 92%, 193,60, 0,9734 et 0,9255 [7].

Elle est plus sensible que l'IRM dans la détection des ganglions cervicaux (97 à 100% contre 84 à 92%). L'exactitude et l'AUC (Aire sous la courbe ROC) sont significativement supérieures (88% Vs 81,1% et 0,863 Vs 0,796). Les spécificités sont équivalentes (73 à 97%) [8,9]. Ceci permettrait une planification plus adaptée de la radiothérapie.

Cependant, les performances de la ^{18}FDG-TEP/TDM varient en fonction du site d'extension ganglionnaire. Elle est moins performante que l'IRM pour détecter les ganglions rétropharyngés, avec des sensibilités significativement inférieures (72,2% Vs 91,1%). Mais, elle est significativement plus sensible que l'IRM (96,6% Vs 76,4%) pour détecter l'activité métabolique anormale dans les autres régions cervicales [10].

1..3. Classification M

La ^{18}FDG-TEP/TDM présente d'excellentes performances diagnostiques pour la détection des métastases à distance des carcinomes nasopharyngés. En effet et selon une analyse par patient, sa sensibilité combinée, sa spécificité combinée, le DOR (Diagnostic Odds Ratio) et l'indice Q étaient respectivement de 87%, 98%, 120,9 et 0,92 [11].

Ses performances sont supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle. En effet, la sensibilité, la spécificité, le rapport de vraisemblance positif (PLR) et le rapport de vraisemblance négatif (NLR) combinés de la ^{18}FDG-TEP/TDM étaient respectivement de 82%, 97%, 24,1 et 0,19, et pour l'imagerie conventionnelle, ils étaient de 30%, 97%, 10,2 et 0,7 [12].

Pour la ^{18}FDG-TEP/TDM, la sensibilité varie selon le siège des métastases. Elle est la plus élevée pour le médiastin (100%), suivi des os (89%), des poumons (86%) et du foie (50%) [4].

1.2. Modification de la prise en charge par la 18FDG-TEP/TDM

Grace à ses excellentes performances diagnostiques des métastases ganglionnaires et à distance, la TEP a un impact majeur sur la prise en charge initiale des cancers nasopharyngés. Cette modification est diagnostique, en sursoyant à d'autres examens envisageables au diagnostic initial. Elle modifie également l'approche thérapeutique chez 15-33% des patients [13].

1.3. Planification de la radiothérapie par la 18FDG-TEP/TDM

La ^{18}FDG-TEP/TDM permet de mieux délimiter les contours du GTV et ainsi du PTV (Planning Target Volume) avec des modifications des volumes cibles jusqu'à 30 à 60%. Ceci a un impact significatif sur le pronostic des patients, avec un taux de récidive dans le champ d'irradiation guidé par la ^{18}FDG-TEP/TDM significativement plus faible que dans les groupes TDM (11% Vs 31%) et une survie globale significativement supérieure à celle des groupes TDM (91,8% Vs 82,6%). En plus, aucune différence significative de toxicité n'a été observée [8].

1.4. Valeur pronostique du 18FDG

La ^{18}FDG-TEP/TDM a une valeur pronostique. En effet, les trois paramètres quantitatifs SUVmax (Standardized Uptake Value maximum) (de la tumeur primitive et des métastases ganglionnaires), le MTV (Metabolic Tumor Volume) et le TLG (Total Lesion Glycolysis) sont des facteurs prédictifs pronostiques significatifs de survie sans évènement et de survie globale. Plus les valeurs sont élevées, plus le pronostic est sombre. Ceci permettrait de mieux adapter la conduite à tenir thérapeutique [14-16].

2.Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée de façon systématique dans le bilan d'extension initial des carcinomes nasopharyngés selon les dernières recommandations internationales [1,17].

Elle est indiquée, en absence de ^{18}FDG-TEP/TDM, notamment dans les pays en voie de développement, chez les patients à haut risque de métastases (formes localement avancées, T3-T4, N2-N3) et en présence de symptômes évocateurs d'atteinte osseuse (douleurs, anomalies biologiques telles qu'une élévation des phosphatases alcalines) [17-19].

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc-MDP présente certains avantages dans le bilan d'extension initial des carcinomes nasopharyngés, notamment son accessibilité large, son coût modéré et sa capacité à explorer l'ensemble du squelette en une seule acquisition. Elle permet aussi la détection précoce de métastases osseuses asymptomatiques [20] et des métastases développées en un espace médullaire réduit comme les côtes. Ainsi la scintigraphie osseuse planaire, complétée par une TEMP/TDM, peut être considérée comme un complément important dans la détection des lésions osseuses des carcinomes nasopharyngés [21].

Néanmoins, elle présente plusieurs limites. En effet, les métastases des carcinomes nasopharyngés sont ostéolytiques ou mixtes, pour lesquelles la ^{18}FDG-TEP/TDM est plus sensible (95%) que la scintigraphie osseuse (70-85%) [22]. La ^{18}FDG-TEP/TDM quantifie l'activité métabolique des cellules tumorales des lésions ostéolytiques, alors que la scintigraphie osseuse est plutôt sensible à la détection des lésions ostéoblastiques.
Par ailleurs, sa spécificité est limitée et sa résolution spatiale est inférieure à celle de la ^{18}FDG-TEP/TDM, ce qui peut limiter la détection de lésions osseuses de petite taille ou localisées dans des zones complexes (bassin, rachis). Par ailleurs, elle n'apporte pas d'information sur les autres localisations métastatiques (pulmonaire, hépatique).

Pour remédier à ces limites, d'autres radiotraceurs à tropisme osseux ont été développés en TEP, dont le ^{18}FNa.

3.TEP/TDM au 18FNa

Le ^{18}FNa, comparativement au MDP, présente des propriétés pharmacocinétiques améliorées et un meilleur rapport signal/bruit.
Aucune recommandation internationale n'inclut encore la ^{18}FNa-TEP/TDM comme modalité standard dans le bilan d'extension initial des carcinomes nasopharyngés. Par ailleurs, les études utilisant la ^{18}FNa-TEP/TDM sont encore en nombre limité, souvent rétrospectives, avec des échantillons de taille modérée.
La ^{18}FNa-TEP/TDM a une sensibilité estimée à 96 % pour détecter les métastases osseuses, et une très bonne spécificité et exactitude globale, bien meilleures que la scintigraphie osseuse planaire [23].
Pour l'invasion osseuse de la base du crâne, l'association ^{18}FNa-TEP/TDM et IRM améliore la sensibilité et l'exactitude diagnostique de l'IRM seule [24]. De même, la ^{18}FNa-TEP/TDM est plus sensible que la ^{18}FDG-TEP/TDM [25].
Par ailleurs, la ^{18}FNa-TEP/TDM offre une valeur prédictive de la réponse thérapeutique : une captation élevée du ^{18}FNa au niveau des os de la base du crâne peut prédire une réponse incomplète [26].

Abréviations

^{18}FDG : Flurorodesoxyglucose marqué au fluor 18

^{18}FNA : Fluorure de sodium marqué au fluor 18

^{99m}Tc-MDP : Méthylène Diphosphonate marqué au Technétium 99 métastable

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique

TEP/TDM : Tomographie par Emission de Positons couplée à la Tomodensitométrie

Références

1. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Apr;32(4):452-465. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.007. Epub 2020 Dec 25. PMID: 33358989.

2. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 May;16(5):479-490. doi: 10.6004/jnccn.2018.0026. PMID: 29752322.

3. Chen WS, Li JJ, Hong L, Xing ZB, Wang F, Li CQ. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: an updated meta analysis of clinical studies. Am J Transl Res. 2016 Nov 15;8(11):4532-4547. PMID: 27904660; PMCID: PMC5126302.

4. Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jan;36(1):12-22. doi: 10.1007/s00259-008-0918-7. Epub 2008 Aug 15. Erratum in: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Mar;36(3):538. PMID: 18704401.

5. Chan SC, Yeh CH, Yen TC, Ng SH, Chang JT, Lin CY, et al. Clinical utility of simultaneous whole-body ^{18}F-FDG PET/MRI as a single-step imaging modality in the staging of primary nasopharyngeal carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jul;45(8):1297-1308. doi: 10.1007/s00259-018-3986-3. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29502310.

6. Cao C, Xu Y, Huang S, Jiang F, Jin T, Jin Q, et al. Locoregional Extension Patterns of Nasopharyngeal Carcinoma Detected by FDG PET/MR. Front Oncol. 2021 Dec 13;11:763114. doi: 10.3389/fonc.2021.763114. PMID: 34966674; PMCID: PMC8710458.

7. Shen G, Zhang W, Jia Z, Li J, Wang Q, Deng H. Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal

carcinoma. Br J Radiol. 2014 Dec;87(1044):20140296. doi: 10.1259/bjr.20140296. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25348201; PMCID: PMC4243207.

8. Li H, Kong Z, Xiang Y, Zheng R, Liu S. The role of PET/CT in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Front Oncol. 2022 Oct 21;12:1017758. doi: 10.3389/fonc.2022.1017758. PMID: 36338692; PMCID: PMC9634754.

9. Yang SS, Wu YS, Chen WC, Zhang J, Xiao SM, Zhang BY, et al. Benefit of [18F]-FDG PET/CT for treatment-naïve nasopharyngeal carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Feb;49(3):980-991. doi: 10.1007/s00259-021-05540-8. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468782; PMCID: PMC8803713.

10. Xiao BB, Chen QY, Sun XS, Li JB, Luo DH, Sun R, et al. Low value of whole-body dual-modality [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in primary staging of stage I-II nasopharyngeal carcinoma: a nest case-control study. Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5222-5233. doi: 10.1007/s00330-020-07478-1. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33416977; PMCID: PMC8213607.

11. Vellayappan BA, Soon YY, Earnest A, Zhang Q, Koh WY, Tham IW, et al. Accuracy of (18)F-flurodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the staging of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Radiol Oncol. 2014 Nov 5;48(4):331-8. doi: 10.2478/raon-2014-0011. PMID: 25435845; PMCID: PMC4230552.

12. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. Laryngoscope. 2012 Sep;122(9):1974-8. doi: 10.1002/lary.23409. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22753007.

13. Mohandas A, Marcus C, Kang H, Truong MT, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2014 Aug;203(2):W146-57. doi: 10.2214/AJR.13.12420. PMID: 25055290.

14. Li Q, Zhang J, Cheng W, Zhu C, Chen L, Xia F, Wang M, et al. Prognostic value of maximum standard uptake value, metabolic tumor volume, and total lesion glycolysis of positron emission tomography/computed tomography in patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Sep;96(37):e8084. doi: 10.1097/MD.0000000000008084. PMID: 28906411; PMCID: PMC5604680.

15. Huang Y, Feng M, He Q, Yin J, Xu P, et al. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(17):e6721. doi: 10.1097/MD.0000000000006721. PMID: 28445287; PMCID: PMC5413252.

16. Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 May 16;8(20):33884-96. doi: 10.18632/oncotarget.13934. PMID: 27980228; PMCID: PMC5464920.
17. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(7):873-898.
18. Feng Y, Xu T, Xu Y, Wu Z, Hong H, Huang Y, et al. Do all patients at the initial stage of nasopharyngeal carcinoma need bone metastasis screening? A retrospective study. Head Neck. 2023;45:1476- 1485.
19. Kapoor A, Kalwar A, Kumar N, Maharia S, Nirban R, Kumar H. Detection of bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma by bone scintigraphy: A retrospective study in perspective of limited resource settings. Clin Cancer Investig J. 2015;4(1):17-21.
20. Yen WJ, Liu CT, Chi YM, Chang CC. Skeletal scintigraphy as an important complement for detecting bone metastasis from nasopharyngeal carcinoma. J Int Med Res. 2022 Aug;50(8):3000605221116765.
21. Yang Z, Zhang Y, Shi W, Zhu B, Hu S, Yao Z, et al. Is 18F-FDG PET/CT more reliable than 99mTc-MDP planar bone scintigraphy in detecting bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma? Ann Nucl Med. 2014 Jun;28(5):411-6. doi: 10.1007/s12149-014-0831-z. Epub 2014 Mar 8.
22. Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Kang CJ, Ng SH, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. J Clin Oncol 2006;24:599–604.
23. Xiao J, Wang D, Guo B, Wang L, Su M, Xu H. Observer agreement and accuracy of 18F-sodium fluoride PET/computed tomography in the diagnosis of skull-base bone invasion and osseous metastases in newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma. Nucl Med Commun. 2020 Sep;41(9):942-949.
24. Liang M, Guo X, Guo C, Xiao J. Enhanced detection of skull-base bone invasion in nasopharyngeal carcinoma: the supplementary diagnostic value of ^{18}fluorine-sodium fluoride (^{18}F-NaF) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) combined with magnetic resonance imaging (MRI). Quant Imaging Med Surg. 2024 Oct 1;14(10):7353-7364. doi: 10.21037/qims-24-265. Epub 2024 Sep 12.
25. Zhang Y, Chen Y, Huang Z, Zhang L, Wan Q, Lei L. Comparison of ^{18}F-NaF PET/CT and ^{18}F-FDG PET/CT for Detection of Skull-Base Invasion and Osseous Metastases in Nasopharyngeal Carcinoma. Contrast Media Mol Imaging. 2018 Sep 5;2018:8271313.

26. Mu X, Li J, Huang J, Wang Z, Li Z, Li X, et al. ^{18}F-NaF uptake in skull-base bone as a predictor of treatment response in advanced nasopharyngeal carcinoma. Sci Rep. 2024 Nov 27;14(1):29501.

Recommandations du bilan d'extension

Myriam Saadi, Yosra Berrazaga, Nessrine Mejri.

Service de carcinologie médicale, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana

Le bilan d'extension permet de classer les carcinomes nasopharyngés selon la 8ème édition de la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (annexe 1) [1]. Cette classification permet de décrire l'extension anatomique de la tumeur et guider ainsi la décision thérapeutique [2].

1. Bilan d'extension loco-régionale

1.1. Examen des paires crâniennes

L'examen des paires crâniennes fait partie intégrante de l'examen clinique d'un patient atteint d'un carcinome nasopharyngé. Une paralysie des nerfs crâniens est présente dans 10-20% des cas au moment du diagnostic [3].

1.2. Examen des aires ganglionnaires cervicales

Permet de rechercher des adénopathies cervicales suspectes et en préciser le siège, la taille, la mobilité par rapport aux plans profond et superficiel, la consistance, le caractère douloureux ou non et l'aspect de la peau en regard. Une extension ganglionnaires cervicales est fréquemment retrouvée au diagnostic de la maladie, elle est homolatérale dans 85 à 90% des cas et bilatérale dans 50% des cas [3].

1.3. Naso-fibroscopie

Permet d'analyser macroscopiquement la tumeur, en préciser la taille et l'extension loco-régionale (topographie, infiltration, bourgeonnement, atteinte des organes de voisinage) et réaliser des biopsies. Elle permet également de visualiser l'aspect de la muqueuse, la mobilité laryngée et chercher une autre localisation tumorale synchrone.

1.4.IRM du cavum

L'IRM est l'examen de référence pour l'extension loco-régionale. Elle permet le classement T et N de la tumeur en précisant [4] :

- L'extension à la base du crâne
- L'envahissement intracrânien

- ❖ L'extension vers les muscles ptérygoïdiens, les fosses nasales, l'oropharynx et la langue.
- ❖ La taille, le nombre et le siège des adénopathies cervicales

  Elle permet également de faire la différence entre une obstruction des sinus et une atteinte tumorale [5].

  L'IRM doit concerner la partie allant de la base du crâne jusqu'aux clavicules. Et doit se faire avec injection de gadolinium.

2.Bilan d'extension à distance

2.1.TEP scan au 18 FDG

Le TEP scan constitue le moyen d'imagerie le plus sensible et le plus spécifique pour détecter des métastases à distance [6]. Une méta-analyse a montré qu'il a également une valeur pronostique [7].

2.2.TDM thoraco-abdominale

Une TDM thoraco-abdominale est indiquée quand un TEP scan n'a pas été réalisé [3].

2.3. Scintigraphie osseuse

Une scintigraphie osseuse est indiquée à la recherche de métastases osseuses si un TEP scan n'a pas été réalisé [3].

La Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) recommande une IRM du nasopharynx, de la base du crâne et du cou (jusqu'aux clavicules) et un TEP scanner au 18 FDG dans le cadre du bilan d'extension du carcinome de nasopharynx [8].

Annexe 1 : 8ème édition de la classification TNM et les stades de l'AJCC

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non identifiable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur confinée au nasopharynx ou s'étendant à l'oropharynx et/ou à la cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngée et/ou infiltration des muscles ptérygoïdiens médial et/ou latéral, et/ou des muscles prévertébraux
T3	Envahissement des structures osseuses de la base du crâne, des sinus paranasaux des vertèbres cervicales et/ou des apophyses ptérygoïdiennes
T4	Extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx

Nx	Atteinte ganglionnaire non évaluable
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases unilatérales et/ou métastases uni/bilatérales rétropharyngées, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N2	Métastases bilatérales, ≤6 cm, au-dessus du rebord inférieur du cartilage cricoïde
N3	Métastases >6 cm et/ou extension jusqu'à la clavicule

Mx	Atteinte métastatique non évaluables
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade 1	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IV A	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IV B	Tous T	N3	M0
Stade IV C	Tous T	Tous N	M1

Références :

1. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, Chan LLK, O'Sullivan B, Lin SJ, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. Cancer [Internet]. 2016 [cité 22 oct 2025];122(4):546-58. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.29795

2. Du XJ, Wang GY, Zhu XD, Han YQ, Lei F, Shen LF, et al. Refining the 8th edition TNM classification for EBV related nasopharyngeal carcinoma. Cancer Cell [Internet]. 11 mars 2024 [cité 25 oct 2025];42(3):464-473.e3. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610823004488

3. Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun RJ, et al. Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). Bulletin du Cancer [Internet]. 1 mai 2014 [cité 25 oct 2025];101(5):445-54. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455115300916

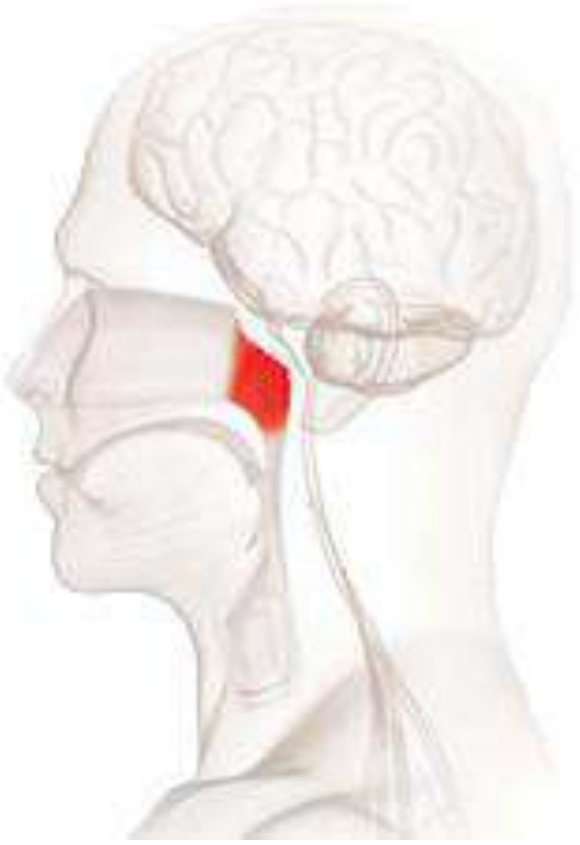
4. Liao XB, Mao YP, Liu LZ, Tang LL, Sun Y, Wang Y, et al. How Does Magnetic Resonance Imaging Influence Staging According to AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma Compared With Computed Tomography? International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics [Internet]. 1 déc 2008 [cité 25 oct 2025];72(5):1368-77. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608004847

5. Razek AAKA, King A. MRI and CT of Nasopharyngeal Carcinoma. American Journal of Roentgenology [Internet]. janv 2012 [cité 25 oct 2025];198(1):11-8. Disponible sur: https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.11.6954

6. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Radiology [Internet]. 1 févr 2013 [cité 26 oct 2025];82(2):366-73. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X12004585

7. Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 16 mai 2017;8(20):33884-96.

8. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology [Internet]. 1 avr 2021 [cité 22 oct 2025];32(4):452-65



Chapitre VII

Classification TNM

Classification TNM

Nejla Fourati, Rim Trigui, Omar Nouri, Wicem Siala, Jamel Daoud

Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba Sfax

La nouvelle classification TNM 9ème édition :

En janvier 2025, la 9e édition de la classification TNM pour le carcinome du nasopharynx a été adoptée dans le but d'améliorer la discrimination pronostique entre les différents stades. Les propositions de modifications ont suivi un processus rigoureux : une revue systématique des facteurs pronostiques [1], une étude de validation multicentrique incluant 4914 patients traités entre 2014 et 2015 dans huit centres [2], puis une validation externe indépendante menée en Chine [3]. Seuls les éléments concordants entre les analyses multicentrique et externe ont été retenus. Enfin, les propositions ont été examinées par le panel international AJCC/UICC, et seules celles ayant obtenu un consensus fort ont été validées, avant l'approbation finale par le comité AJCC de médecine fondée sur les preuves [2].

Sur le plan tumoral, la classification T reste globalement inchangée par rapport à la 8e édition, hormis une clarification concernant l'atteinte de la base du crâne (T3, incluant les structures ptérygoïdiennes) et de l'orbite (T4, incluant la fissure orbitaire inférieure). Pour la classification ganglionnaire, la catégorie N3 a été redéfinie afin d'inclure l'extension extra-capsulaire massive, caractérisée par une atteinte évidente des muscles adjacents, de la peau ou des structures neurovasculaires. Concernant la classification métastatique, la catégorie M1 a été subdivisée en M1a (≤ 3 métastases) et M1b (> 3 métastases), distinction corrélée à un impact pronostique significatif sur la survie globale à 5 ans (60,7 % vs 44,2 % ; p = 0,01) [2]. À noter que la majorité des 213 patients de la cohorte métastatique avaient bénéficié d'un traitement intensifié, incluant une radiothérapie locorégionale (80,3 %) et un traitement local des métastases (48,4 %) [2].

La principale évolution concerne les stades. L'une des limites de la 8e édition était l'absence de discrimination entre les stades I et II (survie globale à 5 ans : 96,7 % vs 95,6 % ; p = 0,27) [2]. Dans la 9e édition, ces deux stades ont été regroupés dans un stade I, subdivisé en IA et IB. Si la survie globale reste similaire entre ces deux sous-groupes (97,2 % vs 95,5 % ; p = 0,47), cette équivalence est probablement liée à l'intensification thérapeutique par chimiothérapie chez les patients T1–2N1 (IB) [2]. Globalement, tous les patients non

métastatiques sont désormais classés stades I à III, tandis que le stade IV est réservé aux formes métastatiques, subdivisées en IVA et IVB selon les groupes M1a et M1b, en cohérence avec la majorité des classifications des tumeurs solides [2].

Cette subdivision des stades métastatique en IVA/IVB ouvre la voie à une meilleure personnalisation de la stratégie thérapeutique, incluant le recours aux traitements locorégionaux ou aux approches ciblées sur les métastases, selon la réponse aux traitements systémiques déjà administrés [4].

Références

1. Chiang, C.L.; Guo, Q.; Ng, W.T.; Lin, S.; Ma, T.S.W.; Xu, Z.; Xiao, Y.; Li, J.; Lu, T.; Choi, H.C.W.; et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Nasopharyngeal Cancer and Implication for TNM Staging by UICC: A Systematic Review of the Literature. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 703995, doi:10.3389/fonc.2021.703995.
2. Pan, J.-J.; Mai, H.-Q.; Ng, W.T.; Hu, C.-S.; Li, J.-G.; Chen, X.-Z.; Chow, J.C.H.; Wong, E.; Lee, V.; Ma, L.-Y.; et al. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. *JAMA Oncol.* **2024**, *10*, 1627–1635, doi:10.1001/jamaoncol.2024.4354.
3. Du, X.-J.; Wang, G.-Y.; Zhu, X.-D.; Han, Y.-Q.; Lei, F.; Shen, L.-F.; Yang, K.-Y.; Chen, L.; Mao, Y.-P.; Tang, L.-L.; et al. Refining the 8th Edition TNM Classification for EBV Related Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Cell* **2024**, *42*, 464-473.e3, doi:10.1016/j.ccell.2023.12.020.
4. Chua, M.L.K.; Zhang, X.; Wong, K.C.W.; Grégoire, M.; Spreafico, A.; Ma, B. Updates on Treatments and Management of Nasopharyngeal Carcinoma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* **2025**, *45*, e472460, doi:10.1200/EDBK-25-472460.

Figure 1 : Classification TNM

A

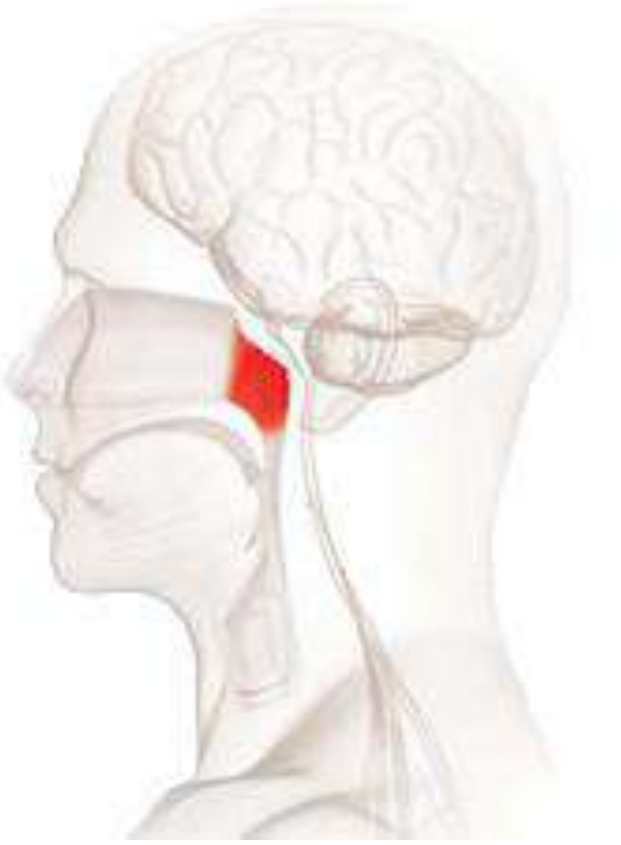
		T1	T2	T3	T
M0	N0	I	II	III	IV
	N1	II	II	III	IV
	N2	III	III	III	IV
	N3	IVA	IVA	IVA	IV
M1	N0-3	IVB			

B

A : 8ème édition ; B : 9ème édition

Classification TNM (9ème édition) des cancers du nasopharynx

Catégorie	Stade	Description
Stade T (Tumeur)	**T0**	Aucune tumeur identifiée, mais présence d'une atteinte ganglionnaire cervicale positive au virus d'Epstein-Barr (EBV).
	T1	Tumeur limitée au nasopharynx, ou extension vers l'oropharynx et/ou la cavité nasale (y compris le septum nasal) sans atteinte parapharyngée.
	T2	Extension à l'espace parapharyngé et/ou atteinte des tissus mous adjacents (muscle ptérygoïdien médial, ptérygoïdien latéral, muscles prévertébraux).
	T3	Infiltration des structures osseuses : base du crâne (y compris les structures ptérygoïdiennes), vertèbres cervicales ou sinus paranasaux.
	T4	Extension intracrânienne, atteinte des nerfs crâniens radiologique et/ou clinique), de l'hypopharynx, de l'orbite (y compris la fissure orbitaire inférieure), de la glande parotide ou infiltration importante des tissus mous au-delà de la surface antérolatérale du muscle ptérygoïdien latéral.
Stade N (Ganglions)	**N0**	Pas de métastase ganglionnaire régionale.
	N1	Ganglion(s) cervical(aux) unilatéral(aux), ou ganglion(s) rétropharyngé(s) unilatéral(aux) ou bilatéral(aux). L'atteinte doit être au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde, mesurant jusqu'à 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire avancée.
	N2	Ganglions cervicaux bilatéraux, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde, mesurant jusqu'à 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extraganglionnaire avancée.
	N3	Ganglion(s) cervical(aux) unilatéral(aux) ou bilatéral(aux), de plus de 6 cm dans leur plus grande dimension ou situé(s) en dessous du bord caudal du cartilage cricoïde, ou avec extension extraganglionnaire radiologique avancée.
Stade M (Métastases)	**M0**	Pas de métastase à distance.
	M1	Métastases à distance :
	M1a	Une à trois lésions métastatiques dans au moins un organe/site.
	M1b	Plus de trois lésions métastatiques dans au moins un organe/site.



Chapitre VIII

Bilan préthérapeutique

Bilan préthérapeutique

Sommaire

Chapitre VIII : Bilan préthérapeutique 128
La sérologie EBV 129
Bilan nutritionnel 132
1. Définition et épidémiologie : 132
2. Facteurs prédictifs de la dénutrition et outils de dépistage 133
3. Critères diagnostiques de la dénutrition 135
4. Évaluation nutritionnelle au cours du cancer nasopharyngé 136
5. Prise en charge nutritionnelle 137
   5.1. Prise en charge nutritionnelle pré et per thérapeutique 137
      5.1.1. Outils 137
      5.1.2. Recommandations des besoins nutritionnels (ESPEN / SFNCM) 137
      5.1.3. Algorithme décisionnel pré et per thérapeutique 138
   5.2. Prise en charge nutritionnelle post thérapeutique 141
6. Surveillance et critères d'efficacité 141

Références principales 142
Bilan stomatologique et soins bucco-dentaires 143
1. Conséquences de la radiothérapie cervico-faciale sur la sphère bucco-dentaire 143
   1.1. Effets aigus 143
   1.1. Effets chroniques 145
2. Le bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie 151
3. Soins bucco-dentaires et radiothérapie 152
   3.1. Soins bucco-dentaires avant la radiothérapie 152
   3.2. Soins bucco-dentaires pendant la radiothérapie 156
   3.3. Soins bucco-dentaires après la radiothérapie 158

Conclusion 164
Références 165
Bilan audiologique 169
Références : 171

La sérologie EBV

Wajdi Ayadi*, Lamia Feki-Berrajah**, Héla Karray-Hakim**

****Laboratoire de Biotechnologie Moléculaire des Eucaryotes, Centre de biotechnologie de Sfax***

*****Laboratoire de Microorganisme et Pathologies Humaines, CHU Habib Bourguiba de Sfax***

Le développement du carcinome nasopharyngé (NPC) s'accompagne de modifications significatives du profil des anticorps circulants dirigés contre les protéines du virus Epstein-Barr (EBV), tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Ces altérations ont été largement étudiées dans le but d'améliorer le diagnostic précoce de la maladie et d'optimiser le suivi post-thérapeutique.

Traditionnellement, les anticorps de type IgA dirigés contre les antigènes précoces (EA) et ceux de la capside virale (VCA) sont les plus couramment détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFA), notamment chez les patients originaires d'Asie du Sud-Est atteints de NPC. La sensibilité de ces deux marqueurs varie de 80 % à 93,2 % [Ho et al., 1976 ; Sam et al., 1989], des performances également observées chez les patients nord-africains, en particulier dans les formes adultes du NPC. En revanche, chez les patients atteints de la forme juvénile, la réponse IgA est notablement plus faible. Cette spécificité complique le diagnostic sérologique dans cette tranche d'âge et renforce l'hypothèse d'un mécanisme oncogénique distinct, impliquant des interactions spécifiques entre EBV et l'hôte, différentes de celles observées dans la forme adulte [Boualga et al., 1984 ; Dardari et al., 2000 ; Karray et al., 2005].

Afin d'identifier des marqueurs sérologiques EBV plus pertinents pour le diagnostic du NPC, plusieurs études ont exploré la technique ELISA, en utilisant des protéines recombinantes virales ou des peptides synthétiques dérivés des antigènes VCA et EA. Bien que cette approche améliore la sensibilité par rapport aux méthodes conventionnelles, les résultats rapportés dans la littérature demeurent hétérogènes. Par exemple, en Asie du Sud-Est, la combinaison d'IgA anti-VCA p18 et anti-EBNA1 p72 a montré une excellente performance diagnostique en termes de sensibilité et de spécificité [Fachiroh et al., 2006]. À l'inverse, chez les patients marocains, le marqueur IgG anti-ZEBRA s'est révélé le plus informatif pour les deux formes du NPC (juvénile et adulte), tandis que les IgA dirigés contre VCA p18 et EBNA1 p72 présentaient une valeur diagnostique limitée [Dardari et al., 2000 ; 2001].Dans cette même optique, plusieurs équipes ont eu recours à la technique d'immunoblot pour affiner l'analyse de la réponse immunitaire anti-EBV chez les patients

NPC, comparativement aux porteurs sains du virus et aux patients atteints d'autres pathologies associées à l'EBV [Meij et al., 1999 ; Fachiroh et al., 2004 ; de Sanjosé et al., 2007]. En Tunisie, l'équipe de virologie du CHU Habib Bouguiba de Sfax a appliqué cette approche pour comparer les profils d'anticorps IgG et IgA chez les patients NPC jeunes et adultes. Les résultats ont montré une réponse humorale significativement plus restreinte chez les jeunes, avec des taux de détection plus faibles des IgG anti-EA p138 et anti-VCA p40, ainsi que des IgA anti-ZEBRA, EA-d p47/54 et VCA p40. Ces observations corroborent les données antérieures rapportant une faible sensibilité des anticorps anti-EA et anti-VCA chez les jeunes patients par la méthode d'IFI. Le résultat le plus marquant a été l'identification d'un marqueur sérologique à la fois sensible et spécifique, commun aux deux groupes d'âge : les IgA dirigés contre l'antigène nucléaire EBNA1. Ce marqueur s'est révélé particulièrement prometteur pour le diagnostic du NPC en population tunisienne, indépendamment de l'âge des patients [Hakim et al., 2005 ; Ayadi et al., 2009].

Références :

Ayadi W, Karray-Hakim H, Feki L, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Hammami A. IgA antibodies against the Epstein-Barr nuclear antigen 1 as a valuable biomarker for the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Tunisian patients. *J Med Virol*. 2009;81(8):1412–1421. doi:10.1002/jmv.21532.

Boualga K, Ghouadni R. Carcinoma of the nasopharynx in Algeria. A propos of a series of 213 cases. *Ann Radiol*. 1984;27:621–628.

Dardari R, Hinderer W, Lang D, Benider A, El Gueddari B, Joab I, et al. Antibody responses to recombinant Epstein-Barr virus antigens in nasopharyngeal carcinoma patients: complementary test of ZEBRA protein and early antigens p54 and p138. *J Clin Microbiol*. 2001;39(9):3164–3170.

Dardari R, Khyatti M, Benider A, Jouhadi H, Kahlain A, Cochet C, et al. Antibodies to the Epstein-Barr virus transactivator protein (ZEBRA) as a valuable biomarker in young patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2000;86(1):71–75.

de Sanjosé S, Bosch R, Schouten T, Verkuijlen S, Nieters A, Foretova L, et al. Epstein-Barr virus infection and risk of lymphoma: Immunoblot analysis of antibody responses against EBV-related proteins in a large series of lymphoma subjects and matched controls. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1806–1812.

Fachiroh J, Paramita DK, Hariwiyanto B, Harijadi A, Dahlia HL, Indrasari SR, et al. Single-assay combination of Epstein-Barr virus (EBV) EBNA1- and viral capsid antigen-p18-derived synthetic peptides for measuring anti-EBV IgG and IgA antibody levels in sera from nasopharyngeal carcinoma patients: options for field screening. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1459–1467.

Fachiroh J, Schouten T, Hariwiyanto B, Paramita DK, Harijadi A, Haryana SM, Ng MH, Middeldorp JM. Molecular diversity of Epstein-Barr virus IgG and IgA antibody responses in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of Indonesian, Chinese, and European subjects. *J Infect Dis*. 2004;190(1):53–62.

Ho HC, Ng MH, Kwan HC, Chau JC. Epstein-Barr virus-specific IgA and IgG serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 1976;34:655–660.

Karray H, Ayadi W, Fki L, Hammami A, Daoud J, Drira MM, et al. Comparison of three different serological techniques for primary diagnosis and monitoring of nasopharyngeal carcinoma in two age groups from Tunisia. *J Med Virol*. 2005;75(4):593–602.

Meij P, Vervoort MB, Aarbiou J, van Dissel P, Brink A, Bloemena E, et al. Restricted low-level human antibody responses against Epstein-Barr virus (EBV)-encoded latent membrane protein 1 in a subgroup of patients with EBV-associated diseases. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1108–1115.

Sam CK, Prasad U, Pathmanathan R. Serological markers in the diagnosis of histopathological types of nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1989;15:357–360.

Bilan nutritionnel

Mouna Elleuch, Nesrine Dhieb

Service Endocrinologie et maladies métaboliques, CHU Hedi Chaker Sfax

❖ **Objectifs de l'évaluation nutritionnelle**

1. Détecter la dénutrition ou le risque élevé avant toute thérapeutique chez les patients ayant un cancer nasopharyngé.
2. Evaluer la sévérité de la dénutrition.
3. Définir les objectifs et les modalités de la prise en charge nutritionnelle : conseils diététiques, compléments nutritionnels oraux (CNO), nutrition entérale : sonde nasogastrique (SNG), gastrostomie percutanée endoscopique (PEG) ou parentérale.
4. Mettre en place un suivi approprié pour les patients ayant un cancer nasopharyngé et une dénutrition.

1. Définition et épidémiologie :

La dénutrition représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel.

La dénutrition peut être liée à :

- ❖ Un déficit d'apport isolé ;
- ❖ Une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques et/ou protéiques ;
- ❖ L'association d'un déficit d'apport à une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques et/ou protéiques.

Le déséquilibre inhérent à la dénutrition conduit à des effets délétères sur les tissus, avec des changements mesurables des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle, associés à une aggravation du pronostic des maladies (1).

La dénutrition constitue une complication fréquente chez les patients atteints de cancer, avec une prévalence mondiale estimée entre 20 % et plus de 70 % selon les études (2) (3). Ses conséquences cliniques sont bien établies : elle entraîne une perte pondérale et musculaire significative, une altération des fonctions immunitaires, une augmentation du risque infectieux, ainsi qu'un impact négatif sur le bien-être psychologique, la qualité de vie et la tolérance aux traitements anticancéreux.

Chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé (CNP), la prévalence de la dénutrition rapportée dans la littérature varie considérablement, allant de 5,3 % à 94,8 %, selon les critères diagnostiques utilisés et le moment de l'évaluation (avant, pendant ou après le traitement) (5). Cette dénutrition peut compromettre la réponse immunitaire, prolonger la durée d'hospitalisation et réduire l'efficacité des traitements oncologiques (5). Par ailleurs, plusieurs travaux ont mis en évidence une association significative entre la dénutrition et une diminution de la survie globale chez les patients atteints de CNP (7).

2.Facteurs prédictifs de la dénutrition et outils de dépistage

L'ESPEN (1) et la HAS (1) recommandent un dépistage de la dénutrition systématique dés l'évaluation initiale avant toute intervention thérapeutique. Ce dépistage repose sur des outils standardisés et validés, notamment :

- **NRS-2002** : Nutritional Risk Screening 2002
- **PG-SGA** : Patient-Generated Subjective Global Assessment
- **MUST** : Malnutrition Universal Screening Tool

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des scores de dépistage de la dénutrition

Outil	Critères évalués	Seuil de risque	Avantages
NRS-2002	- IMC- Perte de poids récente- Diminution des apports alimentaires- Gravité de la maladie	Score ≥ 3 : risque nutritionnel élevé → nécessite intervention nutritionnelle rapide. Score 1-2 : risque modéré, suivi recommandé.	- Rapide et facile à administrer- Permet de stratifier le risque (modéré vs élevé) - Validé dans les hôpitaux- Permet de prioriser les patients nécessitant un soutien nutritionnel
PG-SGA	- Poids et variation récente- Symptômes influençant l'alimentation (nausées, anorexie, diarrhée) - Apports alimentaires- Capacité fonctionnelle	Score total : **0-1** : bien nourri**2-3** : risque modéré → conseils nutritionnels**≥ 4** : malnutrition ou risque sévère → intervention nutritionnelle urgente.	- Très complet et spécifique à l'oncologie- Intègre symptômes et perception du patient- Permet un suivi longitudinal précis- Score guide l'intensité de la prise en charge
MUST	- IMC- Perte de poids (%) récente- Maladie aiguë entraînant jeûne > 5 jours	Score total : **0** : risque faible**1** : risque modéré → suivi et conseils**≥ 2** : risque élevé → intervention nutritionnelle nécessaire.	- Simple et rapide à utiliser en ambulatoire- Permet de détecter précocement la dénutrition- Le score guide les actions : suivi, conseils ou intervention immédiate

· **Tout score positif** doit conduire à une **évaluation nutritionnelle complète**.

3.Critères diagnostiques de la dénutrition

Selon la **HAS** (1) les Critères de diagnostic de la dénutrition : présence d'au moins 1 critère phénotypique et 1 critère étiologique

Critères phénotypiques (1 seul critère suffit)

– Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.

– IMC < 18,5 kg/m².

– Réduction quantifiée de la masse musculaire et/ou de la fonction musculaire

Critères étiologiques (1 seul critère suffit)

– Réduction de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'une semaine, ou toute réduction des apports pendant plus de 2 semaines, par rapport à la consommation alimentaire habituelle quantifiée ou aux besoins protéino-énergétiques estimés.
– Absorption réduite (maldigestion/malabsorption).

– Situation d'agression (hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire) : pathologie aiguë ou pathologie chronique évolutive ou pathologie maligne évolutive.

Dénutrition modérée (1 seul critère suffit)

– 17 < IMC < 18,5 kg/m^2.
– Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ 10 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.
– Albuminémie > 30 g/L et < 35 g/L.

Dénutrition sévère (1 seul critère suffit)

– IMC ≤ 17 kg/m^2.
– Perte de poids ≥ 10 % en 1 mois ou ≥ 15 % en 6 mois ou ≥ 15 % par rapport au poids habituel avant le début de la maladie.
– Albuminémie ≤ 30 g/L.

4.Évaluation nutritionnelle au cours du cancer nasopharyngé

Selon l'**ESPEN** (3), cette étape doit précéder tout traitement oncologique :

- **Anthropométrie** : poids, taille, IMC, perte pondérale.
- **Apports alimentaires** : quantification (rappels de 24 h, carnet alimentaire).
- **Symptômes limitants** : mucite, douleurs, altération du goût, anorexie.
- **État inflammatoire** : CRP, albumine, préalbumine.
- **Composition corporelle** : si disponible — bio-impédance (BIA), DEXA, ou CT scanner (muscle L3/C3 pour tête-cou) pour détecter sarcopénie.
- **Masse musculaire** : via BIA ou scanner (L3 ou C3 pour tête et cou).
- **Fonction musculaire** : force de préhension (handgrip) si possible.
- **Autonomie fonctionnelle** : score ECOG ou Karnofsky.

Score ECOG	Description	Équivalent Karnofsky (%)	Interprétation clinique
0	Activité normale, sans restriction	**100**	Pleinement actif, aucune limitation
1	Activité physique limitée, mais capable d'un travail léger	**80–90**	Symptômes légers, indépendant
2	Ambulatoire >50 % du temps, capable de soins personnels, incapable de travailler	**60–70**	Autonome partiellement, besoin d'aide occasionnelle
3	Alité ou au fauteuil >50 % du temps, soins personnels limités	**40–50**	Dépendant partiellement, nécessite aide importante
4	Totalement dépendant, alité ou confiné au fauteuil	**10–30**	Dépendance quasi totale, soins palliatifs souvent indiqués
5	Décès	**0**	Décédé

- **Biologie** : CRP (inflammation), albumine/préalbumine à titre indicatif (les recommandations récentes insistent moins sur l'albumine comme seul critère diagnostique mais l'utilisent pour suivi et évaluation globale). (3)

 L'évaluation doit être **quantitative et répétée** (avant, pendant, après traitement).

5.Prise en charge nutritionnelle

5.1. Prise en charge nutritionnelle pré et per thérapeutique

5.1.1. Outils

ESPEN préconise une approche **graduée et précoce**, avec une intensification selon la gravité :

Tableau 2 : Outils utilisés pour la prise en charge nutritionnelle

Étape	Intervention	Objectif
1. Conseils diététiques personnalisés	Adaptation du régime (textures, enrichissement, fractionnement)	Optimiser les apports spontanés
2. Suppléments nutritionnels oraux (CNO)	Boissons hyperprotéinées et hypercaloriques	Augmenter les apports énergétiques et protéiques
3. Nutrition entérale (NE)	Sonde nasogastrique (SNG) ou gastrostomie (PEG)	Assurer les apports si dysphagie / mucite
4. Nutrition parentérale (NP)	En dernier recours si NE impossible ou insuffisante	Prévenir la carence sévère

5.1.2. Recommandations des besoins nutritionnels (ESPEN / SFNCM)

Tableau 3 : Besoins nutritionnels recommandés

Besoins nutritionnels	Recommandations
Apport énergétique	25–30 kcal/kg/j (jusqu'à 35 kcal/kg/j si hypercatabolisme)
Protéines	1,2–1,5 g/kg/j (jusqu'à 2 g/kg/j si sarcopénie)

Besoins nutritionnels	Recommandations
Lipides	25–35 % des apports totaux
Hydratation	30–35 mL/kg/j
Micronutriments	Apports équivalents aux ANC

5.1.3. Algorithme décisionnel pré et per thérapeutique

L'approche nutritionnelle repose sur l'arbre décisionnel décrit par la SFNCM.(8)

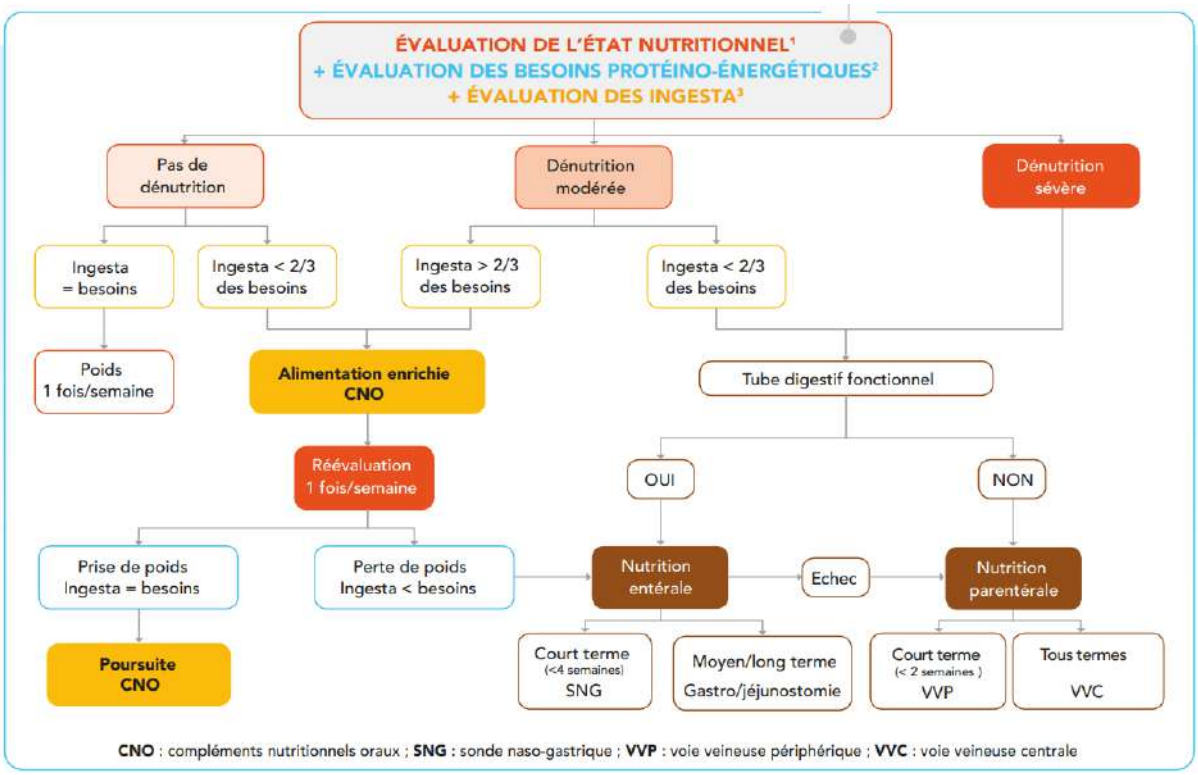


Figure 1 : Algorithme de l'approche nutritionnelle

· **Chez le patient atteint de NPC** : l'initiation **précoce d'une nutrition entérale prophylactique** (sonde nasogastrique ou gastrostomie) avant la radiothérapie permet (4) (9) :

- de réduire la perte de poids,
- de maintenir la continuité du traitement,
- et de diminuer la morbidité.

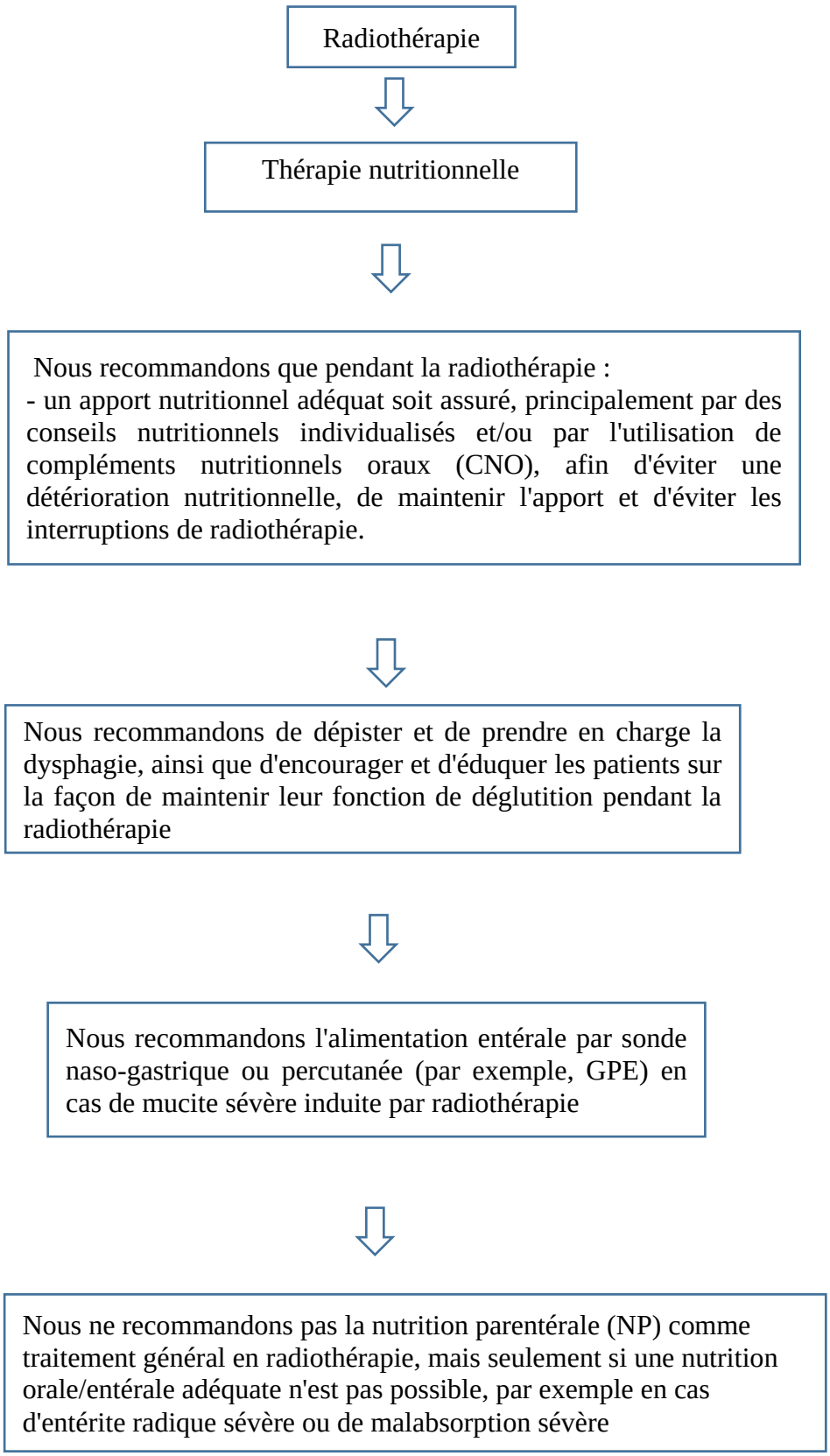


Figure 3 : Algorithme de l'approche nutritionnelle avant radiothérapie

5.2. Prise en charge nutritionnelle post thérapeutique

Tableau 4 : Recommandations nutritionnelles en période post-thérapeutique

Symptôme / Situation	Recommandations
Symptômes généraux	Surveiller les ulcères buccaux, la bouche sèche, la perte d'appétit et les altérations du goût.
Mucite buccale	Maintenir une bonne hygiène buccale. Choisir des aliments mous et faciles à mâcher. Encourager l'arrêt du tabac. Limiter la consommation d'alcool et les aliments irritants. Utiliser une paille pour réduire le contact direct des liquides avec les zones affectées.
Xérostomie (bouche sèche)	Favoriser les aliments sucrés ou acides pour stimuler la production de salive. Préférer des aliments mous ou finement hachés. Utiliser des méthodes de cuisson telles que l'épaississement, la cuisson à la vapeur ou la préparation de soupes.
Dysgueusie (altération du goût)	Proposer des aliments visuellement attrayants et savoureux. Utiliser des assaisonnements pour améliorer le goût.
Anorexie / perte d'appétit	Suggérer des alternatives au porc et au bœuf : poisson, volaille, œufs, produits à base de soja et lait. Éviter les odeurs fortes de poisson. L'administration temporaire de glucocorticoïdes ou de progestatifs peut aider à stimuler l'appétit.
Bien-être psychologique	Surveiller l'état émotionnel pour identifier rapidement toute émotion négative et fournir un soutien approprié.
Symptômes sévères	Administrer les médicaments prescrits par le médecin selon les besoins.

6.Surveillance et critères d'efficacité

- **Mesures** : poids (hebdomadaire), % perte, ingesta quotidienne, handgrip (mensuel), composition corporelle si possible (scan/BIA), symptômes.
- **Critères d'échec** à 7–14 jours de CNO : persistance d'apport <60 % → passer rapidement à NE.
- **Surveillance biologique** : électrolytes, glycémie, fonction rénale, albumine/préalbumine (suivi), bilan phosphore/calcium/magnésium (2).

Références principales

1. Trujillo EB, Kadakia KC, Thomson C, Zhang FF, Livinski A, Pollard K, et al. Malnutrition risk screening in adult oncology outpatients: An ASPEN systematic review and clinical recommendations. J Parenter Enter Nutr. nov 2024;48(8):874-94.

2. Haute Autorité de Santé - HAS - Professionnels [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281150/fr/diagnostic-de-la-denutrition-de-l-adulte

3. Wang P, Soh KL, Japar SB, Khazaai HB, Liao J, Ying Y, et al. Assessing malnutrition in patients with nasopharyngeal carcinoma: Diagnostic protocol for the development and validation of a new nutritional assessment tool. Zhang P, éditeur. PLOS ONE. 25 mars 2024;19(3):e0300067.

4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. févr 2017;36(1):11-48.

5. Wan M, Zhang L, Chen C, Zhao D, Zheng B, Xiao S, et al. GLIM Criteria-Defined Malnutrition Informs on Survival of Nasopharyngeal Carcinoma Patients Undergoing Radiotherapy. Nutr Cancer. 14 sept 2022;74(8):2920-9.

6. Li G, Jiang X ying, Qiu B, Shen LJ, Chen C, Xia YF. Vicious circle of acute radiation toxicities and weight loss predicts poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity modulated radiotherapy. J Cancer. 2017;8(5):832-8.

7. Peng H, Chen B, Tang L, Chen L, Li W, Zhang Y, et al. Prognostic value of nutritional risk screening 2002 scale in nasopharyngeal carcinoma: A large-scale cohort study. Cancer Sci. juin 2018;109(6):1909-19.

8. Outils réalisés par la SFNCM | SFNCM [Internet]. [cité 24 oct 2025]. Disponible sur: https://www.sfncm.org/page/2646225-outils-realises-par-la-sfncm?utm_source=chatgpt.com

9. Fan X, Cui H, Peng H, Liu S, Jiang L. The influence of evidence-based nutritional support plans on the nutritional status and adverse effects of radiotherapy in individuals with nasopharyngeal carcinoma. Front Nutr. 15 avr 2025;12:1503294.

Bilan stomatologique et soins bucco-dentaires

Nouha Dammak, Mohamed Ben Khlifa,

Service stomatologie, EPS Fattouma Bourguiba, Monastir

Ce chapitre a traité dans la première partie des différentes conséquences de la radiothérapie d'un CNP sur la sphère bucco-dentaire. Dans la deuxième partie, on a souligné l'intérêt d'un examen bucco-dentaire pré radiothérapie et sa démarche. Les stratégies de prise en charge ont été discuté dans la dernière partie.

1. Conséquences de la radiothérapie cervico-faciale sur la sphère bucco-dentaire

La radiothérapie cervico-faciale constitue une modalité thérapeutique majeure dans le traitement des tumeurs du nasopharynx, mais elle expose inévitablement les tissus bucco-dentaires à des doses d'irradiation susceptibles d'engendrer diverses complications. Les effets aigus, tels que la mucite, la dysphagie, la xérostomie, ou les infections opportunistes, apparaissent généralement pendant ou peu après le traitement. À long terme, des séquelles chroniques peuvent survenir, incluant des altérations irréversibles des glandes salivaires, des caries radio-induites, une fibrose musculaire ou encore une ostéoradionécrose (ORN) des maxillaires.

1.1. Effets aigus

- **Les mucites**

La mucite est une complication très fréquente chez les patients irradiés pour un CNP. Il est évident qu'environ la moitié des patients recevant des doses élevées de radiothérapie (58.8 ± 2.2 Gy) présentait une mucite grave (4).

C'est une inflammation muqueuse survenant sur le tractus digestif dans son ensemble lors d'un traitement par radiothérapie. La muqueuse buccale étant formée par des cellules à indice mitotique élevé se trouve très vulnérable à ces effets néfastes de la radiothérapie.

La physiopathologie des radio mucites est très complexes passant par 5 phases dont la première phase d' « initiation » se traduit par la production des radicaux libres qui entrainent des dommages directs sur la muqueuse buccale et jouant un rôle de médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures. La « réponse primaire » caractérisée par la

production de cytokines pro-inflammatoires menant à des lésions buccales ou à la mort des cellules basales par apoptose constitue la deuxième phase. Durant la troisième phase il va y avoir une « amplification du signal » avec augmentation du nombre des cellules endommagées. Ceci va entrainer l'apparition des lésions ulcératives douloureuses, sujettes à des surinfections bactériennes et candidosiques caractérisant la quatrième phase. Après l'arrêt de la radiothérapie, ces lésions vont disparaitre progressivement jusqu'à cicatrisation (4).

Les symptômes commencent à apparaitre deux semaines après le début de radiothérapie alors que la guérison ne commence qu'à la fin du traitement avec parfois persistance des symptômes pendant plus de huit semaines.

Les érosions et les ulcérations sont les principales caractéristiques de la mucite radio-induite qui affectent gravement la qualité de vie des patients (4). Selon l'organisation mondiale de la santé, les symptômes de la mucite peuvent être classés en 5 grades dont le grade zéro est défini par l'absence de lésions et de symptomatologie et le stade quatre est le plus grave caractérisé par des ulcérations étendues associées à des douleurs importantes entravant l'alimentation (4).

Bien que la répartition anatomique de la mucite soit principalement liée à la répartition de la dose de rayonnement, les muqueuses non kératinisées (face interne des joues, langue latérale, palais mou, plancher buccal) sont plus sensibles que les muqueuses kératinisés (5).

La douleur associée à ces lésions érythémateuses ou/et ulcératives peut entraîner une altération fonctionnelle importante affectant les fonctions buccales, y compris la nutrition (5).

- **Xérostomie et hyposialie précoce**

La xérostomie est l'un des effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie dans le cadre de prise en charge des CNPs. En fait, environ 90% de ces patients sont touchés par une sécheresse buccale.

Cette complication apparait pendant et dans les trois mois qui suivent une irradiation cervico-faciale. Elle entraine une sensation de brulures importantes entravant le maintien des règles d'hygiène buccodentaires adéquates. Cette hyposialie engendre également des difficultés de déglutition et de phonation.

- **La dysphagie**

Il s'agit d'un processus dans lequel le patient est incapable de transporter efficacement les aliments dans l'estomac en raison d'une altération de la structure et/ou du fonctionnement de la mâchoire, de la langue et des lèvres, du palais mou et du pharynx (6).

Elle présente une des principales complications aigues et tardives entrainant une diminution de la qualité de vie pendant et après la radiothérapie (7).

Le mécanisme de la dysphagie s'explique par la combinaison de nombreux facteurs qui affectent la structure et la fonction des organes de la déglutition, tels que les lésions muqueuses, la douleur, la sécheresse buccale due à l'irradiation, ou la fibrose musculaire et des tissus mous et le rétrécissement du muscle cricopharyngien au fur et à mesure que le traitement progresse, entraînant une diminution de la fonction de déglutition.

La dysphagie, un facteur déterminant de la qualité de vie plus important que la xérostomie, peut entraîner des complications telles que le reflux gastro-œsophagien, la déshydratation, la malnutrition, et même la mortalité (8).

1.2. Effets chroniques

- **Xérostomie à long terme**

La xérostomie est la principale toxicité tardive de la radiothérapie du CNP, avec un taux d'incidence compris entre 60 % et 90 %.

En fait, l'irradiation du nasopharynx affecte généralement les deux glandes parotides provoquant ainsi une xérostomie sévère et permanente (9).

Elle entraine une perturbation des fonctions manducateurs à savoir la mastication, la déglutition et la phonation, ainsi que des troubles du sommeil. Devenant une affection permanente, la xérostomie altère gravement la qualité de vie des patients (8). Ceci s'explique par le retentissement profond et indirect sur l'état physique (dénutrition, perte de poids), et l'état psychique du patient.

Cette sécheresse buccale, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires, se manifestant soit par une hyposialie, soit une asialie (figure 1).

Elle est définie par une sensation subjective de sécheresse buccale rapportée par le patient. Bien qu'elle survienne le plus souvent lorsque le débit salivaire total non stimulé est réduit d'environ 45 à 50 % par rapport à la sécrétion normale de cette personne, il n'existe pas de seuil spécifique de débit salivaire caractérisant la xérostomie (10).

Ces dommages irréversibles des glandes salivaires se produisent lorsque la dose totale d'irradiation dépasse 50 Gy. L'hyposialie demeure transitoire jusqu'à 50 grays. ; alors qu'à partir de 60 grays, les glandes salivaires sont pratiquement détruites et la xérostomie sera définitive.

Dans un stade avancé (grade 3) les symptômes empêchant une alimentation orale adéquate ; hydratation intra veineuse, sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min.

Les patients deviennent plus susceptibles aux infections orales, aux caries dentaires et maladies parodontales.

Grâce aux techniques préservant les glandes salivaires, telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité (RTMI), cet effet a fortement diminué (9).

Une étude menée auprès des patients atteints d'un CNP recevant une RTMI a montré qu'un volume plus important de la glande parotide, une dose moyenne plus faible de la glande parotide ipsilatérale et un V30 plus faible de la glande parotide controlatérale constituaient des facteurs protecteurs pour l'amélioration de la xérostomie (11) .

Figure 1 : Hyposialie chez un patient ayant antécédant d'un CNP traité par radiothérapie

- **Caries post radiques**

Les patients irradiés présentent également un risque accru de développement d'un processus carieux rapide et rampant appelé carie radique. Les lésions ont tendance à se développer quatre semaines après la fin de la radiothérapie et touchent des zones atypiques des dents, telles que la surface linguale, les bords incisifs et les pointes des cuspides. Sur le plan clinique, trois types différents ont été identifiés.

Le premier type est caractérisé par une atteinte cervicale des dents et qui s'étend le long de la jonction émail- cément. Cette lésion carieuse circonférentielle entraine souvent une amputation de la couronne. Le deuxième type se présente sous la forme de zones de déminéralisation sur toutes les surfaces dentaires y comprises incisales et occlusales.

Le troisième type, le moins fréquent (type 3), se manifeste par des changements de couleur de la dentine. La couronne devient brune foncée/noire et une usure occlusale et incisale peut être observée (figure 2).

Ces caries sont d'autant plus importantes en absence fluoration prophylactique (12).

Bien que la carie post radique soit une affection multifactorielle, son principal facteur de risque chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou est la réduction du flux salivaire induite par la radiothérapie (12).

Figure 2 : caries des molaires mandibulaires gauche conséquente à une radiothérapie d'un CNP

- **Ostéoradionécrose (ORN)**

C'est la complication la plus sévère de la radiothérapie du CNP.

Elle est définie par « une zone d'os irradié nécrosé exposé ne cicatrisant pas depuis trois mois, en l'absence de récidive tumorale » (13). D'autres auteurs ont défini l'ORN par l'absence de cicatrisation après six mois. Plus récemment, Mendenhall et al. ont caractérisé l'ORN comme étant une exposition osseuse radio-induite en l'absence de signe de récidive locale tumorale, sans tenir compte du facteur temps (14).

L'incidence de l'ORN dans la région de la tête et du cou varie de 2 % à 22 % chez les sujets ayant des antécédents de radiothérapie cervico-faciale (15).

Store y ajoute le paramètre radiologique et définit l'ORN comme étant « la présence de signes radiologiques de nécrose osseuse au sein d'un champ d'irradiation, une récidive tumorale ayant été écartée ».

La physiopathologie de l'ORN n'est pas complètement comprise, mais les deux théories les plus acceptées sont la théorie 3H (hypoxie, hypovascularité et hypocellularité) proposée par Marx et la théorie de la fibrose induite par les rayonnements décrite par Delanian et al. (3).

Marx décrit deux types d'ORN en fonction de leur délai d'apparition ; un premier type « précoce » dans les deux premières années post-radiothérapie, souvent à la suite d'un acte invasif ou bien spontanée si la dose d'irradiation est élevée et un deuxième type qui est « tardif », après trois ans, où l'on retrouve une origine traumatique sur des tissus modifiés par l'irradiation, fragiles et hypo vascularisés, avec un pic à 5 ans (16–18).

Le diagnostic de l'ORN est Clinico-radiologique. Cliniquement elle se traduit par une perte de substance de la muqueuse en regard de la structure osseuse plus ou moins dénudée (figure 3). Cette exposition osseuse est souvent associée à une douleur motivant la consultation du patient.

La progression de l'ORN peut entraîner des infections, des fractures pathologiques, des fistules intra ou extra-orales (13).

Sur le plan radiologique, l'ORN se manifeste par une perte de trabécules osseuses dans l'os spongieux, des lésions ostéolytiques ou des érosions corticales (19). Au stade précoce, les modifications radiographiques les plus caractéristiques sont une augmentation de la densité radiographique, ainsi qu'une lésion mixte radio-opaque/radiotransparente (figure 4) (13).

Le volume et la dose d'irradiation représentent les principaux facteurs de risque d'ORN. En fait, des doses ≥ 50 Gy au niveau des maxillaires (maxillaire et/ou de la mandibule) entraînent un risque accru de développement d'une ORN. Pour atténuer ce risque, des techniques avancées de planification de la radiothérapie telle que la RTMI, doivent être utilisées afin de minimiser la dose moyenne reçue par les maxillaires et le volume osseux recevant une dose ≥ 50 Gy (20).

D'autres facteurs de risque tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la présence de prothèses dentaires mal ajustées ou des chirurgies dento-alvéolaires après la radiothérapie peuvent augmenter davantage le risque d'ORN (21).

Figure 3 : Une exposition osseuse traduisant une ostéoradionécrose mandibulaire droit

Figure 4 : Cone beam mandibulaire droit montrant une image mixte en rapport avec la 48 en rapport avec une ostéoradionécrose.

- **Trismus**

Cette complication tardive possible, qui se définit comme une limitation de l'ouverture buccale (figure 5) ou du mouvement mandibulaire touche 5 à 17 % des patients après la radiothérapie d'un CNP (22).

Ce phénomène est dû à un trouble de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) (22) ou à une inflammation des muscles masséters et ptérygoïdiens (9).

Ce trismus est relativement courant dans le cas du CNP en raison de la proximité de l'ATM avec le nasopharynx et de la dose considérable administrée à l'ATM pendant la radiothérapie, quelle que soit la technique utilisée. Son apparition progressive est généralement observée

environ neuf mois après la fin du traitement (22). Par conséquent, les lésions radiologiques de l'ATM sont fréquentes chez les patients atteints d'un CNP après une radiothérapie (22).

Vincent et al. ont trouvé que les ATM chez les patients atteints d'un CNP traité par radiothérapie présentaient une réduction de l'épaisseur du disque, une augmentation des irrégularités condylienne et de la vascularisation articulaire. Ces chercheurs ont également noté que les patients atteints de trismus présentaient une épaisseur de disque plus fine et une vascularisation articulaire plus élevée que ceux qui n'étaient pas atteints de trismus (23).

En fait, l'effet direct des rayonnements sur les muscles masticateurs entraînant une fibrose et une contracture (9), associé à des dommages au niveau des ATM sont les principaux mécanismes expliquant la survenue du trismus (22).

Au stade précoce, le trismus peut uniquement affecter la parole, mais dans les cas graves, l'apport nutritionnel et l'hygiène buccale peuvent se détériorer sérieusement (22).

Une étude prospective récente a souligné que les patients atteints d'un cancer cervico-faciale souffraient d'un trismus radio-induit présentaient une mauvaise qualité de vie liée à la santé et en plus les auteurs ont conclu que les patients avec un trismus décrivaient d'avantage des symptômes spécifiques au trismus par rapport aux patients sans trismus. Ces différences persistent et augmentent jusqu'à au moins cinq ans après la fin du traitement (24).

Des études récentes menées auprès des patients atteintes d'un CNP ont démontré qu'une diminution substantielle de l'incidence et de l'intensité du trismus était obtenue en atténuant la dose de rayonnement administrée aux ATM. Cette avancée a été facilitée par la mise en œuvre d'une RTMI (22).

Figure 5 : Diminution de l'amplitude de l'ouverture buccale chez une patiente traitée par chimioradiothérapie pour un CNP

Pour résumer, ce large éventail de complications dépend de divers facteurs liés au patient et au traitement. Les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une maladie parodontale préexistante et un mode conventionnel d'administration de la radiothérapie sont les principaux facteurs conduisant à des problèmes dentaires aigus et graves à long terme. La plupart des complications peuvent être évitées grâce à des soins bucco-dentaires appropriés avant, pendant et après la radiothérapie. Une évaluation dentaire avant la radiothérapie afin de diagnostiquer les patients présentant un risque et une intervention rapide peuvent réduire les morbidités à long terme améliorant ainsi la qualité de vie des patients (1).

2.Le bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie

Une consultation dentaire préalable à la radiothérapie est recommandée pour tous les cancers cervico-faciaux primaires lorsqu'on prévoit que l'os dento-alvéolaire ou la muqueuse buccale seront exposés aux rayons.

Lorsque le radio-oncologue oriente le patient vers une évaluation bucco-dentaire, certaines informations doivent être fournies tels que le stade du CNP, le pronostic et les objectifs de la radiothérapie (curative ou palliative), dose maximale et dose prévue pour certaines zones spécifiques (maxillaire droit, maxillaire gauche, maxillaire antérieur...) (3).

Selon un groupe d'expert, l'évaluation bucco-dentaire professionnelle et le traitement doivent inclure les six aspects suivants : (a) évaluation complète des facteurs de susceptibilité à la mucite (hygiène bucco-dentaire, caries, matériaux de restauration métalliques et prothèses dentaires) ; (b) contrôle des facteurs de susceptibilité aux infections muqueuses ou parodontales et prévention du développement d'infections localisées et de la propagation systémique de l'infection (détartrage parodontal, extraction des racines/couronnes/dents affectées résiduelles, conversion des obturations métalliques en obturations non métalliques, ablation des restaurations mal réalisées) ; (c) la réduction de l'inconfort et de la douleur bucco-dentaires ; (d) le maintien des fonctions bucco-dentaires de base pour favoriser l'apport nutritionnel et la fonction de la parole ; (e) la prise en charge des complications bucco-dentaires liées à la radiothérapie et aux traitements médicamenteux ciblés ; et (f) l'amélioration de la qualité de vie individuelle (4).

Ce bilan pré radiothérapie doit être bien mené englobant un examen clinique endo et exobuccal complété par des examens radiologiques.

L'examen de la cavité buccale commence dès l'ouverture buccale par l'inspection. Cet examen comporte essentiellement deux temps : un temps muqueux et un temps dentaire.

L'examen des muqueuses buccales repose sur l'analyse minutieuse des lésions visibles et/ou palpables. Puis un examen dentaire et parodontal (caries, dyschromie, vitalité, mobilité, état de la gencive, poche parodontale, récession, tartre…). On examine également les prothèses fixes et amovibles ainsi que la quantité et la qualité de la salive (25).

Des radiographies panoramiques et intra-orales périapicales doivent être prises afin d'évaluer la région périapicale et l'état parodontale, d'identifier les infections et de déterminer les besoins en matière de traitement (26).

Après cet examen bilan initial, il est important d'éduquer les patients sur les effets secondaires de la radiothérapie, l'importance des soins bucco-dentaires et leur maintien tout au long de la vie. L'objectif est de les motiver en traitant les infections buccales actuelles et potentielles dont le but est de prévenir des éventuelles futures complications (26).

3.Soins bucco-dentaires et radiothérapie

3.1. Soins bucco-dentaires avant la radiothérapie

On accorde de plus en plus d'importance à la valeur des soins bucco-dentaires appropriés avant la radiothérapie pour minimiser ou prévenir les séquelles importantes à long terme de la radiothérapie du CNP (28).

La décision d'avulsion ou de conservation des dents est fonction du champ d'irradiation et de l'évaluation de l'état bucco-dentaire.

En raison de la complexité et de la subjectivité individuelle dans la détermination des pronostics dentaires, peu de recommandations et de guidelines ont été publiés concernant le choix du traitement dentaire pré-radiothérapie approprié (29).

Une revue a conclu qu'il n'existe aucune preuve issue d'essais contrôlés randomisés permettant d'étayer ou de réfuter l'extraction ou la conservation des dents saines ou malades avant une radiothérapie afin de réduire les complications dentaires ultérieures (30).

Cependant, il est recommandé d'extraire les dents présentant une infection pulpaire ou parodontale grave (25).

Certains praticiens ont adopté une approche pré-radiothérapie plus agressive par l'extraction dentaires des dents dont le pronostic est incertain. L'objectif principal de cette approche est d'éviter le recours à des extractions dentaires post-radiothérapie puisque le risque d'ORN est relativement plus élevé que les taux pré-radiothérapie (29).

De plus, le changement des restaurations métalliques est recommandé et constitue une stratégie efficace pour atténuer le développement de la mucite buccale (21).

Après la mise en état de la cavité buccale, le chirurgien-dentiste doit penser à la réhabilitation prothétique des dents extraites et/ou à la fluoration pour les dents restantes.

La fluoroprophylaxie est une stratégie d'utilisation d'un traitement à forte teneur en fluorure afin de prévenir la déminéralisation et d'éviter l'apparition de caries dentaires secondaires à l'hyposialie engendrée par les dommages des glandes salivaires. Ce traitement au fluorure doit être commencé avant la radiothérapie et doit être poursuivi à vie (29). Il existe de multiples recommandations pour une grande variété de traitements, notamment un rinçage quotidien à 2,2 % ou 3 % de fluorure de sodium (NaF) et l'utilisation deux fois par jour d'un dentifrice à 1,1 % de NaF. Bien que toutes les méthodes soient efficaces, l'application d'un gel fluoré avec des gouttières thermoformées sur mesure confectionnées après prise d'empreintes s'est révéléeêtre la plus fiable pour prévenir les caries dentaires post-radiothérapie (25).

Pour résumer toute cette prise en charge dentaire avant la radiothérapie, le réseau canadien d'oncologie dentaire (Canadian Dental Oncology Network CDON) a développé récemment un consensus (guidelines) fondé sur l'avis des experts. Ces recommandations sont résumées dans le tableau 1 (31).

Tableau 1 : Les recommandations du CDON dans la cadre d'une radiothérapie cervicofaciale (31).

Thématiques	Recommandations
Orientation	Tous les patients, qu'ils soient dentés ou édentés, bénéficieront d'une Consultation dans une clinique dentaire spécialisée.
Dose et calendrier de radiothérapie	La dose de radiothérapie prévue, appelée seuil critique de radiothérapie, est un facteur crucial pour décider s'il faut extraire une dent avant la radiothérapie.
	Idéalement, une période de cicatrisation d'au moins 7 à 14 jours doit être prévue entre l'extraction dentaire ou toute autre intervention chirurgicale et le début de la radiothérapie Note : Si cette période est inférieure à 7 jours, les cliniciens doivent très bien évaluer le risque d'ORN futur, en particulier pour les dents présentant une perte osseuse et/ou une mobilité importante
	Au niveau du maxillaire, une dose de 70 Gy justifie une extraction prophylactique d'une dent à risque (risque ultérieure d'ORN). Un quasi-consensus a été atteint à une dose de 60 Gy. A la mandibule, le seuil critique était de 60 Gy. Une dose de 50 Gy justifie une extraction à titre prophylactique d'une dent à risque recevant pour 60% des experts.
Les facteurs de risques (liés au patient et à la dent)	Les experts ont identifié les facteurs de risque spécifiques liés aux caries dentaires, aux troisièmes molaires et aux maladies parodontales qui influencent les décisions thérapeutiques avant la radiothérapie. *Pour les caries dentaires : les facteurs de risque comprennent le risque d'infection, l'état de santé bucco-dentaire, le type de cancer/pronostic et l'observance ainsi que la motivation du patient *Pour les troisièmes molaires, les facteurs pris en compte sont le type de cancer et son pronostic, le temps disponible pour la guérison, l'observance du traitement par le patient et l'état d'hygiène bucco-dentaire *Pour les maladies parodontales, les facteurs clés sont la progression de la maladie, l'évaluation dentaire/l'état de santé bucco-dentaire, l'observance du traitement dentaire, le type de cancer et le pronostic, l'état de santé général du patient et ses préférences.

Attitudes thérapeutiques	***Les patients qui vont recevoir une dose palliative de radiothérapie ou une dose inférieure à la dose critique ne doivent subir, avant la radiothérapie, que les traitements des dents symptomatiques et/ou présentant un risque d'infection.** ***Toutes les dents présentant une atteinte parodontale modérée à sévère qui se trouveront dans le volume irradié à une dose égale ou supérieure à la dose critique doivent être extraites.** ***À l'exception des molaires mandibulaires (consensus non atteint), les dents traitées endodontiquement et présentant une lésion périapicale asymptomatique peuvent être surveillées à condition que la dent soit correctement obturée et stable depuis le traitement initial.** ***Les dents saines sans antagonistes qui pourraient causer un traumatisme aux tissus mous dans le champ d'irradiation doivent être adoucies ou réduites.**
Prévention	Les traitements prophylactiques des caries post-radiothérapie : un examen dentaire complet, des instructions pour les soins à domicile, des conseils diététiques, l'application quotidienne de fluor, des visites régulières chez le dentiste, une bonne hygiène bucco-dentaire, un nettoyage régulier, la prise en charge de la xérostomie, des conseils sur les complications de la radiothérapie et l'arrêt du tabac.
	Les traitements prophylactiques contre la survenue d'ORN en présence d'une maladie parodontale : des instructions d'hygiène bucco-dentaire, des suivis fréquents/nettoyages réguliers tous les trois mois, l'application quotidienne de fluor, la prise en charge de la xérostomie et l'arrêt du tabac.
	Les traitements prophylactiques de la mucite comprennent des bains de bouche, des produits d'hygiène adaptés et l'élimination des irritants potentiels

3.2. Soins bucco-dentaires pendant la radiothérapie

❖ **Maintien d'une hygiène orale adaptée**

Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse est essentielle, en particulier pendant la radiothérapie lorsque la muqueuse buccale est inflammatoire et douloureuse. Le meilleur niveau d'hygiène bucco-dentaire est obtenu par le brossage, mais si celui-ci devient trop douloureux, l'utilisation d'un bain de bouche est une bonne alternative. Une solution à base de chlorhexidine 0,2 % doit être utilisé trois à quatre fois par jour puis le brossage des dents doit être repris dès que possible (32).

L'efficacité de l'hygiène bucco-dentaire doit être évaluée et encouragée régulièrement. Si les douleurs buccales dues à une mucite empêchent les soins à domicile, il est possible de les soulager à l'aide d'anesthésiques topiques, tels que la lidocaïne visqueuse, avant le brossage ou l'utilisation de fil dentaire (33).

❖ **Surveillance clinique régulière**

Pendant une radiothérapie pour un CNP, la surveillance clinique bucco-dentaire régulière est cruciale pour prévenir et gérer les effets secondaires immédiats liés au traitement. Elle consiste essentiellement en un examen des muqueuses pour détecter précocement toutes brûlures, irritations, et infections buccales, qui peuvent rapidement survenir en raison de la toxicité locale des rayons. Le rôle du chirurgien-dentiste est primordial pour adapter les soins et conseiller le patient quotidiennement.

La surinfection des ulcérations en rapport avec la mucite sont traitées par des antibiotiques et les candidoses par des antifongiques.

Outre la mucite, la survenue d'une infection dentaire aiguë pendant la radiothérapie peut entrainer l'interruption du traitement anticancéreux et une morbidité excessive. Les extractions ou autres interventions chirurgicales sont à éviter durant la radiothérapie. Par conséquent, l'alternative au traitement chirurgical est la prise en charge pharmacologique à l'aide des antibiotiques et des analgésiques pour contrôler l'infection (34).

Le port des prothèses adjointes doit être réduit le maximum possible. L'état nutritionnel du patient est surveillé, car le désir d'alimentation est diminué par la sensibilité muqueuse et l'hypogueusie en partie.

La fluorothérapie ne peut être commencée à ce stade, la mucite rendant le contact avec le fluor insupportable ; elle ne débutera que 2 à 3 semaines après la fin de la radiothérapie

❖ **Gestion de la mucite orale**

La prise en charge de la mucite radio-induite est axée sur la prévention (dans la mesure du possible) et le traitement. Un certain nombre d'interventions différentes ont été identifiées comme apportant un certain bénéfice, quoique faible, pour prévenir ou réduire la gravité de la mucite.

Les schémas thérapeutiques visant à prévenir cette complication comprennent l'utilisation des anti-inflammatoires, des antimicrobiens, de modificateurs de la réponse biologique et de composés cytoprotecteurs (9). Certaines données indiquent que la mucite peut être réduite par l'utilisation de glaçons (cryothérapie), cependant, sur le plan clinique, les glaçons sont difficiles à tolérer pour la plupart des patients.

Les dernières recommandations cliniques complètes pour la prise en charge de la mucite secondaire au traitement du cancer ont été publiées par la Multinational Association of Supportive Care in Cancer et l'International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Elles ont été mises à jour pour la dernière fois en 2020 et font toujours autorité en 2025. Ces recommandations fournissent des conseils fondés sur des données probantes et adaptés à des contextes spécifiques de traitement du cancer afin d'aider les professionnels de santé à prendre en charge efficacement la mucite buccale et gastro-intestinale (35).

Dans le cadre de la radiothérapie cervico faciales, les principales directives sont :

- **Des soins bucco dentaires de base** : il est jugé approprié d'éduquer le patient sur les avantages de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire car cela peut améliorer son adhésion aux protocoles de soins bucco-dentaires recommandés. L'utilisation des bains de bouche à base de solution saline ou de bicarbonate de sodium est recommandée, malgré le manque de données, en fait ces bains de bouche inertes et doux sont reconnus comme utiles pour maintenir l'hygiène bucco- Cependant, cet antiseptique peut être indiqué pour une infection buccale concomitante.

- **Photobiomodulation :** utilisant une thérapie laser de faible intensité est recommandée pour la prévention de la mucite. Il est recommandé de suivre les paramètres thérapeutiques spécifiques du protocole sélectionné afin d'obtenir une thérapie optimale.

- **Agents anti-inflammatoires :** Bain de bouche à base de benzydamine est suggérée pour la prévention de la mucite chez les patients recevant une radiothérapie à dose modérée (<50 Gy).

- **Agents naturels et divers :** Le miel est recommandé pour prévenir la mucite orale radio induite. De même les comprimés de glutamine par voie orale sont recommandés et les chewing-gum.

Les directives MASCC/ISOO fournissent également des recommandations contre l'utilisation d'agents dont l'inefficacité a été démontrée. Pour les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie, l'utilisation de bains de bouche au sucralfate (agent de revêtement), d'antimicrobiens topiques (polymyxine, tobramycine, amphotéricine B ; bacitracine, clotrimazole, gentamicine), du bain de bouche à la chlorhexidine (antimicrobien), du bain de bouche au misoprostol (anti-inflammatoire) et de la pilocarpine systémique (stimulant salivaire) n'était pas recommandée (35).

Selon le dernier consensus 2025 des experts, un bain de bouche à base de benzydamine à 0,15 % (15 ml/2 min/dose) doit être utilisé 4 à 8 fois par jour à partir du premier jour de la radiothérapie. Le bain de bouche peut être dilué proportionnellement si la solution est trop épaisse (4).

3.3. Soins bucco-dentaires après la radiothérapie

- **Suivi post-thérapeutique rapproché et à long terme**

Après la phase aiguë, un suivi bucco-dentaire semestriel est recommandé les deux premières années, puis annuel à vie afin de dépister et prévenir les complications tardives. Ce contrôle régulier permet de prévenir les caries, de surveiller les tissus osseux et muqueuses ainsi que l'état des restaurations et des prothèses dentaires pour éviter à la mesure du possible la survenue d'ORN, et de gérer efficacement toute complication.

Les soins parodontaux avec un détartrage régulier et des soins non invasifs sont encouragés, tout en tenant compte des précautions spécifiques. Ce suivi vise également à évaluer l'adhérence du patient à la fluoro-prophylaxie demandée qui doit être poursuivie à vie, par exemple avec la vérification de l'état des gouttières porte gel fluoré utilisées quotidiennement ainsi que le produit utilisé dans ce cadre.

❖ **Gestion de la xérostomie**

Les interventions thérapeutiques actuelles pour la prise en charge de la xérostomie induite par la radiothérapie comprennent des pratiques complètes d'hygiène bucco-dentaire utilisant des agents fluorés et antimicrobiens pour atténuer le risque de carie dentaire et d'infections buccales, des substituts salivaires pour atténuer les manifestations symptomatiques et des sialogogues pour stimuler la sécrétion salivaire par le tissu glandulaire fonctionnel résiduel. Divers substituts salivaires artificiels ont été développés pour compenser la réduction du débit salivaire ; toutefois, un nombre limité de ces produits ont fait l'objet d'une évaluation rigoureuse (36).

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ont réuni un groupe d'experts multidisciplinaire qui ont évalué les données disponibles pour formuler des recommandations. Ces dernières ont été récemment publiées soulignant les points suivants (10) :

- La RTMI doit être utilisée pour épargner les glandes salivaires majeures et mineures d'une dose plus élevée de rayonnement afin de réduire le risque d'hypofonctionnement des glandes salivaires et de xérostomie.

- L'administration systémique du sialogogue béthanéchol peut être proposée pendant la radiothérapie afin de réduire le risque d'hypofonctionnement des glandes salivaires et de xérostomie.

- La vitamine E et d'autres anti-oxydants ne doivent pas être utilisés dans ce contexte.

- Les preuves restent insuffisantes pour recommander ou déconseiller l'utilisation des interventions : pilocarpine par voie orale, amifostine ou thérapie au laser à faible intensité.

- Des substituts salivaires ou des lubrifiants muqueux topiques pour soulager la xérostomie peuvent être proposés.

- La stimulation gustative et masticatoire du réflexe salivaire à l'aide de pastilles sans sucre, de bonbons acides ou de chewing-gums sans sucre et non acides peut être proposée afin d'augmenter temporairement le débit salivaire et de soulager

temporairement la xérostomie en stimulant la capacité résiduelle du tissu des glandes salivaires.

- La pilocarpine orale et la céviméline, lorsqu'elles sont disponibles, peuvent être proposées après une radiothérapie afin d'améliorer temporairement la xérostomie et l'hypofonctionnement des glandes salivaires en stimulant la capacité résiduelle du tissu des glandes salivaires. Cependant, l'amélioration du fonctionnement des glandes salivaires peut être limitée.

Malgré les techniques de préservation des glandes salivaires et les stratégies modifiées du dosage, l'hypofonctionnement à long terme reste un problème important. Les procédés thérapeutiques actuels soulagent temporairement les symptômes, mais ne permettent pas de prévenir les lésions irréversibles des glandes salivaires (37).

- **Prévention et prise en charge des caries radio-induites**

Le problème le plus courant rencontré par les dentistes lors du traitement de ces patients est peut-être la xérostomie et les caries qui en résultent. Ce problème est encore observé chez de nombreux patients ayant subi une RTMI épargnant la parotide à <24 Gy (3).

L'utilisation d'un bain de bouche antiseptique à base de chlorhexidine pour réduire la charge microbienne cariogène et de sialagogues pour stimuler le flux salivaire doivent être envisagés. La stimulation de la production salivaire peut être obtenue chez les patients présentant une production salivaire résiduelle à l'aide de pastilles sans sucre ou à base d'alcool de substitution (par exemple, le xylitol), qui peuvent être complétées par du fluorure ou d'autres éléments pour la prévention des caries (5).

- **Prise en charge du trismus et rééducation fonctionnelle**

La raideur musculaire et la limitation de l'ouverture buccale restent une complication courante. La prévention du trismus, plutôt que son traitement, est l'objectif le plus souhaitable (22,32) .

Dès le début de la radiothérapie, les patients doivent commencer à faire des exercices à domicile afin de maintenir une ouverture maximale et une mobilité mandibulaire. Néanmoins, la quantification de l'impact de ces exercices préventifs sur le trismus post radique peut présenter des défis considérables, probablement en raison du degré d'observance à ces exercices coïncidant avec l'émergence de toxicités associées au traitement (38).

La prise en charge de la douleur associée à l'ouverture buccale par l'administration d'agents pharmacologiques de première intention, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens,

facilite l'initiation de ces exercices chez les patients et les encourage par conséquent d'entamer les interventions physiothérapeutiques (22).

En fait, cet programme strict d'exercices buccaux est recommandé afin de minimiser ce problème (32). Le patient peut commencer ces exercices par l'utilisation d'un ensemble des abaisses langue, au moins trois à quatre fois par jour, pour guider l'ouverture buccale (39).

Bien qu'il existe plusieurs options de prise en charge du trismus, cette dernière est souvent décourageante, principalement en raison de l'absence de traitement spécifique et du caractère irréversible de cette affection (22). Une revue récente (2025) a conclu que le trismus a été traité à l'aide de diverses techniques, notamment des exercices d'étirement et de renforcement dans le cadre de la rééducation, qui ont permis d'améliorer l'ouverture de la bouche (38).

- **Ostéoradionécrose : prévention, traitement conservateur et chirurgical**

Etant donnée que sa physiopathologie n'est pas clairement élucidée, les moyens de traitements restent non consensuels, rendant la prise en charge des patients difficile et incertaine. En fait, la prise en charge est complexe et est dépendante de la sévérité locorégionale (19).

L'International Society of Oral Oncology-Multinational Association for Supportive Care in Cancer (ISOO-MASCC) American Society of Clinical Oncology ASCO ont récemment publié leur rapport de guidelines portant sur la prévention et la prise en charge de l'ORN (20). Selon ce consens les patients présentant un risque accru d'ORN sont ceux qui présentent un ou de plusieurs facteurs de risque modifiables, notamment un diabète mal contrôlé, une consommation persistante de tabac, une observance inadéquate des protocoles de traitement, un accès limité aux soins dentaires et une santé parodontale sous-optimale. Cette catégorie de patient doit faire l'objet d'une évaluation complète par chirurgien-dentiste spécialisé au moins deux semaines avant le début de la radiothérapie, afin de disposer de suffisamment de temps pour identifier les foyers infectieux bucco-dentaires et effectuer les extractions dentaires requises. Une surveillance orale continue de ces personnes devrait être effectuée deux fois par an après la fin de la radiothérapie afin de réduire les facteurs de risque modifiables, en conjonction avec un engagement à maintenir des pratiques d'hygiène bucco-dentaire tout au long de la vie (20).

Le panoramique dentaire est l'examen de première intention en présence d'exposition osseuse. Cependant, cet examen conventionnel reste insuffisant puisque les modifications osseuses précoces ne sont détectées qu'à partir d'une réduction d'au moins 30 à 50 % de la densité minérale osseuse (19). D'où un examen tridimentionnel s'impose pour confirmer et

évaluer la sévérité de l'ORN. Cet examen peut révéler une pseudo masse qui correspond à une augmentation réactionnelle des muscles masticateurs. Il est primordial de différencier cet aspect en « pseudo masse » de l'absence des tissus mous associée à des modifications osseuses qui suggère une récidive tumorale ou un changement sarcomateux et non une ostéoradionécrose (19).

Lajolo et al. ont mené deux revues systématiques évaluant le risque d'ORN suite à une extraction dentaire qu'elle soit faite ou après la radiothérapie. Ils ont trouvé que ce risque d'ORN était de 5,8 % en cas d'extraction après radiothérapie alors que ce risque était de 2,2% en cas des extractions réalisées avant la radiothérapie. Ces auteurs ont conclu que les extractions après radiothérapie sont considérées comme une procédure à haut risque et ont suggéré de les réaliser avant de commencer la radiothérapie (40,41).

Dans le cadre de ces extractions dentaires, il est largement rapporté dans la littérature que la couverture antibiotique est utile pour réduire le risque d'infection et ainsi améliorer la cicatrisation, l'antibiothérapie étant généralement prescrite jusqu'à 10 jours avant l'extraction et après l'opération pendant une période de 5 à 14 jours.64-66 Cependant, il n'y a pas de consensus sur le médicament le plus approprié ni son mode d'administration. Les antiseptiques à base de chlorhexidine (0,2 %) sont largement recommandés en volume de 10 ml, bains de bouche pendant environ 1 minute, 3 fois par jour (42).

La prise en charge de l'ORN peut être soit conservatrice soit chirurgicale. Des études ont conclu que la prise en charge conservatrice est réservée au cas des ORN précoces alors que des formes plus avancées, la prise en charge est chirurgicale. Outre la voie médicale et chirurgicale, l'oxygénothérapie hyperbare est employée dans la prévention et la prise en charge des ORN.

Les traitements non chirurgicaux de l'ORN : la gestion de la douleur et de l'infection sont les principaux objectifs de prise en charge.

*Les antibiotiques : ils sont généralement prescrits en présence de signes cliniques d'infection tels que la tuméfaction, la douleur, l'écoulement purulent. Ils sont administrés pour minimiser la flore buccale pathogène qui colonise l'os nécrosé exposé et empêcher la progression de l'infection.

*PENTOCLO : Ce traitement associe la pentoxifylline, le tocophérol (vitamine E) et le clodronate (PENTOCLO). La pentoxifylline améliorant la circulation sanguine vers l'os affecté associé au tocophérol (vitamine E) renforçant le système immunitaire ont été administrés pour traitement de l'ORN. Certains spécialistes ont ajouté le clodronate pour prévenir la dégradation osseuse. Une revue systématique a conclu que l'association de

pentoxifylline et de tocophérol, avec ou sans clodronate, s'est avérée efficace dans le traitement de l'ORN, bien que les données soient généralement rares et proviennent principalement de séries de cas rétrospectives (43).

*L'Oxygénothérapie hyperbare : elle consiste à administrer de l'oxygène pur sous une pression supérieure à la pression atmosphérique afin d'augmenter la quantité d'oxygène dissoute dans le sang et les tissus, favorisant ainsi la cicatrisation, la lutte contre l'infection et la régénération tissulaire (44). L'utilisation systématique de l'oxygénothérapie hyperbare avant une extraction dentaire chez les patients ayant des antécédents de radiothérapie cervico-faciale n'est pas recommandée. Ce protocole avec ou sans intervention chirurgicale, peut améliorer l'évolution des premiers stades d'ORN (20).

Il faut veiller à ne pas indiquer la pentoxifylline et le tocophérol chez les patients présentant un signe de maladie oncologique active en raison de leurs effets angiogéniques (20).

Le traitement de l'ORN par la prescription des antibiotiques, soins locaux de la plaie et/ou oxygénothérapie hyperbare s'est révélé efficace dans 25 % à 44 % des cas (45).

L'atteinte du maxillaire par une ORN, qui plus fréquente en cas de radiothérapies d'un CNP, présente généralement une évolution clinique plus bénigne en raison de facteurs anatomiques osseux et vasculaires, une prise en charge conservatrice et une séquestrectomie localisée sont généralement suffisantes (45).

Les traitements chirurgicaux : il est essentiel d'éradiquer l'os nécrosé et d'assurer une couverture des tissus mous vascularisés.

*En cas d'une ORN non étendue avec persistance de tissus sains adjacents, un débridement chirurgical et une séquestrectomie jusqu'à un os saignant peuvent être pratiqués suivie par une fermeture sans tension de l'os (20).

Ces approches chirurgicales de débridement de l'os superficiel jusqu'à l'apparition d'un saignement et l'exérèse d'un séquestre sont considérées dans de nombreuses études comme un traitement conservateur (45).

*En cas d'ORN de pleine épaisseur, une résection osseuse segmentaire est nécessaire. La fermeture locale des tissus ou un lambeau régional pédiculé peuvent offrir un soulagement aux patients qui ne peuvent subir une intervention chirurgicale majeure, compte tenu des séquelles fonctionnelles d'un défaut de continuité de la mandibule. Il convient d'éviter la mise en place d'une plaque de reconstruction avec une reconstruction des tissus mous uniquement. Si la continuité osseuse doit être restaurée, un lambeau libre contenant de l'os est le choix approprié (20). Les progrès majeurs réalisés dans la prise en charge chirurgicale de l'ORN sont liés à la chirurgie reconstructive. Le développement des lambeaux myocutanés et

l'utilisation de lambeaux osseux libres microvascularisés ont permis de modifier considérablement le processus décisionnel concernant l'étendue de l'exérèse chirurgicale d'une ORN étendue. Le remplacement de l'os nécrosé par un lambeau vascularisé contenant de l'os permettra non seulement de restaurer la continuité mandibulaire, mais aussi d'obtenir une couverture des tissus mous non irradiés avec une irrigation sanguine intacte.

- **Réhabilitation prothétique et implantaires : indications et précautions**

La réhabilitation prothétique des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en général et du nasopharynx en particulier est essentielle pour les fonctions buccales, l'esthétique et l'impact social. Chez les patients ayant reçu une radiothérapie cervico-faciale, la réhabilitation dentaire doit être réalisée, principalement à l'aide de prothèses amovibles. Ces prothèses doivent être bien ajustées, non traumatique, avec une adhérence suffisante pour limiter le risque de blesser les muqueuses buccales.En effet, ces prothèses amovibles sont fréquemment caractérisées par un manque de confort, notamment dans le contexte de la xérostomie et de la fragilité de la muqueuse buccale, soulignant ainsi l'apport de l'implantologie dans la réhabilitation de ces patients. En plus ces prothèses implanto portées ont été associées à une meilleure qualité de vie chez les patients irradiés et non irradiés (46). La pose d'implants doit être réservée à des cas spécifiques et sélectionnés, car le risque d'ORN ne peut être totalement exclu dans le cas d'une chirurgie implantaire. La décision d'une réhabilitation implanto-portée est en fonction de la dose de rayonnement reçue. Anderson et al. ont classé les doses reçus en quatre catégories. Si la dose est <50 Gy (risque faible), dans ce cas seules les précautions standard doivent être appliquées, alors que pour le risque modéré, corrélé à une dose entre 50 et 65 Gy, la pose d'implants doit être envisagée avec prudence dû à un risque d'échec des implants. La troisième catégorie définie par une dose entre 65 et 74 Gy (risque relativement élevé), la pose n'est pas recommandée, sauf si elle est associée à d'autres précautions, telles que le traitement par l'oxygénothérapie hyperbare, afin d'améliorer l'ostéointégration; et enfin, dans le cas de >75 Gy (jusqu'à 120 Gy) (risque élevé), la pose d'implants n'est pas recommandée, car le risque d'échec de l'implant et d'ORN est élevé (47).

Conclusion

En conclusion, les complications bucco-dentaires liées à la radiothérapie représentent un défi réel dans la prise en charge multidisciplinaire d'un CNP. Ces effets secondaires, tels que la mucite, la xérostomie, les caries post radiques, les troubles musculosquelettiques, et l'ostéoradionécrose altèrent significativement la qualité de vie des patients. La prévention et la gestion clinique reposent sur une prise en charge multidisciplinaire rigoureuse incluant une

évaluation pré-thérapeutique bucco-dentaire approfondie, des mesures d'hygiène strictes, un contrôle régulier post-thérapeutique, tout en respectant le protocole de la fluoroprophylaxie à vie. La collaboration étroite entre l'oncologue, le chirurgien-dentiste, et le radiothérapeute demeure essentielle pour limiter la morbidité, anticiper les complications et optimiser la qualité de vie des patients atteints d'un CNP irradiés, tant pendant la radiothérapie qu'une fois le traitement terminé. Enfin, la sensibilisation des patients au respect des consignes et au suivi oral personnalisé est un élément-clé de succès pour prévenir et gérer efficacement ces complications

Références

1. Nath J, Singh PK, Sarma G. Dental Care in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. déc 2022;74(S3):6219-24.

2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

3. Tso TV, Park SS, Miller JA. A Targeted Approach to Dental Treatment for Patients Prior To and After Head and Neck Radiation. Spec Care Dentist. mai 2025;45(3):e70042.

4. Xia J, Tao X, Hu Q, Luo W, Tong X, Zhou G, et al. Expert consensus on the prevention and treatment of radiochemotherapy-induced oral mucositis. Int J Oral Sci. 15 juill 2025;17(1):54.

5. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med. déc 2017;6(12):2918-31.

6. Zhang Y, Wan H, Zhu Y, Wang S, Zheng M, Li X. Evidence summary on the rehabilitative management of dysphagia during radiotherapy for head and neck cancer patients. Front Oncol. 9 sept 2024;14:1429484.

7. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. J Radiat Res (Tokyo). août 2016;57(S1):i69-75.

8. Zhou J, Wang L, Qiu T, Gao H, Wang L, Huang S, et al. Long-term follow-up of protective effects on salivary and swallowing structures and improvement of late xerostomia and dysphagia by level IIb optimisation in clinical target volume of nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer. 27 mai 2024;24:648.

9. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. févr 2006;7(2):175-83.

10. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. J Clin Oncol. 1 sept 2021;39(25):2825-43.

11. Pan XB, Liu Y, Huang ST, Chen KH, Jiang YM, Zhu XD. Predictors for improvement of xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. Medicine (Baltimore). 6 sept 2019;98(36):e17030.

12. Aguiar GP, Jham BC, Magalhães CS, Sensi LG, Freire AR. A Review of the Biological and Clinical Aspects of Radiation Caries. J Contemp Dent Pract. juill 2009;10(4):83-9.

13. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. Int Dent J. févr 2018;68(1):22-30.

14. Mendenhall WM, Suárez C, Genden EM, De Bree R, Strojan P, Langendijk JA, et al. Parameters Associated With Mandibular Osteoradionecrosis. Am J Clin Oncol. déc 2018;41(12):1276-80.

15. Ajila V, Hegde S. Osteoradionecrosis - a review of clinical features and management. Gulhane Med J. 23 nov 2020;62(4):213-23.

16. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg. juin 2003;32(3):289-95.

17. Epstein JB, Barasch A. Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. In: Maghami E, Ho AS, éditeurs. Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 15 oct 2025]. p. 43-57. (Cancer Treatment and Research; vol. 174). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-65421-8_4

18. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda A. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. J Maxillofac Oral Surg. déc 2015;14(4):891-901.

19. Dutheil F, Guillemin F, Biau J, Pham-Dang N, Saroul N, Clavère P, et al. Facteurs prédictifs de l'ostéoradionécrose mandibulaire après irradiation des cancers des voies aérodigestives supérieures. Cancer/Radiothérapie. juill 2021;25(5):484-93.

20. Saunders D, Koyfman SA, Ismaila N, Futran ND, Mowery YM, Watson E, et al. Prevention and Management of Osteoradionecrosis in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiation Therapy: ISOO-MASCC-ASCO Guideline Clinical Insights. JCO Oncol Pract. déc 2024;20(12):1571-4.

21. Kutuk T, Atak E, Villa A, Kalman NS, Kaiser A. Interdisciplinary Collaboration in Head and Neck Cancer Care: Optimizing Oral Health Management for Patients Undergoing Radiation Therapy. Curr Oncol. 7 avr 2024;31(4):2092-108.

22. Wu VWC, Lam Y. Radiation-induced temporo-mandibular joint disorder in post-radiotherapy nasopharyngeal carcinoma patients: assessment and treatment. J Med Radiat Sci. juin 2016;63(2):124-32.

23. Wu VW, Ying MT, Kwong DL. A study on the post-radiotherapy changes of temporomandibular joint in nasopharyngeal carcinoma patients. Br J Radiol. déc 2017;90(1080):20170375.

24. Aghajanzadeh S, Karlsson T, Tuomi L, Engström M, Finizia C. Trismus, health-related quality of life, and trismus-related symptoms up to 5 years post-radiotherapy for head and neck cancer treated between 2007 and 2012. Support Care Cancer. mars 2023;31(3):166.

25. Gupta N, Pal M, Rawat S, Grewal M, Garg H, Chauhan D, et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. Natl J Maxillofac Surg. 2015;6(2):160.

26. Bhandari S, Soni BW, Jamwal A, Ghoshal S. Oral and dental care before radiotherapy: Guidelines and development of a time-bound protocol. Indian J Cancer. avr 2022;59(2):159-69.

27. Abdalla-Aslan R, Keegan R, Zadik Y, Yarom N, Elad S. Recent advances in cancer therapy-associated oral mucositis. Oral Dis [Internet]. [cité 14 oct 2025];n/a(n/a). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.14999

28. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, Garvey TQ, Goldstein DP, Nunnink JC, et al. Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Cancer Society Guideline. J Clin Oncol. 10 mai 2017;35(14):1606-21.

29. Kufta K, Forman M, Swisher-McClure S, Sollecito TP, Panchal N. Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. Oral Oncol. janv 2018;76:42-51.

30. Eliyas S, Al-Khayatt A, Porter RW, Briggs P. Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. Cochrane Database Syst Rev. 28 févr 2013;2013(2):CD008857.

31. Watson E, Dorna Mojdami Z, Oladega A, Hope A, Glogauer M. Clinical practice guidelines for dental management prior to radiation for head and neck cancer. Oral Oncol. déc 2021;123:105604.

32. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 2. Br Dent J. 23 janv 2015;218(2):69-74.

33. Sroussi HY, Jessri M, Epstein J. Oral Assessment and Management of the Patient with Head and Neck Cancer. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. nov 2018;30(4):445-58.

34. Samim F, Epstein JB, Zumsteg ZS, Ho AS, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer survivors. Cancers Head Neck. déc 2016;1(1):14.

35. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. oct 2020;126(19):4423-31.

36. Dirix P, Nuyts S, Van Den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A literature review. Cancer. déc 2006;107(11):2525-34.

37. Jasmer KJ, Gilman KE, Muñoz Forti K, Weisman GA, Limesand KH. Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction: Mechanisms, Therapeutics and Future Directions. J Clin Med. 18 déc 2020;9(12):4095.

38. Charters E, McMillan H, Cardoso R. Management of trismus after radiation therapy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 1 août 2025;33(4):255-61.

39. Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. Natl J Maxillofac Surg. juill 2014;5(2):117-25.

40. Lajolo C, Gioco G, Rupe C, Troiano G, Cordaro M, Lucchese A, et al. Tooth extraction before radiotherapy is a risk factor for developing osteoradionecrosis of the jaws: A systematic review. Oral Dis. oct 2021;27(7):1595-605.

41. Lajolo C, Rupe C, Gioco G, Troiano G, Patini R, Petruzzi M, et al. Osteoradionecrosis of the Jaws Due to Teeth Extractions during and after Radiotherapy: A Systematic Review. Cancers. 18 nov 2021;13(22):5798.

42. Naseer A, Brennan S, MacCarthy D, O'Connell JE, O'Sullivan E, Leech M. Prevention of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy. Head Neck. févr 2025;47(2):472-84.

43. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. mai 2018;125(5):431-9.

44. Espenel S, Raffoux C, Vallard A, Garcia MA, Guy JB, Rancoule C, et al. Oxygénothérapie hyperbare et radiothérapie : entre mythe et réalité. Cancer/Radiothérapie. juill 2016;20(5):416-21.

45. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LFA. The management of osteoradionecrosis of the jaws – A review. The Surgeon. avr 2015;13(2):101-9.

46. Corrao G, Mazzola GC, Lombardi N, Marvaso G, Pispero A, Baruzzi E, et al. Oral Surgery and Osteoradionecrosis in Patients Undergoing Head and Neck Radiation Therapy: An Update of the Current Literature. Biomedicines. 18 déc 2023;11(12):3339.

47. Anderson L, Meraw S, Al-Hezaimi K, Wang HL. The Influence of Radiation Therapy on Dental Implantology. Implant Dent. févr 2013;22(1):31-8.

Bilan audiologique

Sirine Ayadi, Rania Kharrat, Moncef Sellami, Ilhem Charfeddine

Service ORL, CHU Habib Bourguiba Sfax

Chez les malades atteints d'un carcinome nasopharyngé (CNP), les troubles auditifs sont fréquents au moment du diagnostic et au décours du traitement curatif (1-3). Au moment du diagnostic, l'otite séro-muqueuse (OSM) est la manifestation otologique la plus fréquente, avec une atteinte uni ou bilatérale selon les extensions tumorales. Au décours du traitement, l'évolution de l'atteinte auditive est variable. D'une part, une OSM peut apparaitre de novo, ou s'aggraver après la radiothérapie (RT). D'autre part, une surdité neurosensorielle par ototoxicité de la RT et la chimiothérapie (CT) peut être surajoutée (3,4). Tenant compte de l'impact négatif de la surdité sur la qualité de vie des patients atteints d'un CNP, un bilan audiologique pré thérapeutique s'impose afin d'optimiser sa prise en charge.

Le bilan audiologique pré thérapeutique vise principalement à établir un état de référence des seuils auditifs et de la fonction tubaire. Secondairement, il vise à proposer une prise en charge de l'atteinte auditive aux différents temps de traitement du CNP, à adapter les stratégies thérapeutiques du CNP en présence d'une atteinte auditive, et à permettre la surveillance et la détection des atteintes auditives iatrogènes, afin d'instaurer une prise en charge adaptée.

Malgré la fréquence de l'atteinte auditive chez les malades atteints d'un CNP, peu d'études l'ont évalué, et ont précisé le bilan audiométrique nécessaire. La Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) recommande de réaliser une évaluation audiométrique sans préciser les détails de cette évaluation (5). L'Académie Américaine d'Audiologie recommande de pratiquer systématiquement une audiométrie tonale et vocale, une audiométrie hautes fréquences, des otoémissions acoustiques (OEA) et une impédancemétrie avant de débuter un traitement ototoxique (6). A l'heure actuelle, aucune étude tunisienne n'a évalué l'atteinte auditive chez les malades atteints de CNP, et l'intérêt des différents examens audiologiques nécessaires.

Devant la fréquence de l'OSM, le bilan audiométrique pré thérapeutique comporte au minimum une audiométrie tonale et une impédancemétrie (7).

Le questionnaire de dysfonctionnement de la trompe d'Eustache (ETDQ-7), qui évalue les symptômes subjectifs telles que la douleur et la sensation de plénitude, est un outil quantitatif validé. Utilisé en complément avec les examens objectifs, il fournit des données supplémentaires pour le diagnostic de l'OSM, l'évaluation des symptômes et le suivi post-thérapeutique (7).

Peu d'études de la littérature ont évalué l'audition et les résultats du bilan audiologique au moment du diagnostic d'un CNP. L'OSM est retrouvée chez 26% à 46% des patients (1,4,8). La surdité de transmission qui en résulte est souvent unilatérale (4). Des tympanogrammes anormaux associés sont retrouvés dans 43,6% des oreilles, et un dysfonctionnement tubaire est retrouvé dans 86,1% (1). Le bilan audiologique peut révéler également des surdités préexistantes au développement du CNP (1).

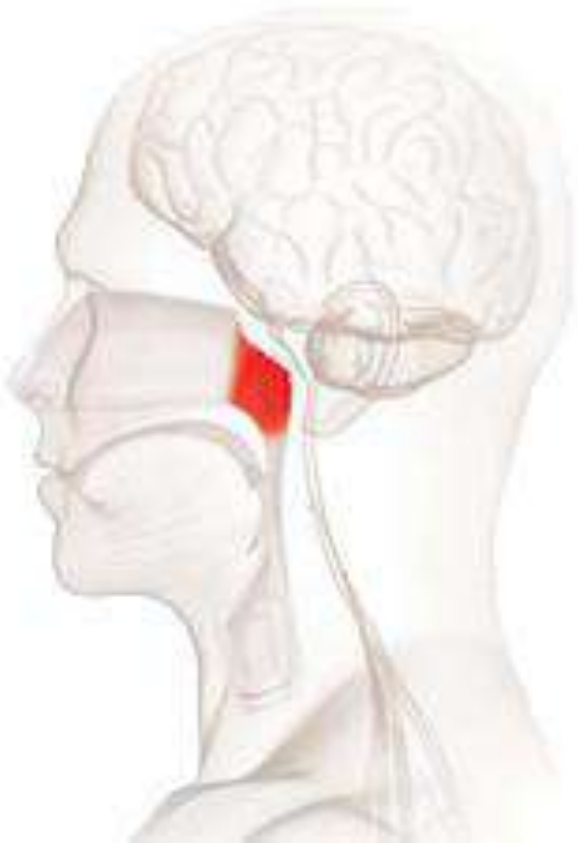
Au cours du traitement, une surveillance de l'ototoxicité cochléaire de la chimiothérapie (Sels de platine) doit être continue, et répétée en cas d'apparition ou d'aggravation d'une perte auditive rapportée par le patient L'Académie Américaine d'Audiologie recommande la réalisation de l'évaluation audiométrique avant chaque cure de chimiothérapie ototoxique, et quelques mois après l'arrêt de celle-ci (6).

Dans le contexte du CNP, une surveillance audiométrique est recommandée à 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement, puis chaque année pendant au minimum les deux années suivantes ; la perte auditive pouvant continuer à progresser au cours de cette période (6,8).

Le bilan audiologique pré thérapeutique du CNP comporte au minimum une audiométrie tonale liminaire et une impédancemétrie.
Il permet d'identifier précocement une atteinte auditive associée au CNP, en particulier l'otite séro-muqueuse.
En post thérapeutique, une surveillance audiométrique régulière est recommandée.

Références :

1. Housheng Wang, Ting Fan, Yushuang Lu et al, Baseline audiometric assessment of newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma patients: a multicentre cross-sectional study, International Journal of Cancer, 15 July 2025, 157 (2), 239-250
2. Mo Y, Zhuo S, Tian L, Zhou J, Lu G, Zhang Y, et al. Functional MRI of the Eustachian Tubes in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: Correlation With Middle Ear Effusion and Tumor Invasion. Am J Roentgenol. mars 2016;206(3):617-22.
3. Young YH, Hsieh T. Eustachian tube dysfunction in patients with nasopharyngeal carcinoma, pre- and post-irradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol. juin 1992;249(4)
4. Christopher W, Rangabashyam M. Ear-Related Issues in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma. 2012
5. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. avr 2021;32(4):452-65.
6. Position Statement and Practice Guidelines on Ototoxicity Monitoring [Internet]. American Academy of Audiology. [cited 2025 Oct 15]. Available from: https://www.audiology.org/practiceguideline/position-statement-and-practice-guidelines-on-ototoxicity-monitoring/
7. Schwarz Y, Manogaran M, Daniel SJ. Ventilation Tubes in Middle Ear Effusion Post–Nasopharyngeal Carcinoma Radiation: To Insert or Not? 2016;
8. Jiang M, Li H, Chen C, Li Y, Zou X. Postirradiation Otitis Media With Effusion in Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Prevention. Int J Radiat Oncol. nov 2025;123(4):1018-34.



Chapitre IX

Prise en charge des carcinomes du nasopharynx non métastatiques de l'adulte

Prise en charge des carcinomes du nasopharynx non métastatiques de l'adulte

Sommaire

Chapitre IX : Prise en charge des carcinomes du nasopharynx non métastatiques de l'adulte 172

Radiothérapie externe des carcinomes nasopharyngés 171

1. Technique d'irradiation : 171
2. Acquisition des données anatomiques : 173
   - 2.1. Objectifs de l'immobilisation 173
   - 2.2. Position générale du patient 173
   - 2.3. Système de contention 174
   - 2.4. Scanner dosimétrique 174
   - 2.5. Imagerie multimodale et recalage 175
   - 2.6. Spécificités après chimiothérapie d'induction 176
3. Prescription de dose et fractionnement : 176
4. Délinéation des volumes d'intérêt : 178
   - 4.1. Définition des volumes cibles 178
     - 4.1.1. Volume Tumoral Macroscopique (GTV) 178
     - 4.1.2. Volume Cible Anatomoclinique à Haut Risque (CTV-HR) 179
     - 4.1.3. Volume Cible à Risque Intermédiaire (CTV-RI) et à bas risque (CTV-BR). 179
     - 4.1.4. Volumes Cibles prévisionnels (PTV) 181
   - 4.2. Les organes à risque : 183
     - 4.2.1. Délinéation des organes à risque : 183
     - 4.2.2. Contraintes de dose : 184
5. La radiothérapie adaptative : 185

Références 187

Contrôle qualité en radiothérapie externe 193

1. Contrôle qualité nécessaire pour VMAT (SFPM n°26) 193
   - 1.1. Contrôle du faisceau primaire 193
   - 1.2. Contrôle du Multileaf Collimator (MLC) 193
   - 1.3. Contrôle du système de planification 193
   - 1.4. Contrôle du système de délivrance 194
   - 1.5. Contrôle du système d'imagerie (IGRT) 194

2. Contrôle de positionnement 194
2.1. Dispositifs d'immobilisation 194
2.2. Contrôle qualité : 194
2.3. Protocoles d'imagerie de positionnement 194
2.4. Analyse des erreurs de positionnement 195
3. Surveillance au cours du traitement 195
3.1. Indications de l'adaptation 195
3.2. Processus d'adaptation 195
3.3. Surveillance multidisciplinaire 196
4. Contrôle qualité en radiothérapie adaptative du cavum 196
4.1. Cadre réglementaire 196
4.2. Contrôle qualité des plans adaptatifs 196
Références 197
Traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés non métastatiques 198
Introduction 198
1. Chimiothérapie 199
1.1. Radiochimiothérapie concomitante 199
1.2. Chimiothérapie d'induction 200
1.3. Chimiothérapie adjuvante 202
2. Thérapie ciblée 204
3. Immunothérapie 204
Références 206
Effets indésirables aigus et tardifs de la radiothérapie.....208
1. Les principaux effets indésirables aiguës : selon l'échelle soma lent 208
2. Stratégies de Prévention et de Gestion 209
2.1. Techniques de Radiothérapie Modernes 209
2.2. Hygiène Bucco-dentaire Rigoureuse 209
2.3. Gestion de la Sécheresse Buccale (Xérostomie) 209
2.4. Soins de la Peau : 209
2.5. Nutrition et Gestion de la Douleur Manger sainement : 209
2.6. Suivi Médical : 210
Effets indésirables aigus des traitements systémiques 211
1. Classification des toxicités 211
2. Effets indésirables importants par molécule/schéma 211
2-1 Cisplatine : 211
2-2 Gemcitabine 212
2-3 Fluorouracile (5-FU) / Capécitabine 212

2-4 Taxanes (docetaxel/paclitaxel) (dans le protocole TPF) 213
2-5 Immunothérapie anti-PD-1 / anti-PD-L1 (Pembrolizumab, Nivolumab) 213
3. Surveillance recommandée 214
4. Gestion des toxicités fréquentes 214
5. Populations spéciales et précautions 215
Références: 217
Effets indésirables cochléo-vestibulaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le cancer du nasopharynx 218
Introduction 218
1. Physiopathologie 218
2. Atteintes cochléaires 219
3. Atteintes vestibulaires 219
4. Prévention et prise en charge 219
4.1. Prévention des effets indésirables de la radiothérapie 219
4.2. Prévention des effets indésirables de la chimiothérapie 220
Conclusion 221
Références 222
Stratégie thérapeutique loco-régionale cancer du nasopharynx 225
1. Stades Localisés (Stades IA et IB) 225
2. Stades Localement Avancés 227
Références 231
Les indications et les algorithmes de prise en charge des carcinomes nasopharyngés non métastatiques 236
1. Stades précoces (I – II) 236
1.1. Stades localement avancés (III – IVA) 236
Références : 238
Place de la curiethérapie dans les cancers du nasopharynx 239
Introduction : 239
1. La curiethérapie des CNPs dans le monde : 239
2. Traitement des tumeurs primitives : 240
3. Traitement des rechutes locales des CNPs : 242
4. Modalités de la curiethérapie des CNPs : 244
Conclusion : 247
Références : 247
Place de la chirurgie dans les carcinomes nasopharyngés 251
1. Traitement chirurgical des récidives locales du carcinome du nasopharynx 251
2. Traitement chirurgical des récidives ganglionnaires 258
3. Récidives rétropharyngées et innovations techniques 259

4. Indications de la chirurgie 259
4.1. Récidive ou poursuite locale après radiothérapie 260
4.2. Récidive ou poursuite ganglionnaire 260
Références 261
Prise en charge de l'otite séro-muqueuse 263
Introduction 263
1. Moyens thérapeutiques 263
1.1. Traitement médical : 263
1.2. Traitement physiothérapeutique: 264
1.3. Paracentèse et Aérateur transtympanique : 264
1.4. Réhabilitation auditive : 266
2. Indications thérapeutiques : 267
3. Conclusion : 267
Références : 268
Surveillance post-thérapeutique 270
1. Les Objectifs de la Surveillance 270
2. Les Modalités de la Surveillance 271
3. Le Rythme de la Surveillance 272
Facteurs pronostiques du carcinome indifférencié du nasopharynx non métastatique 274
Introduction 274
1. Facteurs Pronostiques Liés au Patient 274
2. Facteurs Pronostiques Liés à la Tumeur 275
3. Facteurs Pronostiques Biologiques et Moléculaires 275
4. Facteurs Pronostiques Liés au Traitement 276
Conclusion 277
Références 277

Radiothérapie externe des carcinomes nasopharyngés

Nejla Fourati, Omar Nouri, Rim Trigui, Wicem Siala, Jamel Daoud

Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba Sfax

Raouia Ben Amor, Lotfi Kochbati

Service de radiothérapie, Hopital Abderrahmene Mami Ariana

La radiothérapie externe constitue la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique des carcinomes du nasopharynx, en raison de la radiosensibilité de ces tumeurs et des contraintes anatomiques rendant la chirurgie d'exérèse souvent impossible.

Cependant, elle représente l'un des défis les plus complexes de la spécialité : la proximité immédiate des structures critiques (moelle épinière, tronc cérébral, voies optiques...) impose une rigueur balistique absolue. Rompant définitivement avec l'ère de la radiothérapie conventionnelle, ce chapitre détaille les standards actuels de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), technique indispensable pour optimiser l'index thérapeutique : assurer un contrôle locorégional optimal tout en préservant la qualité de vie des patients grâce à une épargne rigoureuse des organes à risque neuro-sensoriels de la base du crâne.

1. Technique d'irradiation :

La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) constitue la technique standard pour le traitement des carcinomes du nasopharynx [1,2]. Sa supériorité par rapport aux techniques conventionnelles (2D/3D) est formellement établie. Trois méta-analyses publiées entre 2015 et 2019 ont confirmé le gain de la RCMI en termes de contrôle locorégional, de survie sans progression et de survie globale [3–5]. Parallèlement, l'amélioration de l'index thérapeutique se traduit par une réduction significative des toxicités tardives, notamment la xérostomie et le trismus, chez les patients traités par modulation d'intensité [3,4].

Tableau 1: Méta-analyses comparant la radiothérapie conventionnelle à la radiothérapie avec modulation d'intensité

Méta-analyse	**Etudes**	**Numbre de patients**	**Résultats**
Zhang et al. 2015 [3]	8	3570 (1541 RCMI)	***OR contrôle local à 5 ans :*** 1,94 [1,53-2,46] ***OR survie globale à 5 ans :*** 1,51 [1,23-1,87] ***OR xérostomie tardive :*** 0,18 [0,07-0,46] ***OR trismus :*** 0,18 [0,04-0,83] ***OR nécrose lobes temporaux :*** 0,44 [0,28-0,69]
Du et al. 2019 [4]	10	13304 (5212 RCMI)	***OR contrôle loco-régional à 5 ans :*** 2,08 [1,82-2,37] ***OR survie globale à 5 ans :*** 1,70 [1,36-2,12] ***OR survie sans progression à 5 ans :*** 1,40 [1,26-1,56] ***OR survie sans métastases à 5 ans :*** 1,11 [0,99-1,24] ***OR xérostomie tardive :*** 0,21 [0,09-0,51] ***OR trismus :*** 0,16 [0,04-0,60] ***OR nécrose lobes temporaux :*** 0,40 [0,24-0,67]
Luo et al. 2019 [5]	13	14745 (4712 RCMI)	***OR contrôle loco-régional :*** 0,59 [0,52-0,67] ***OR survie globale :*** 0,51 [0,41-0,65] ***OR survie sans progression :*** 0,77 [0,65-0,91] ***OR survie sans métastases :*** 0,71 [0,51-0,94]

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec modulation d'intensité ; OR = Odds Ratio

Sur le plan technique, la délivrance de la dose peut s'effectuer selon deux modalités principales [6] :

- La RCMI statique (« Step-and-Shoot » ou « Sliding Window »), utilisant généralement cinq à neuf faisceaux d'incidences fixes coplanaires.

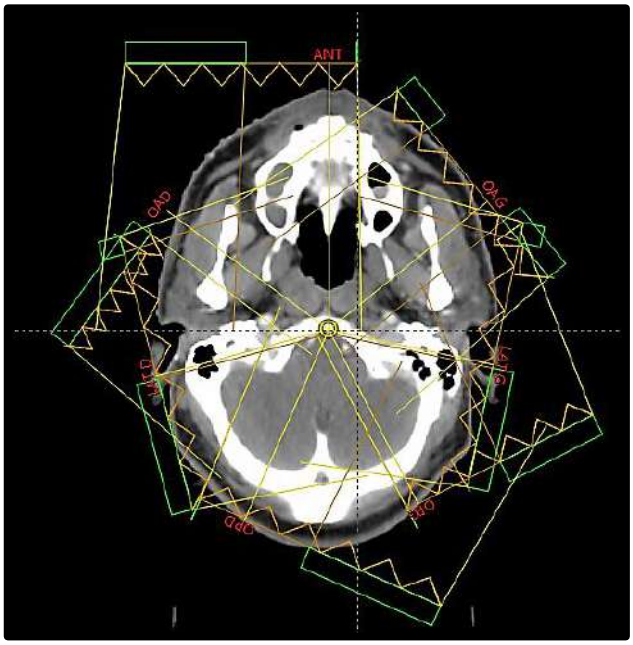


Figure 1: Exemple de champs d'irradiation RCMI à 7 faisceaux

- L'Arc-Thérapie Volumétrique Modulée (VMAT), utilisant un ou plusieurs arcs rotatifs (généralement deux à trois arcs complets ou partiels) [6].

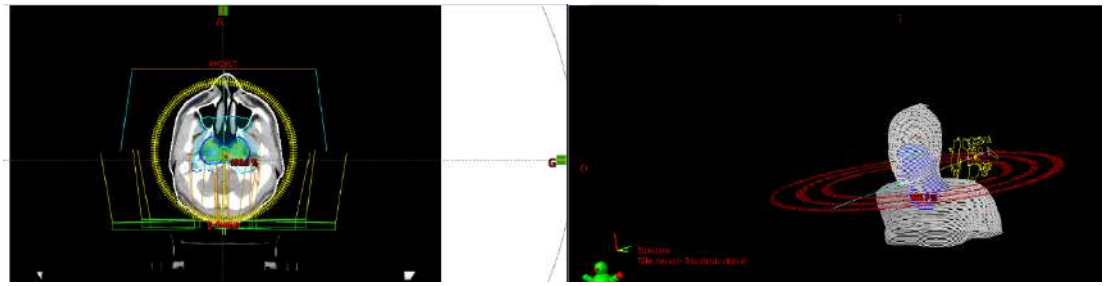


Figure 2 : Exemple d'arc d'irradiation VMAT

Bien que les deux modalités offrent une couverture dosimétrique comparable, le VMAT est actuellement la technique la plus utilisée [2]. Elle permet essentiellement une réduction du temps de traitement, améliorant le confort du patient et limitant les incertitudes liées aux mouvements intra-fraction [7].

2Acquisition des données anatomiques :

2.1. Objectifs de l'immobilisation

La précision millimétrique requise par la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI/IMRT) et les techniques guidées par l'image (IGRT) confère à l'étape de de scanner de simulation un rôle central dans la chaîne thérapeutique du carcinome du nasopharynx. L'immobilisation vise à assurer une reproductibilité interfractionnelle optimale de la position céphalocervicale, à réduire les incertitudes géométriques (erreurs systématiques et aléatoires) et à garantir une stabilité intrafractionnelle durant l'acquisition et les séances de traitement. Elle permet également un recalage fiable avec l'IRM et la TEP-FDG pour une délinéation précise des volumes cibles, tout en contribuant à la préservation des organes à risque critiques, notamment la moelle épinière, le tronc cérébral et les structures optiques [1,8].

2.2. Position générale du patient

L'installation est réalisée en décubitus dorsal et les bras sont positionnés le long du corps. La tête est maintenue en extension modérée, de l'ordre de 20 à 30 degrés, à l'aide d'un repose-tête indexé adapté à la morphologie du patient. Cette extension répond à un double objectif : dégager le menton du plastron sternal pour permettre une couverture adéquate des creux sus-claviculaires et éloigner la cavité buccale des volumes ganglionnaires supérieurs afin de réduire la dose délivrée aux structures oro-pharyngées. Les épaules doivent être abaissées,

relâchées et symétriques pour optimiser l'exposition des chaînes ganglionnaires basses.
L'axe corporel doit être parfaitement aligné selon le plan sagittal médian afin d'éviter toute rotation cervicale susceptible d'introduire des erreurs de recalage. Le confort du patient constitue un élément essentiel, pour assurer la stabilité et la reproductibilité de la position au cours du traitement [1,2].

2.3. Système de contention

La contention repose sur un masque thermoplastique personnalisé de type « 5 points », englobant la tête, la face, le cou et les épaules. Ce dispositif constitue le standard dans la prise en charge des carcinomes du nasopharynx, en raison de l'irradiation fréquente des aires ganglionnaires cervicales hautes et basses, ainsi que des creux sus-claviculaires. Le moulage doit être précis, sans zone de jeu, tout en respectant le confort du patient afin de limiter les micro-mouvements et les déplacements interfractionnels [1,2].

2.4. Scanner dosimétrique

Le scanner de simulation constitue l'imagerie de référence pour la planification. L'acquisition s'étend du vertex jusqu'à au moins 2 à 3 cm sous les clavicules, voire jusqu'à la carène en cas d'atteinte ganglionnaire basse. L'épaisseur de coupe recommandée est de 2 à 3 mm, avec des reconstructions fines inférieures ou égales à 2 mm, afin d'optimiser la précision de la délinéation et du calcul dosimétrique.
Sauf contre-indication absolue, l'injection de produit de contraste iodé est recommandée de manière systématique. Un protocole d'injection optimisé, éventuellement biphasique, permet un rehaussement simultané de la muqueuse nasopharyngée et des structures vasculaires cervicales, améliorant la visualisation des volumes tumoraux et ganglionnaires [1].

Figure 3 : Exemple de positionnement lors de scanner dosimétrique

2.5. Imagerie multimodale et recalage

Le recalage avec une IRM, idéalement réalisée en position de traitement ou, à défaut, à partir d'un examen diagnostique récent, constitue le standard pour la définition du volume tumoral primitif et l'évaluation de l'extension à la base du crâne, aux espaces parapharyngés et aux structures intracrâniennes. La fusion avec une TEP-FDG peut affiner l'identification des adénopathies métastatiques et réduire les incertitudes de contourage ganglionnaire [1,2].

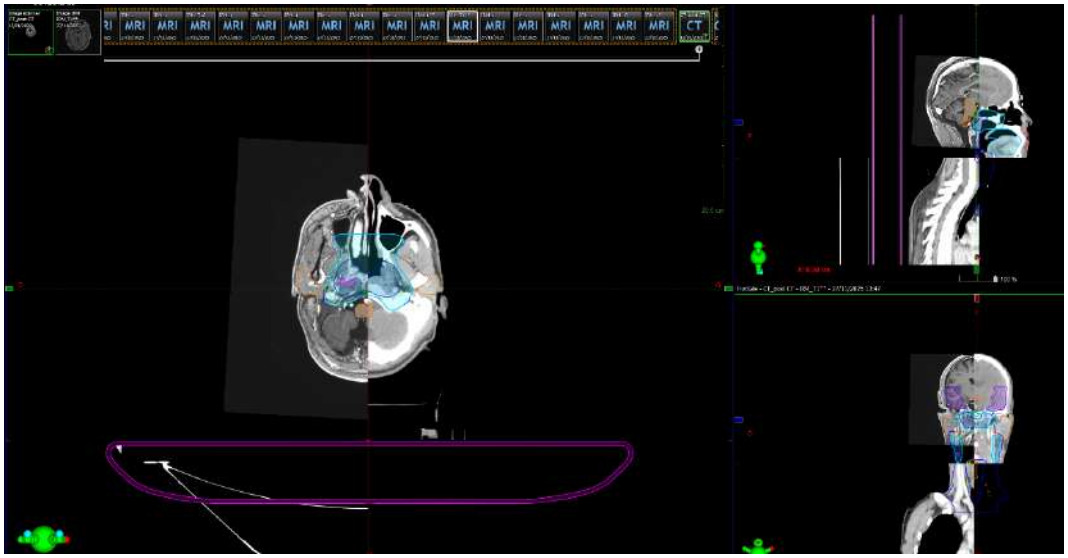


Figure 4 : Exemple de recalage du canner dosimétrique que IRM diagnostique sur le système de planification

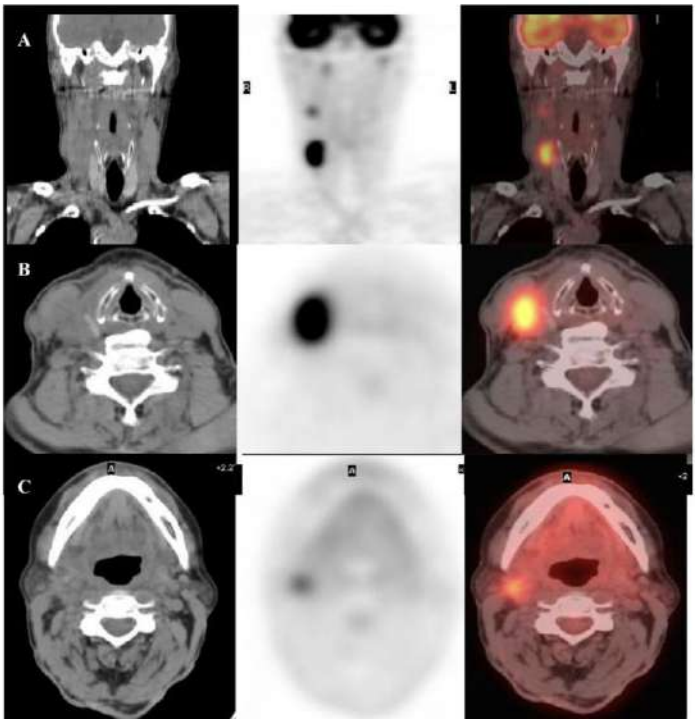


Figure 5 : Apport de la TEP TDM pour l'identification des adénopathies pathologiques

2.6. Spécificités après chimiothérapie d'induction

Lorsque la chimiothérapie d'induction est indiquée, le scanner de simulation utilisé pour la planification définitive doit être réalisé après la fin du traitement systémique afin de refléter l'anatomie tumorale résiduelle réelle. Un scanner pré-induction peut faciliter la cartographie initiale des volumes cibles, sans toutefois retarder le démarrage du traitement systémique. Une IRM multimodale avant et après chimiothérapie est recommandée afin de documenter la réponse tumorale et de guider la délinéation finale [8].

3.Prescription de dose et fractionnement :

La prescription de dose dans le carcinome du nasopharynx repose sur une hiérarchisation des volumes cibles à irradier selon leur niveau de risque, traités par technique RCMI avec boost intégré simultané (SIB), délivrée en 33 à 35 fractions. Trois niveaux de dose sont classiquement définis : un volume à haut risque recevant une dose totale équivalente de 70 Gy (70 Gy en 35 fractions / 69,96 Gy en 33 fractions), un volume à risque intermédiaire recevant l'équivalent de 60 Gy (63 Gy en 35 fractions / 60 Gy en 33 fractions), et un volume à faible risque recevant prophylactiquement l'équivalent de 50 Gy (56 Gy en 35 fractions / 54 Gy en 33 fractions).

Les principales recommandations internationales publiées avant 2025 préconisent systématiquement deux niveaux de dose étaient systématiquement préconisés pour les volumes tumoraux (haut et intermédiaire) [1,6,9,10]. Concernant les volumes ganglionnaires, deux niveaux étaient également considérés (haut et intermédiaire), avec parfois un volume optionnel à faible risque [1,9,10]. Les recommandations françaises se distinguaient légèrement, en prévilégiant deux niveaux de dose pour les volumes ganglionnaires (haut et faible risque), et en proposant un niveau intermédiaire en option [6]. L'évolution des données cliniques a motivé une révision de ces consensus, orientant les nouvelles recommandations vers une désescalade de la dose prophylactique aussi bien au niveau tumoral que ganglionnaire (Lin et al. 2025; Tang, Huang, et al. 2025a; 2025b) (tableau 2)

Tableau 2 : Différents niveaux de doses dans les recommandations internationales

	International Guidelines [1]	**ESMO-EURACAN Guidelines** [9]	**CSCO Guidelines** [10]	**SFRO Guidelines** [6]	**Lin et al. 2025** [11]	**Tang et al. 2025** [12,13]
Volumes T	**2 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI*	**2 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI*	**2 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI*	**2 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI*	**3 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI* *CTVT BR*	**3 niveaux de dose :** *CTVT HR* *CTVT RI* *CTVT BR*
Volumes N	**2 niveaux de dose :** *CTVN **HR*** *CTVN **RI*** **3ème niveau** *CTVN BR* **: OPTION**	**3 niveaux de dose :** *CTVN **HR*** *CTVN **RI*** *CTVN BR (OPTION)*	**3 niveaux de dose :** *CTVN **HR*** *CTVN **RI*** *CTVN BR (OPTION)*	**2 niveaux de dose :** *CTVN **HR*** *CTVN **BR*** **3ème niveau *CTVN RI* : OPTION**	**3 niveaux de dose :** *CTVN HR* *CTVN RI* *CTVN BR*	**3 niveaux de dose :** *CTVN HR* *CTVN RI* *CTVN BR*

CTV : Volume cible clinique ; ***HR :*** Haut risque ; ***RI :*** Risque intermédiaire ; ***BR :*** Bas risque

4.Délinéation des volumes d'intérêt :

4.1. Définition des volumes cibles

La définition des volumes cibles doit se conformer aux standards de l'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). Les concepts fondamentaux établis par les rapports 50 et 62 sont aujourd'hui complétés par les recommandations du rapport ICRU 83, rendu indispensable par l'utilisation systématique de la RCMI [14]. L'année 2025 marque un tournant majeur avec la publication de nouveaux consensus internationaux préconisant une stratégie globale de désescalade thérapeutique afin d'optimiser l'index thérapeutique (tableau III).

4.1.1. Volume Tumoral Macroscopique (GTV)

Le GTV (Gross Tumor Volume) correspond au volume tumoral démontré par l'examen clinique et l'imagerie multimodale (IRM et TEP-TDM). Une révision fondamentale concerne sa définition après CTI.

GTV-T (Tumeur primitive) : L'objectif de la CTI étant de réduire la masse tumorale, la question de se baser sur le volume pré-CTI ou post-CTI a longtemps fait débat. La majorité des consensus antérieurs privilégiaient le volume pré-CTI [1,6,9]. Cette controverse a été tranchée par deux essais randomisés de phase III comparant l'irradiation du volume pré-CTI versus post-CTI [15,16]. À 5 ans, les deux stratégies offrent des résultats strictement comparables en termes de survie globale et de contrôle. En revanche, l'approche post-CTI permet une réduction significative des toxicités aiguës (xérostomie, mucites) et tardives (auditives). En conséquence, les recommandations internationales actuelles convergent pour définir le GTV-T sur le volume tumoral résiduel post-CTI [8,11,12].

GTV-N (Ganglionnaire) : De même, le consensus actuel définit le GTV-N comme le volume ganglionnaire résiduel post-CTI en l'absence de rupture capsulaire [8,11]. Le consensus de Tang et al. étend cette définition même en cas de rupture capsulaire : le résidu post-CTI constitue le GTV-N, tandis que le volume ganglionnaire initial (pré-CTI) est basculé dans un volume à risque intermédiaire [13]. Cette approche est validée par un contrôle ganglionnaire excellent (97,5 % à 3 ans) même pour des adénopathies volumineuses [17].

4.1.2. Volume Cible Anatomoclinique à Haut Risque (CTV-HR)

Le CTV-HR englobe le GTV avec une marge pour couvrir l'extension microscopique immédiate. Alors que la marge standard était historiquement de 5 mm [1,6], les consensus de 2025 suggèrent une réduction à 3–5 mm [8,11]. Cette désescalade est justifiée par des essais montrant que la réduction des marges n'augmente pas le taux de récidive locale [15,18]. Certains experts évoquent même une marge de 0 mm (CTV-HR = GTV) sous conditions techniques strictes (IGRT quotidienne, fusion IRM optimale), bien que cette pratique ne fasse pas l'unanimité [12].

Par ailleurs, l'irradiation systématique de la totalité du nasopharynx à la dose curative n'est plus recommandée par la majorité des experts, qui suggèrent d'inclure les parties saines dans les volumes à risque intermédiaire ou faible [11,12].

Pour les ganglions, les marges tendent également à se réduire, y compris en cas de rupture capsulaire, les données suggérant que 96 % des extensions extra capsulaires sont contenues dans les 5 premiers millimètres [13,19].

4.1.3. Volume Cible à Risque Intermédiaire (CTV-RI) et à bas risque (CTV-BR)

Ces volumes, couvre les zones à risque d'envahissement microscopique ou les cibles incertaines.

Les carcinomes nasopharyngés sont classiquement considérés comme des tumeurs hautement infiltrantes, ce qui a longtemps justifié l'irradiation prophylactique des structures adjacentes, même en l'absence d'atteinte visible. Cette approche était unanimement recommandée dans les anciens consensus, avec une prescription à dose intermédiaire équivalente à 60 Gy [1,6,9,10]. Le rationnel reposait principalement sur deux grandes études [20,21], portant respectivement sur 943 et 2366 patients. Leur limite majeure résidait cependant dans une analyse globale, ne tenant pas compte de la latéralité tumorale ni des structures déjà envahies.

Plus récemment, Wu et al. ont publié une étude de 870 patients intégrant une analyse plus fine des sites d'extension locale, basée sur l'IRM moderne et corrélant le risque d'envahissement microscopique avec la latéralité de la tumeur et les structures déjà atteintes [22]. Dans la continuité, une autre étude menée sur 1004 patients a proposé une stratégie de désescalade du volume recevant une dose prophylactique intermédiaire, avec définition d'un troisième volume pathologique, plus large, recevant une dose plus faible (équivalente à 50 Gy) [23].

Après un suivi médian de 66,6 mois, le taux de rechute (6,9 %) était comparable à celui observé avec les volumes et doses conventionnels, et la grande majorité des récidives (66/69) survenaient en champ (« in-field ») [23].

À la lumière de ces nouvelles données et en cohérence avec les pratiques cliniques avec une réduction des doses prophylactiques tumorales, les deux derniers consensus internationaux publiés en 2025 ont convergé vers une recommandation de désescalade, à la fois en termes de volumes et de doses, avec une prescription prophylactique équivalente à 50 Gy au lieu de 60 Gy [11,12] (Tableau III).

Concernant les volumes ganglionnaires, une problématique centrale a été soulevée par les recommandations récentes : l'irradiation des ganglions équivoques (ou douteux). La difficulté réside dans l'incertitude diagnostique face à ces adénopathies ne réunissant pas tous les critères radiologiques de malignité, mais situées dans un contexte de forte probabilité à l'essaimage ganglionnaire (jusqu'à 96 % d'atteinte dans le NPC) [24]. Malgré les progrès de l'imagerie morphologique et métabolique, il reste complexe d'exclure formellement une invasion microscopique au sein de structures de petite taille ou à faible densité cellulaire [13]. Sur le plan de la délinéation, les consensus s'accordent pour ne pas ajouter de marge d'expansion autour du volume macroscopique de ces ganglions équivoques pour définir le CTV. En revanche, les stratégies de prescription de dose divergent :

- Le consensus de Lin et al préconise une approche standardisée avec une irradiation à une dose intermédiaire équivalente à 60 Gy (Accord d'experts : 83 %) [11].
- Le consensus de Tang et al. propose une approche plus nuancée, modulée selon le risque estimé d'envahissement (fondé sur la localisation, le drainage lymphatique du primitif, la proximité de ganglions pathologiques et l'intensité de fixation TEP). Ainsi, ces ganglions peuvent recevoir une dose forte (70 Gy), intermédiaire (60 Gy) ou faible (50 Gy) selon leur degré de suspicion [13].

Les volumes correspondant aux aires prophylactiques ont connu une double évolution majeure dans les consensus de 2025 : une désescalade de la dose et une optimisation anatomique des volumes.

Désescalade de la dose prophylactique : Alors que les pratiques antérieures reposaient essentiellement sur une prescription de 60 Gy, les nouvelles recommandations marquent un tournant. En effet, un consensus fort (97 % des experts selon Lin et al.) s'établit désormais en faveur d'une réduction de la dose prophylactique à un équivalent de 50 Gy [8,11,13] (Tableau III).

Optimisation et réduction des volumes ganglionnaires : Cette désescalade volumique repose sur une cartographie précise des voies de drainage lymphatique, confirmant la prédominance des niveaux VIIa (rétropharyngés) et II, suivis des niveaux III et Va. Elle cible deux zones particulières :

- ❖ L'épargne cervicale basse (Niveaux IV et Vb) : Le risque de métastases « skip metastases » vers le cou bas est exceptionnel lorsque les niveaux supérieurs sont sains. Une étude sur 870 patients a démontré que ce risque est de 0,1 % pour les niveaux IV, Vb et Vc [25]. Au vu de ces données, il est désormais recommandé :
  - D'omettre l'irradiation des niveaux IV et Vb chez les patients N0.
  - De limiter leur irradiation au seul côté atteint chez les patients N1 (Recommandation Tang et al., accord 91 %).
- ❖ L'épargne des ganglions rétropharyngés médiaux : Si les ganglions rétropharyngés latéraux restent une cible prioritaire, l'irradiation systématique de la composante médiale est la cause principale de la dysphagie par atteinte des muscles constricteurs. L'essai randomisé de phase III de Mao et al. a prouvé que l'épargne des ganglions rétropharyngés médiaux réduisait significativement la dysphagie aiguë et tardive sans compromettre le contrôle oncologique [26]. Les consensus 2025 recommandent donc unanimement (accord 90–100 %) de limiter l'irradiation prophylactique aux seuls ganglions rétropharyngés latéraux [11,13].

4.1.4. Volumes Cibles prévisionnels (PTV)

Les PTV sont définis par l'ajout d'une marge géométrique aux différents CTV correspondant. Cette expansion doit intégrer l'ensemble des incertitudes géométriques : la précision du système de contention (évaluée institutionnellement), les erreurs de repositionnement inter-fractions, les mouvements intra-fractions (physiologiques internes et externes), ainsi que la précision intrinsèque du dispositif d'imagerie et le protocole de Radiothérapie Guidée par l'Image (IGRT) appliqué. Dans la pratique actuelle, une marge de 3 à 5 mm est communément admise pour garantir une couverture dosimétrique adéquate [2].

GTV T ; CTVT HR ; CTVT RI ; PTVT HR ; PTV T RI

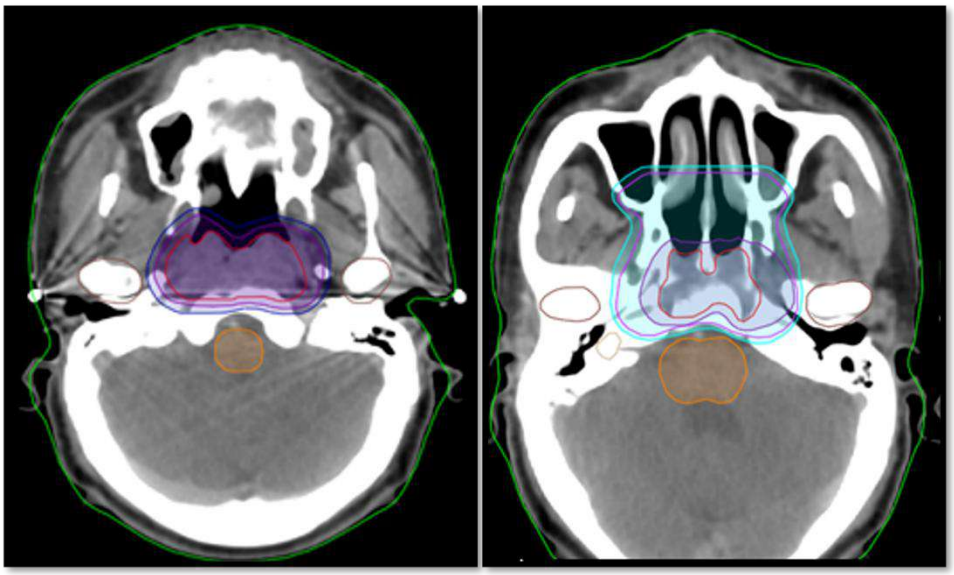


Figure 6 : Exemple de volumes tumeur primitive

GTV N ; CTVN HR ; CTVN BR ; PTVN HR ; PTVN BR

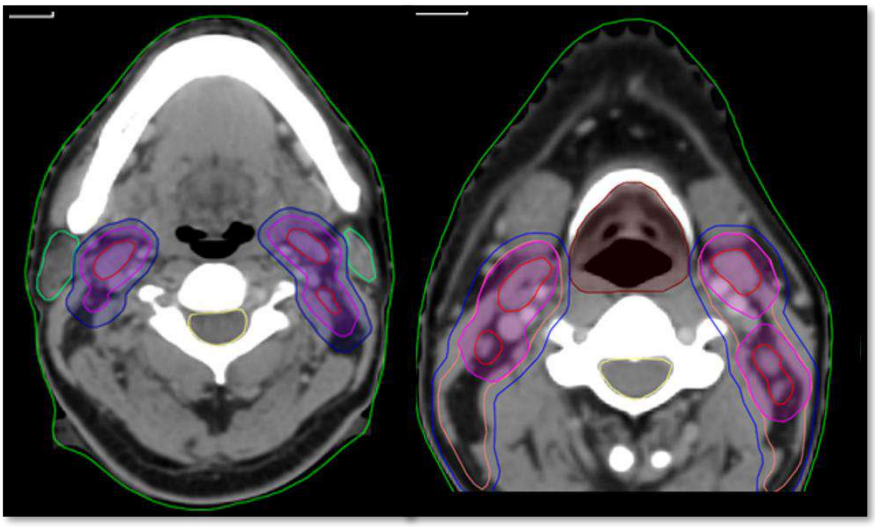


Figure 7 : Exemple de volumes ganglionnaires

4.2. Les organes à risque :

4.2.1. Délinéation des organes à risque :

La définition des organes à risque en ORL suit les recommandations des guides de délinéation [27,28].

- **Structures Neurologiques :** Les organes à risque neurologiques « en série » (***moelle épinière***, ***tronc cérébral***, ***nerfs optiques droit et gauche***, ***chiasma***) doivent être délinéés avec l'utilisation de volumes prévisionnels (PRV) pour tenir compte des incertitudes de positionnement. En général, une marge de 2 à 3 mm est appliquée autour du volume anatomique pour créer le PRV. Les contraintes de dose s'appliquent en priorité sur ces PRV [2]. Pour la moelle épinière, le canal médullaire peut être considéré comme le PRV [27]. La délinéation des structures neurologiques concerne aussi les ***lobes temporaux*** (Droit et Gauche) particulièrement la partie interne (hippocampe/uncus) et le plexus brachial.
- **Structures Sensorielles et Visuelles :** les ***globes oculaires droit et gauche***, les
  - ***cristallins droit et gauche***, les ***cochlées droit et gauche***, l'***hypophyse***.
- **Structures Glandulaires et Sécrétoires :** les ***glandes parotides droite et gauche***, les ***glandes sous-mandibulaires droite et gauche*** (en l'absence d'irradiation de l'aire IB homolatérale), la ***glande thyroïde*** et la ***cavité buccale*** (en général après soustraction du PTV [29]).
- **Structures de la Déglutition :** les ***muscles constricteurs du pharynx*** (à noter que le constricteur supérieur est souvent inclus dans les CTV de haut risque ou intermédiaire), le ***larynx*** et ***l'œsophage cervical***.
- **Structures Ostéo-articulaires :** la ***mandibule*** et les ***articulations temporo-mandibulaires*** droite et gauche.

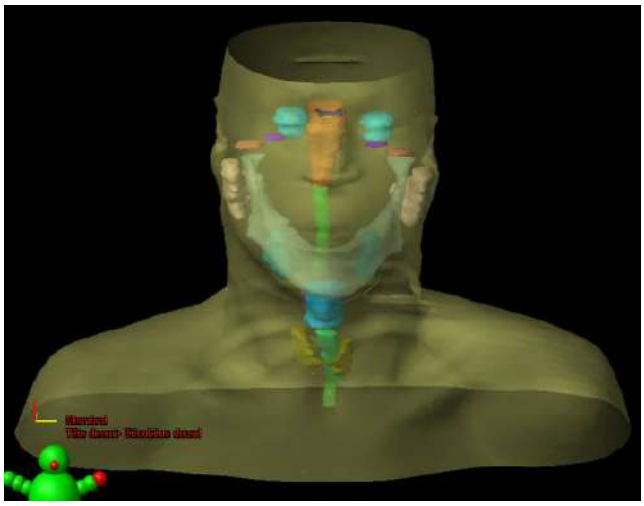


Figure 8 : Exemple de contourage des organes à risque

4.2.2. Contraintes de dose :

L'établissement des contraintes suit le principe ALARA (As Low As Reasonably Practicable) [29]. En cas de compromis nécessaire entre couverture du PTV et protection des OAR, une hiérarchisation stricte est appliquée [29,30] :

- ***Priorité 1 (Absolu) :*** Organes d'importance critique pour lesquels le respect des contraintes prime, en règle générale, sur la couverture du volume cible.
- ***Priorité 2 (Impératif) :*** Organes en série devant être impérativement délinéés, mais dont l'épargne n'est pas nécessairement prioritaire sur la couverture du volume cible.
- ***Priorité 3 (Recommandé) :*** Organes à risque pour lesquels il existe des preuves de bénéfice à l'épargne, ainsi que les OAR associés à une toxicité sérieuse mais gérable.
- ***Priorité 4 (Optionnel) :*** Faible niveau de preuve, critères incertains ou toxicité gérable.

Tableau 3 : Contraintes et priorisation de dose aux organes à risque [29,30]

Organe à Risque (OAR)	Priorité	Dose Souhaitable	Dose Acceptable
Tronc cérébral	1	Dmax (D0,03cc) ≤ 54 Gy	Dmax (D0,03cc) ≤ 60 Gy
Moelle épinière	1	Dmax (D0,03cc) ≤ 45 Gy	Dmax (D0,03cc) ≤ 50 Gy
Chiasma optique	1 (2)	Dmax (D0,03cc) ≤ 54 Gy	Dmax (D0,03cc) ≤ 60 Gy
Nerf optique	2 (3) *Controlatéral : 1*	Dmax (D0,03cc) ≤ 54 Gy	Dmax (D0,03cc) ≤ 60 Gy
Lobe temporal	2	D0,03cc ≤ 65 Gy (stade précoce) D0,03cc ≤ 70 Gy (stade avancé)	D0,03cc ≤ 72 Gy
Plexus brachial	3	D0,03cc < 66 Gy	D0,03cc ≤ 70 Gy
Globe oculaire	3 (2)	Dmoyenne < 35 Gy	D0,03cc ≤ 50 Gy
Cristallin	3	D0,03cc ≤ 6 Gy	D0,03cc ≤ 15 Gy
Cochlée	4 (3)	Dmoyenne ≤ 45 Gy	Moyenne ≤ 55 Gy
Hypophyse	4	D0,03cc ≤ 60 Gy Dmoyenne ≤ 20 Gy	D0,03cc ≤ 65 Gy
Glande parotide	4 (3)	Dmoyenne < 26 Gy	Dmoyenne < 30 Gy (au moins 1 glande)
Glande sous-mandibulaire	4 (3)	Dmoyenne < 35 Gy	-
Thyroïde	4 (3)	V50 < 60% Dmoyenne ≤ 40 Gy	V60 < 10 cc
Cavité orale (excluant le PTV)	4	Dmoyenne < 40 Gy (30 Gy)	Dmoyenne < 50 Gy
Pharynx	4 (3)	Dmoyenne ≤ 45 Gy	Dmoyenne ≤ 55 Gy
Larynx	4 (3)	Dmoyenne ≤ 35 Gy	Dmoyenne < 40 Gy D2% ≤ 50 Gy
Œsophage	4 (3)	Dmoyenne ≤ 45 Gy (30 Gy)	Dmoyenne ≤ 55 Gy
Mandibule et ATM	4 (3)	D2% ≤ 70 Gy	D2% ≤ 75 Gy

5.La radiothérapie adaptative :

Une réduction des volumes cibles et une perte de poids sont fréquemment observés au cours de la radiothérapie des cancers ORL, et surtout des carcinomes nasopharyngés vu leur radiosensibilité importante et les volumes ganglionnaires importants fréquemment notés. En effet, Mnejja et al., ont réalisé dans leur série de 20 patients un deuxième scanner en position de traitement à 38 Gy et ont noté une réduction médiane de 58.56 % du GTV N et de 29,52 % du GTV T [31]. Cette réduction de volumes s'est accompagnée d'une diminution significative de la couverture des trois volumes cibles prévisionnels [31]. De même, Yao et al. ont conclu à une réduction significative des volumes ganglionnaires sur le deuxième scanner en position de traitement réalisé après la 25ème fraction, avec un changement de leur position [32]. La replanification a permis non seulement d'améliorer la couverture de ces volumes mais aussi de réduire significativement les doses reçues par les parotides et la moelle épinière [32].

Zhou et al. ont comparé dans une série rétrospective de 290 patients les résultats thérapeutiques de 143 patients ayant eu une radiothérapie adaptative versus ceux de 147 patients qui ont eu une IMRT sans radiothérapie adaptative [33]. Les auteurs ont trouvé que la radiothérapie adaptative a permis une meilleure survie sans rechute loco-régionale à 8 ans (87.4% vs. 75.6% ; p=0.025), moins d'insomnie (p=0.048), moins de xérostomie (p=0.004) et moins de salive collante (p=0.005). Cependant, la différence n'était pas significative en termes de survie globale. En analyse de sous-groupe, les patients classés T3-4 N2-3 bénéficiaient le plus de la radiothérapie adaptative [33].

De même, Luo et al. ont conclu dans leur série de 132 patients avec matching que l'utilisation de la radiothérapie adaptative était en analyse multivariée un facteur pronostique indépendant pour la survie sans récidive locorégionale (HR= 0.229; 95 % CI 0.062–0.854; p=0.028) [34].

La radiothérapie adaptative parait de ce fait une approche séduisante permettant d'améliorer le contrôle loco-régional et de réduire les effets secondaires thérapeutiques. Cette approche est d'ailleurs de plus en plus utilisée et devient plus facile à mettre en œuvre grâce aux nouveaux accélérateurs linéaires avec CBCT ou IRM embarquée, et plusieurs études sur le sujet sont en cours dans les cancers ORL. Une bonne sélection des patients pouvant en bénéficier est cependant nécessaire [35].

Références

1. Lee, A.W.; Ng, W.T.; Pan, J.J.; Poh, S.S.; Ahn, Y.C.; AlHussain, H.; Corry, J.; Grau, C.; Grégoire, V.; Harrington, K.J.; et al. International Guideline for the Delineation of the Clinical Target Volumes (CTV) for Nasopharyngeal Carcinoma. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2018, *126*, 25–36, doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032.
2. Nebbache, R.; Biau, J.; Huguet, F.; Racadot, S.; de Meric de Bellefon, M.; Vieillevigne, L.; Pointreau, Y.; Blanchard, P. Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer: 2025 Update. *Cancer/Radiothérapie* 2025, *29*, 104711, doi:10.1016/j.canrad.2025.104711.
3. Zhang, B.; Mo, Z.; Du, W.; Wang, Y.; Liu, L.; Wei, Y. Intensity-Modulated Radiation Therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oral Oncol.* 2015, *51*, 1041–1046, doi:10.1016/j.oraloncology.2015.08.005.
4. Du, T.; Xiao, J.; Qiu, Z.; Wu, K. The Effectiveness of Intensity-Modulated Radiation Therapy versus 2D-RT for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 2019, *14*, e0219611, doi:10.1371/journal.pone.0219611.
5. Luo, M.-S.; Huang, G.-J.; Liu, H.-B. Oncologic Outcomes of IMRT versus CRT for Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019, *98*, e15951, doi:10.1097/MD.0000000000015951.
6. Blanchard, P.; Biau, J.; Huguet, F.; Racadot, S.; Berthold, C.; Wong-Hee-Kam, S.; Biston, M.-C.; Maingon, P. Radiotherapy for Nasopharyngeal Cancer. *Cancer/Radiothérapie* 2022, *26*, 168–173, doi:10.1016/j.canrad.2021.08.009.
7. Chen, D.; Cai, S.B.; Soon, Y.Y.; Cheo, T.; Vellayappan, B.; Tan, C.W.; Ho, F. Dosimetric Comparison between Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) vs Dual Arc Volumetric Arc Therapy (VMAT) for Nasopharyngeal Cancer (NPC): Systematic Review and Meta- Analysis. *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* 2023, *54*, 167–177, doi:10.1016/j.jmir.2022.10.195.
8. Fourati, N.; Bacorro, W.; Nouri, O.; Agas, R.A.; Larnaudie, A.; Co, L.B.; Hammami, H.; Calma, C.; Chua, M.L.K.; Zhao, C.; et al. International Consensus Guidelines on the Delineation of Radiation Therapy Target Volumes for Nasopharyngeal Carcinoma After Induction Chemotherapy Using a 2-Round Modified Delphi Survey. *Pract. Radiat. Oncol.* 2025, *15*, 347–366, doi:10.1016/j.prro.2025.01.015.
9. Bossi, P.; Chan, A.T.; Licitra, L.; Trama, A.; Orlandi, E.; Hui, E.P.; Halámková, J.; Mattheis, S.; Baujat, B.; Hardillo, J.; et al. Nasopharyngeal Carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†. *Ann. Oncol.* 2021, *32*, 452–465, doi:10.1016/j.annonc.2020.12.007.
10. Tang, L.-L.; Chen, Y.-P.; Chen, C.-B.; Chen, M.-Y.; Chen, N.-Y.; Chen, X.-Z.; Du, X.-J.; Fang, W.-F.; Feng, M.; Gao, J.; et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Commun. Lond. Engl.* 2021, *41*, 1195–1227, doi:10.1002/cac2.12218.
11. Lin, S.-J.; Guo, Q.-J.; Liu, Q.; Ng, W.-T.; Ahn, Y.C.; AlHussain, H.; Chan, A.W.; Chow, J.; Chua, M.L.K.; Corry, J.; et al. International Consensus Guideline on Delineation of the Clinical Target Volumes at Different Dose Levels for Nasopharyngeal Carcinoma (2024 Version). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2025, *123*, 415–431, doi:10.1016/j.ijrobp.2025.05.019.
12. Tang, L.-L.; Huang, C.-L.; Lin, S.-J.; Le, Q.-T.; O'Sullivan, B.; Yom, S.S.; Huang, S.H.; Chan, A.W.; Lee, N.; Pan, J.-J.; et al. Primary Target Volume Delineation for Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: CSTRO, CACA, CSCO, HNCIG, ESTRO, and ASTRO Guidelines and Contouring Atlas. *Lancet Oncol.* 2025, *26*, e477–e487, doi:10.1016/S1470- 2045(25)00326-2.
13. Tang, L.-L.; Huang, C.-L.; Lin, S.-J.; Le, Q.-T.; O'Sullivan, B.; Yom, S.S.; Huang, S.H.; Chan, A.W.; Lee, N.; Pan, J.-J.; et al. Target Volume Delineation of the Neck for Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: CSTRO, CACA, CSCO, HNCIG, ESTRO, and ASTRO Guidelines and Contouring Atlas. *Lancet Oncol.* 2025, *26*, e488–e498, doi:10.1016/S1470- 2045(25)00327-4.

14. Grégoire, V.; Mackie, T.R. State of the Art on Dose Prescription, Reporting and Recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU Report No. 83). *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* 2011, *15*, 555–559, doi:10.1016/j.canrad.2011.04.003.
15. Xiang, L.; Rong, J.-F.; Xin-Chen, null; Li, X.-Y.; Zheng, Y.; Ren, P.-R.; Lin, S.; Wen, Q.-L.; He, L.-J.; Zhang, J.-W.; et al. Reducing Target Volumes of Intensity Modulated Radiation Therapy After Induction Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Long-Term Results of a Prospective, Multicenter, Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2023, *117*, 914–924, doi:10.1016/j.ijrobp.2023.06.001.
16. Tang, L.-L.; Chen, L.; Xu, G.-Q.; Zhang, N.; Huang, C.-L.; Li, W.-F.; Mao, Y.-P.; Zhou, G.-Q.; Lei, F.; Chen, L.-S.; et al. Reduced-Volume Radiotherapy versus Conventional-Volume Radiotherapy after Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: An Open-Label, Noninferiority, Multicenter, Randomized Phase 3 Trial. *CA. Cancer J. Clin.* 2025, *75*, 203–215, doi:10.3322/caac.21881.
17. Sari, S.Y.; Yigit, E.; Yazici, G.; Gullu, I.H.; Aksoy, S.; Ozyigit, G.; Cengiz, M. Post- Induction Lymph Node Delineation in Nasopharyngeal Cancer: A Single-Center Experience. *Head Neck* 2023, *45*, 612–619, doi:10.1002/hed.27274.
18. Lin, S.; Pan, J.; Han, L.; Guo, Q.; Hu, C.; Zong, J.; Zhang, X.; Lu, J.J. Update Report of Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Reduced-Volume Intensity-Modulated Radiation Therapy and Hypothesis of the Optimal Margin. *Radiother. Oncol.* 2014, *110*, 385–389, doi:10.1016/j.radonc.2014.01.011.
19. Apisarnthanarax, S.; Elliott, D.D.; El-Naggar, A.K.; Asper, J.A.; Blanco, A.; Ang, K.K.; Garden, A.S.; Morrison, W.H.; Rosenthal, D.; Weber, R.S.; et al. Determining Optimal Clinical Target Volume Margins in Head-and-Neck Cancer Based on Microscopic Extracapsular Extension of Metastatic Neck Nodes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, *64*, 678–683, doi:10.1016/j.ijrobp.2005.08.020.
20. Liang, S.-B.; Sun, Y.; Liu, L.-Z.; Chen, Y.; Chen, L.; Mao, Y.-P.; Tang, L.-L.; Tian, L.; Lin, A.-H.; Liu, M.-Z.; et al. Extension of Local Disease in Nasopharyngeal Carcinoma Detected by Magnetic Resonance Imaging: Improvement of Clinical Target Volume Delineation. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2009, *75*, 742–750, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.053.
21. Li, W.-F.; Sun, Y.; Chen, M.; Tang, L.-L.; Liu, L.-Z.; Mao, Y.-P.; Chen, L.; Zhou, G.-Q.; Li, L.; Ma, J. Locoregional Extension Patterns of Nasopharyngeal Carcinoma and Suggestions for Clinical Target Volume Delineation. *Chin. J. Cancer* 2012, *31*, 579–587, doi:10.5732/cjc.012.10095.
22. Wu, Z.; Qi, B.; Lin, F.-F.; Zhang, L.; He, Q.; Li, F.-P.; Wang, H.; Han, Y.-Q.; Yin, W.-J. Characteristics of Local Extension Based on Tumor Distribution in Nasopharyngeal Carcinoma and Proposed Clinical Target Volume Delineation. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2023, *183*, 109595, doi:10.1016/j.radonc.2023.109595.
23. Wang, X.; Huang, N.; Yip, P.L.; Wang, J.; Huang, R.; Sun, Z.; Kang, D.; He, Q.; Deng, X.; Zhao, C.; et al. The Individualized Delineation of Clinical Target Volume for Primary Nasopharyngeal Carcinoma Based on Invasion Risk of Substructures: A Prospective, Real- World Study with a Large Population. *Radiother. Oncol.* 2024, *194*, 110154, doi:10.1016/j.radonc.2024.110154.
24. Ho, F.C.H.; Tham, I.W.K.; Earnest, A.; Lee, K.M.; Lu, J.J. Patterns of Regional Lymph Node Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of Clinical Evidence. *BMC Cancer* 2012, *12*, 98, doi:10.1186/1471-2407-12-98.
25. Wang, L.; Wu, Z.; He, Q.; Li, Y.; Wang, S.; Li, F.; Wang, H.; Li, W.; Han, Y. Distribution of Regional Lymph Nodes Metastasis in 870 Cases of Nasopharyngeal Carcinoma and the Suggestions for Individualized Elective Prophylactic Neck Irradiation with Intensity- Modulated Radiotherapy. *Cancer Med.* 2024, *13*, e6723, doi:10.1002/cam4.6723.
26. Mao, Y.-P.; Wang, S.-X.; Gao, T.-S.; Zhang, N.; Liang, X.-Y.; Xie, F.-Y.; Zhang, Y.; Zhou, G.-Q.; Guo, R.; Luo, W.-J.; et al. Medial Retropharyngeal Nodal Region Sparing Radiotherapy versus Standard Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: Open Label, Non-Inferiority, Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial. *BMJ* 2023, *380*, e072133, doi:10.1136/bmj-2022-

072133.
27. Noël, G.; Le Fèvre, C.; Antoni, D. Delineation of Organs at Risk. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* 2022, *26*, 76–91, doi:10.1016/j.canrad.2021.08.001.
28. Brouwer, C.L.; Steenbakkers, R.J.H.M.; Bourhis, J.; Budach, W.; Grau, C.; Grégoire, V.; van Herk, M.; Lee, A.; Maingon, P.; Nutting, C.; et al. CT-Based Delineation of Organs at Risk in the Head and Neck Region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG Consensus Guidelines. *Radiother. Oncol.* 2015, *117*, 83–90, doi:10.1016/j.radonc.2015.07.041.
29. Lee, A.W.; Ng, W.T.; Pan, J.J.; Chiang, C.-L.; Poh, S.S.; Choi, H.C.; Ahn, Y.C.; AlHussain, H.; Corry, J.; Grau, C.; et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2019, *105*, 567–580, doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540.
30. Jensen, K.; Friborg, J.; Hansen, C.R.; Samsøe, E.; Johansen, J.; Andersen, M.; Smulders, B.; Andersen, E.; Nielsen, M.S.; Eriksen, J.G.; et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 Radiotherapy Guidelines. *Radiother. Oncol.* 2020, *151*, 149–151, doi:10.1016/j.radonc.2020.07.037.
31. Mnejja, W.; Daoud, H.; Fourati, N.; Sahnoun, T.; Siala, W.; Farhat, L.; Daoud, J. Dosimetric Impact on Changes in Target Volumes during Intensity-Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Rep. Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Poznan Pol. Soc. Radiat. Oncol.* 2020, *25*, 41–45, doi:10.1016/j.rpor.2019.12.012.
32. Yao, W.; Dong, S.; Xu, P.; Zhong, Z.; Li, Z.; Zhou, Y.; Fang, Y.; Lin, Z.; He, M.; Hu, J.; et al. A Subgroup Analysis of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Small Lymph Nodes and Large Nodes Using Adaptive Radiotherapy. *BMC Cancer* 2025, *25*, 1414, doi:10.1186/s12885-025-14850-1.
33. Zhou, X.; Wang, W.; Zhou, C.; Zhu, J.; Ding, W.; Chen, M.; Chen, K.; Shi, Y.; Chen, X.; Kong, F.-M.; et al. Long-Term Outcomes of Replanning during Intensity-Modulated Radiation Therapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: An Updated and Expanded Retrospective Analysis. *Radiother. Oncol.* 2022, *170*, 136–142, doi:10.1016/j.radonc.2022.03.007.
34. Luo, Y.; Qin, Y.; Lang, J. Effect of Adaptive Replanning in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Intensity-Modulated Radiotherapy: A Propensity Score Matched Analysis. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* 2017, *19*, 470–476, doi:10.1007/s12094-016-1551-8.
35. Mulder, S.L.; Heukelom, J.; McDonald, B.A.; Van Dijk, L.; Wahid, K.A.; Sanders, K.; Salzillo, T.C.; Hemmati, M.; Schaefer, A.; Fuller, C.D. MR-Guided Adaptive Radiotherapy for OAR Sparing in Head and Neck Cancers. *Cancers* 2022, *14*, 1909, doi:10.3390/cancers14081909.

Tableau 4: Comparison of different recommendations for target volume delineation and prescribed dose levels

Delineated volume	Lee et al. 2018 [1]	Fourati et al. 2025 [8]		Lin et al. 2025 [11]		Tang et al. 2025 [12,13]	
	Recommendation	Recommendation	Agreement	Recommendation	Agreement	Recommendation	Agreement
GTVp	Based on Preinduction volume	Based on Postinduction volume	94%	Based on Postinduction volume	73%	Based on Postinduction volume	91%
		Based on Preinduction volume for bone invasion (eg, clivus, bony skull base)	87%	Based on Preinduction volume for skull base	-	Based on Preinduction volume for bone	91%
		Based on Preinduction volume for sinus involvement (eg, ethmoid, maxillary)	67%	-	-	Based on Preinduction volume for paranasal sinus infiltration	91%
CTVpHR	GTVp + 5mm	GTVp + 0 mm	13%	GTVp + 0 mm	53%	GTVp + 0 mm	67%
		GTVp + 3-5 mm	75%	GTVp + 3-5 mm	47%	GTVp + 1-5 mm	-
	± Whole Nasopharynx (55%)	Whole Nasopharynx	81%	Whole Nasopharynx not included	-	Whole Nasopharynx not included	-
CTVpIR	GTVp + 10mm	CTVpHR + 3-5 mm	53%-94%	GTVp + 8-10 mm	70%	CTVpHR + 5 mm	89%
	Include High risk structures	Include High risk structures	73-100%*	High risk structures not included	-	High risk structures not included	-
	-	Include Preinduction volume	93%	-	-	Include Preinduction volume	98%
				Whole nasopharynx	77%	±Whole nasopharynx	48%
CTVpLR	Not recommended	Not recommended	-	Include High risk structures	60-70%	Include High risk structures	73%-100%
				Whole nasopharynx	23%	Whole nasopharynx	77%
GTVn	Based on Preinduction volume	Based on Postinduction volume if without ENE	100%	Based on Postinduction volume if without ENE	90%	Based on Postinduction volume regardless of ENE	67%
		Based on Preinduction volume if ENE	73%	Based on Preinduction volume if ENE	67%	-	-

CTVnHR	-	-	-	GTVn + 0 mm if without ENE	50%	GTVn + 0 mm	63%
	GTVn + 5 mm if without ENE	GTVn + 3-5 mm regardless of ENE	50-75%	GTVn + 3-5 mm if without ENE	50%	GTVn + 1-5 mm regardless of ENE	-
	GTVn + 10 mm if ENE	GTVn + 10 mm if ENE	73%	GTVn + 5-10 mm if without ENE	77%	GTVn + 1-5 mm if without ENE	-
CTVnIR	CTVnHR + 5 mm VIIA-II-III-VA	Uninvolved neck levels II- III and Va	-	Equivocal LN + 0 mm	70% - 83%	Delineate equivoval nodes in CTVnHR or CTVnIR	96%
	±IB ±VIIB ± 1 level below The involved level ± IV-VB if N1 homolateral (excluding level VIIA)						
		Preinduction involved neck node levels	87%	-	-	Preinduction GTVn	84%
CTVnLR	Optional IV-VB if N0 homolateral	-	-	Node levels of CTVnHR/IR	67-73%	CTVnHR (or IR if ENE) + 3 mm and include elective drainage levels	86%
		Uninvolved neck level VIIa, VIIb, IV, and Vb.	-	Lateral Retropharyngeal LN; Level II, III and Va bilaterally	73-93%	Level II, III, Va bilaterally and lateral retropharyngeal nodes	91%-100%
		-	-	Level IV and Vb-c if ifipsilateral Level III/Va involved	67%	Level IV and Vb ipsilaterally for the neck with involved lymph nodes	91%

		Uninvolved neck level Ib if level IIA is involved with ENE	87%	Level Ib ipsilaterally if involved or submandibular glad involvement	80-87%	Level Ib ipsilaterally if involved, submandibular gland involvement, oral cavity or the anterior half of the nasal cavity is involved, or level II with ENE or nodes >5 cm in any dimension are present	91%
		Uninvolved necklevel Ib if level IIA is involved with>2cm adenopathy, or if there is massive anteriornasal cavity involvement.	53%-73%	Level Ib ipsilaterally if oral cavity or anterior half of nasal cavity involvement	63%	Medial retropharyngeal node ipsilaterally if involved	100%

GTV: Gross Target Volume; CTV: Clinical Target Volume; HR: High Risk; IR: Intermediate Risk; LR: Low Risk; p: pathologic; n: nodal* 21% Uninvolved suprasellar region – 40% Uninvolved lower ethmoid; ENE: Extra Nodal Extension; LN: Lymph Nodes

Contrôle qualité en radiothérapie externe

Lotfi Ben Salem, Nesrine El Amri, Chiraz Nasr
Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez

1. Contrôle qualité nécessaire pour VMAT (SFPM n°26)

1.1. Contrôle du faisceau primaire

Le contrôle quotidien et hebdomadaire du faisceau est essentiel pour assurer la sécurité et la précision des traitements VMAT. Les éléments clés incluent :

- Vérification de l'énergie photonique pour confirmer sa stabilité et conformité.
- Contrôle de la linéarité dose/temps d'irradiation.
- Évaluation de l'uniformité et de la constance du profil du faisceau.
- Contrôle de la constante de sortie (monitor units) pour une délivrance stable [1,2].

1.2. Contrôle du Multileaf Collimator (MLC)

Les collimateurs multilames sont cruciaux pour la modulation du faisceau [2,3] :

- Vérification du positionnement précis des lames (tolérance submillimétrique).
- Contrôle de la vitesse et de la synchronisation des mouvements dynamiques.
- Vérification de l'absence de fuites ou d'obstructions.
- QA des séquences DMLC pour IMRT/VMAT.
- Tests de répétabilité sur différents plans (statique et dynamique).

1.3. Contrôle du système de planification

- Vérification de la concordance entre doses calculées et doses mesurées [4].
- Validation systématique des plans IMRT/VMAT via phantoms 2D/3D.
- Utilisation d'indices quantitatifs (gamma index, typiquement 3 % / 3 mm) [5].

1.4. Contrôle du système de délivrance

- ❖ Vérification des mouvements synchronisés (MLC, gantry, dose rate).
- ❖ Contrôle de la reproductibilité des séquences dynamiques.
- ❖ Vérification des paramètres machine (MU, dose rate) [1].

1.5. Contrôle du système d'imagerie (IGRT)

- ❖ Précision et répétabilité des systèmes d'imagerie pour le positionnement.
- ❖ Vérification des outils d'ajustement patient.
- ❖ Concordance entre imagerie et faisceau traité [6].

2.Contrôle de positionnement

2.1. Dispositifs d'immobilisation

- ❖ Masque thermoformé tête-cou à 5 points [7].
- ❖ Appui-tête personnalisé.
- ❖ Calage des épaules si nécessaire.

2.2. Contrôle qualité :

- ❖ Évaluation de la reproductibilité du positionnement.
- ❖ Vérification de l'intégrité du masque.
- ❖ Adaptation en cas de perte de poids.

2.3. Protocoles d'imagerie de positionnement

Pour le traitement du cavum, les recommandations actuelles privilégient une imagerie quotidienne afin d'assurer un positionnement précis et reproductible [6] :

- ❖ **CBCT (Cone Beam CT) :**
  - ✔ Recalage osseux et évaluation des tissus mous.
  - ✔ Détection des variations volumétriques.

❖ **Images 2D KV-KV (kilo-voltage orthogonal) :**

✔ Vérification rapide de la position osseuse avant traitement.

✔ Utilisation comme complément au CBCT pour confirmer l'alignement du patient.

✔ Permet de détecter des déplacements significatifs sans exposer le patient à un CT complet.

❖ **Tolérances de repositionnement :**

✔ Généralement de 2 à 3 mm.

✔ Seuils d'alerte au-delà desquels une analyse approfondie ou une correction est requise [1,4].

2.4. Analyse des erreurs de positionnement

❖ Distinction entre erreurs systématiques et aléatoires.

❖ Ajustement des marges PTV selon ICRU 83 et SFPM.

3.Surveillance au cours du traitement

3.1.Indications de l'adaptation

❖ Diminution du volume tumoral.

❖ Déplacement des organes à risque.

❖ Modifications morphologiques affectant le positionnement.

3.2.Processus d'adaptation

❖ Acquisition d'une imagerie de contrôle (CT).

❖ Recontourage des volumes cibles et organes à risque.

❖ Replanification dosimétrique.

❖ Validation clinique et physique.

❖ Contrôle qualité avant traitement [1].

3.3.Surveillance multidisciplinaire

- Radiothérapeute : évaluation clinique et anatomique.
- Physicien médical : analyse dosimétrique et géométrique.
- Manipulateurs : positionnement et imagerie.

4.Contrôle qualité en radiothérapie adaptative du cavum

4.1.Cadre réglementaire

- La radiothérapie adaptative du cavum doit être envisagée lorsque le volume tumoral diminue significativement (>10–15 % du PTV), lorsqu'un organe à risque se déplace de plus de 2–3 mm ou dépasse ses contraintes dosimétriques, en cas de perte de poids entraînant une instabilité du masque, ou lors de modifications anatomiques affectant la posture ou la géométrie du patient. Dans ces situations, le plan initial doit être réévalué et replanifié si nécessaire [1,4,6,8].

- Contrôle des équipements, planification, validation des procédures et traçabilité.

- Les traitements adaptatifs nécessitent un renforcement des contrôles qualité.

4.2.Contrôle qualité des plans adaptatifs

- Chaque nouveau plan doit être validé dosimétriquement et cliniquement.

- Comparaison avec le plan initial.

- Procédures écrites définissant les critères de déclenchement et validation.

Références

[1] SFPM, Recommandations pour le contrôle qualité des accélérateurs linéaires (n°26), SFPM, Paris, 2018.

[2] P. Klein et al., Quality assurance of medical linear accelerators for IMRT, AAPM Task Group 142 Report, 2009.

[3] ESTRO, Quality Assurance in Radiotherapy, ESTRO Booklet No. 5, ESTRO, Brussels, 2018.

[4] ICRU, Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam IMRT, ICRU Report 83, Bethesda, 2010.

[5] AAPM, Tolerance limits and methodologies for IMRT QA, Task Group 218, 2016.

[6] ESTRO, Guidelines on Image-Guided Radiotherapy (IGRT), ESTRO, Brussels, 2020.

[7] ESTRO, Patient immobilisation in head & neck radiotherapy, ESTRO Booklet No. 7, ESTRO, Brussels, 2018.

[8] AAPM, Adaptive Radiotherapy QA, Task Group 180, 2012.

[9] NCCN Guidelines, Nasopharyngeal Carcinoma, National Comprehensive Cancer Network, 2025.

Traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés non métastatiques

Najet Mahjoub, Rania Fehri, Rim Rjiba
Service de carcinologie médicale
Centre sectoriel des maladies cancéreuses de Jendouba

Nessrine Chraiet, Yosr Jenzri, Hajeur Ben Mansour, Henda Raies
Service carcinologie médicale
Institut Salah Azaiez, Tunis

Introduction

Le carcinome nasopharyngé (UCNT) est une tumeur épithéliale maligne qui se distingue par sa répartition géographique particulière et son étiologie liée au virus d'Epstein–Barr (EBV). Contrairement à la plupart des cancers des voies aériennes supérieures, ce cancer est fréquent dans certaines régions endémiques (Asie du Sud-Est, sud de la Chine) et présente des caractéristiques biologiques et cliniques qui le rendent spécifique en termes de diagnostic et de prise en charge [1].

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du carcinome du nasopharynx repose principalement sur la radiothérapie, traitement de référence du fait de la radiosensibilité élevée de la tumeur. Toutefois, l'adjonction de traitements systémiques, en particulier la chimiothérapie, a permis d'améliorer significativement la survie globale, le contrôle local et à distance [2]. Plus récemment, l'immunothérapie, notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ciblant PD-1, a montré un intérêt prometteur dans les formes récurrentes ou métastatiques, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives de traitement individualisé [3].

1. Chimiothérapie

1.1. Radiochimiothérapie concomitante

La radiochimiothérapie concomitante (CCRT) constitue aujourd'hui le traitement standard de référence du carcinome du nasopharynx non métastatique, en particulier pour les formes localement avancées (stades II à IVa). Cette approche combine la radiothérapie et la chimiothérapie à base de cisplatine, utilisée pour radiosensibiliser la tumeur et traiter les micrométastases précoces.

L'essai pivot Intergroup 0099 a été la première étude qui a démontré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression grâce à l'ajout du cisplatine concomitant à la radiothérapie, suivi d'une chimiothérapie adjuvante (cisplatine + 5-FU) [4]. Le mécanisme d'action synergique repose sur la capacité du cisplatine à radiosensibiliser les cellules tumorales en provoquant des lésions de l'ADN et en inhibant sa réparation, augmentant. ainsi l'effet cytotoxique des rayonnements. Cette étude de phase III réalisée chez 193 patients avait montré le bénéfice apporté par la chimiothérapie concomitante avec une augmentation significative de la survie sans récidive (de 24 % à 69 %) et de la survie globale (de 47 % à 78%) [4]. Ensuite, plusieurs méta-analyses ont été réalisées afin de préciser l'apport de la chimiothérapie et la place de celle-ci. La méta-analyse de Blanchard, reprenant les données de 19 essais et 4806 patients, mise à jour en 2021 avec au final 7080 patients, confirme l'apport de la chimiothérapie à la radiothérapie avec une amélioration significative de la survie globale et un bénéfice de 6,3% à 5 ans avec ou sans chimiothérapie adjuvante [5]. Ainsi, la radiochimiothérapie concomitante représente la pierre angulaire du traitement curatif du carcinome du nasopharynx, seule ou précédée d'une chimiothérapie d'induction dans les formes volumineuses ou à haut risque métastatique.

- ❖ Molécules/ Protocoles

Le protocole standard recommandé par les guidelines internationales (NCCN, ESMO) est le cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines ou 40 mg/m² par semaine pendant la radiothérapie [6,7].

Le protocole de cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² a été comparé au schéma de cisplatine 100 mg/m² toutes les trois semaines dans plusieurs études. Une revue systématique de la littérature publiée en 2021, ayant inclus six études totalisant 1 515 patients, avait montré que les deux schémas étaient faisables et qu'il n'existait pas de différence significative en

termes de survie globale, survie sans récidive, survie sans métastases à distance et survie sans récidive locorégionale [8].

Une autre étude randomisée contrôlée, publiée en 2021, ayant comparé les deux schémas, avait montré aussi l'absence de différence significative en termes de survie globale, survie sans métastases à distance et survie sans récidive locorégionale [9].

- ❖ Toxicités

La CCRT est associée à une toxicité non négligeable incluant des mucites, des nausées, une dénutrition et une ototoxicité ce qui justifie un suivi multidisciplinaire et un accompagnement nutritionnel et symptomatique rigoureux.

Une incidence plus élevée de toxicités hématologiques, en particulier l'anémie, a été observée avec le schéma hebdomadaire, tandis que les vomissements étaient plus fréquents avec le schéma administré toutes les trois semaines [8]. Par ailleurs, les toxicités aiguës de grade ≥ 3, notamment la leucopénie et la thrombopénie, étaient plus souvent observées avec le schéma hebdomadaire. Ce dernier était également associé à une augmentation de l'ototoxicité tardive [9].

1.2. Chimiothérapie d'induction

Dans le carcinome du nasopharynx localement avancé, non métastatique, la radiochimiothérapie concomitante (CCRT) demeure le traitement standard, compte tenu de la radiosensibilité et de la chimio sensibilité de cette tumeur. Cependant, malgré les progrès thérapeutiques, la rechute à distance reste la principale cause d'échec. Pour cette raison, la chimiothérapie d'induction (CI), administrée avant la CCRT, a été introduite dans le but de réduire la masse tumorale, de traiter précocement les micrométastases et d'améliorer le contrôle à distance. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la chimiothérapie d'induction alors que le traitement standard reste la radiochimiothérapie concomitante. Les résultats sont hétérogènes : certaines études n'ont pas montré de bénéfice significatif en survie, tandis que d'autres ont rapporté des résultats positifs, principalement en termes de survie sans progression. En revanche, le bénéfice en survie globale est moins constant et n'a été démontré que dans certaines études. L'essai multicentrique de Zhang et al., publié en 2019, a inclus 480 patients atteints de carcinome du nasopharynx non métastatique, classés stade III–IVa selon la classification AJCC [10]. Les patients ont été randomisés en deux groupes: Chimiothérapie d'induction (GP) (Gemcitabine + cisplatine, toutes les 3 semaines × 3 cycles), suivie d'une CCRT standard à base de cisplatine versus CCRT seule à base de cisplatine (bras contrôle).

Après un suivi médian de 42,7 mois, les résultats ont montré une amélioration significative de la survie globale (94,6 % vs 90,3 %, p = 0,004) et la survie sans métastases à distance (91,1 % vs 84,4 %, p = 0,03) dans le bras GP + CCRT. Ce protocole permet ainsi un gain absolu de 4,3 % en survie à 3 ans et une réduction relative de 45 % du risque de décès, sans majoration notable de la toxicité [10].

L'essai randomisé de Sun et al., a évalué la chimiothérapie d'induction par TPF modifié (Docétaxel, cisplatine, 5-fluorouracile, toutes les 3 semaines × 3 cycles) suivie de CCRT versus CCRT seule chez des patients atteints d'un carcinome du nasopharynx localement avancé (stades III–IVb). Après un suivi médian de 45 mois, l'étude a montré un bénéfice significatif sur la survie sans rechute à 3 ans (80 % dans le bras expérimental versus 72 % dans le bras standard (p = 0,034)). De la même façon, il existe un bénéfice significatif sur la survie globale: 92 % dans le bras induction par TPF versus 80 % dans le bras CCRT (p = 0,029). Les toxicités aiguës étaient gérables, principalement des neutropénies et des mucites, sans augmentation de la mortalité liée au traitement [11].

Un essai randomisé de phase 3, mené en Tunisie par Frikha et al., avait comparé la chimiothérapie d'induction TPF standard (Docétaxel, Cisplatine, 5-fluorouracile) suivie de radiochimiothérapie concomitante (CCRT) à la CCRT seule chez des patients atteints de carcinome nasopharyngé localement avancé. Après un suivi médian de 43,1 mois, le taux de survie sans progression (PFS) à 3 ans était significativement plus élevé dans le bras TPF que dans celui de CCRT seul (73,9 % vs 57,2 %, HR = 0,44, 95 % CI : 0,20-0,97, p = 0,042). De même, la survie globale (OS) à 3 ans était supérieure dans le bras TPF (86,3 % vs 68,9 %), avec une tendance vers une amélioration (HR = 0,40, 95 % CI : 0,15-1,04, p ≈ 0,059) [12].

Une méta-analyse récente publiée en 2024, incluant 10 essais, avait évalué à la fois l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité des protocoles de chimiothérapie d'induction dans le carcinome nasopharyngé localement avancé. Les protocoles étudiés comprenaient TP (Docétaxel + cisplatine), TPC (Paclitaxel + cisplatine + capécitabine), TPF (Docétaxel + cisplatine + 5-fluorouracile), GP (Gemcitabine + cisplatine), PF (cisplatine + 5-fluorouracile), CEP (cisplatine + épirubicine + Paclitaxel), MEPFL (Mitomycine C + épirubicine + cisplatine + 5-fluorouracile/leucovorin) et GCP (Gemcitabine + Carboplatine + Paclitaxel). Cette méta-analyse avait montré un gain significatif en survie sans récidive (DFS) avec tous les protocoles de chimiothérapie d'induction par rapport à la radiochimiothérapie seule. En revanche, le gain en survie globale (OS) a été observé uniquement avec TP, GP et TPF, le protocole TP étant le plus favorable à la fois en termes d'OS et de coût-efficacité. Les effets

indésirables les plus fréquents étaient la leucopénie/neutropénie et la mucite, particulièrement marqués avec le protocole TPF, tandis que le protocole TP s'est révélé le moins toxique [13].

❖ Principaux protocoles de chimiothérapie d'induction

- GP : Gemcitabine 1 g/m² J1 et J8 + cisplatine 80 mg/m² J1, toutes les 3 semaines pour 3 cycles.
- TPF : Docétaxel 75 mg/m² J1 + cisplatine 75 mg/m² J1 + 5-FU 750 mg/m²/j en perfusion continue J1–5, toutes les 3 semaines.
- TPF modifié : Docétaxel 60 mg/m² J1 + cisplatine 60 mg/m² J1 + 5-FU 600 mg/m²/j en perfusion continue J1–5, toutes les 3 semaines.
- TP : Docétaxel 75 mg/m² + cisplatine 75 mg/m² le jour 1, administrés toutes les 3 semaines

1.3. Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie adjuvante, administrée après la radiochimiothérapie concomitante, a été initialement proposée à la suite de l'essai Intergroup 0099 [4], qui avait montré une amélioration de la survie globale avec le schéma cisplatine + 5-FU. Cependant, plusieurs études asiatiques ultérieures, dont celles de Chen et al. et Lee et al., n'ont pas confirmé ce bénéfice de façon significative, notamment en raison d'une mauvaise observance liée à la toxicité importante [1,14]. Les méta-analyses récentes, regroupant plus de 3 000 patients issus d'essais randomisés, suggèrent que la chimiothérapie adjuvante n'apporte aucun avantage supplémentaire par rapport à la radiochimiothérapie seule, et son utilisation est désormais réservée à des cas sélectionnés à haut risque métastatique [15].

L'escalade thérapeutique utilisant des stratégies de traitement adjuvant en fonction du statut de l'ADN du virus Epstein-Barr (EBV) après traitement a été étudiée dans plusieurs travaux afin d'améliorer les résultats chez les patients présentant un risque élevé de rechute. Une étude publiée par Anthony T. C. Chan et al. en 2018 a évalué la valeur pronostique de l'ADN plasmique de l'EBV après traitement chez des patients atteints de carcinome nasopharyngé traités par radiochimiothérapie concomitante (CCRT). Dans cette étude, les niveaux d'ADN EBV plasmique ont été mesurés à la fin de la CCRT. Les patients avec un ADN EBV indétectable ont été considérés comme à faible risque, tandis que ceux avec un ADN EBV détectable ont été classés comme à haut risque. Les patients présentant un ADN EBV détectable après CCRT présentaient un risque significativement plus élevé de rechute de la maladie. Pour déterminer si une chimiothérapie systémique supplémentaire pouvait améliorer les résultats dans cette population à haut risque, ces patients ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie adjuvante (Gemcitabine plus cisplatine pendant six cycles), soit une

simple surveillance. Cependant, la chimiothérapie adjuvante n'avait pas amélioré de manière significative la survie sans rechute par rapport à la surveillance. Plusieurs explications ont été proposées pour l'absence de bénéfice observée avec la chimiothérapie adjuvante, notamment la tolérance limitée du traitement adjuvant, l'élimination spontanée de l'ADN EBV plasmique chez une proportion importante de patients dans les six mois suivant la thérapie, et l'hypothèse selon laquelle les maladies résiduelles pourraient être résistantes à la chimiothérapie à base de platine. Ces résultats suggèrent que des schémas adjuvants non à base de platine, ou des stratégies alternatives telles que l'immunothérapie, pourraient représenter des approches plus appropriées pour cette population à haut risque [16].

Des études récentes ont évalué la place de la Capécitabine en situation adjuvante dans le cancer du cavum localement avancé après CCRT. Une étude randomisée de phase III a évalué la Capécitabine métronomique (650 mg/m² deux fois par jour pendant un an), administrée avec ou sans chimiothérapie d'induction, par rapport à la surveillance, chez 406 patients atteints de carcinome nasopharyngé stades III–IVA (excluant T3–T4N0 et T3N1). L'étude avait montré un gain significatif en survie sans récidive à 3 ans, avec 85,3 % dans le bras Capécitabine versus 75,7 % dans le bras contrôle (HR = 0,5, p = 0,0023). Les événements indésirables de grade 3 étaient plus fréquents dans le bras Capécitabine (17 % vs 6 %). Le principal effet indésirable étant le syndrome main-pied (9 % de grade 3), malgré cela, le profil de sécurité global était jugé favorable [17].

Une autre étude plus récente, publiée en 2025, a également évalué la place de la Capécitabine en adjuvant après radiochimiothérapie concomitante (CCRT) chez des patients atteints de carcinome du cavum localement avancé. L'étude a inclus 294 patients aux stades III–IVb (excluant T3N0, selon AJCC/UICC 8e édition). Le traitement standard consistait en CCRT avec cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines pour 2 à 3 cycles, comparé à CCRT suivie d'une chimiothérapie adjuvante par Capécitabine (2000 mg/m² du jour 1 au jour 14, pendant 8 cycles). Le critère principal d'évaluation était la survie sans métastases à distance (DMFS). L'étude a montré un gain significatif en DMFS avec la Capécitabine adjuvante (89,5 % vs 81,6 %, HR = 0,5, p = 0,03). Des bénéfices ont également été observés pour la survie globale (OS), la survie sans récidive et la survie sans rechute locale. Le profil de tolérance était acceptable, avec des toxicités de grade 3–4 peu fréquentes : neutropénie (3,5 %), syndrome main-pied (2,8 %) et leucopénie (1,4 %) [18].

Contrairement aux essais historiques utilisant le schéma cisplatine + 5-fluorouracile, l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante par Capécitabine après CCRT améliore significativement la DMFS, l'OS et les autres critères de survie, tout en maintenant une toxicité globalement faible [18].

2.Thérapie ciblée

À ce jour, aucune thérapie ciblée n'a obtenu d'AMM dans le traitement du carcinome du nasopharynx. Les principales classes étudiées sont les inhibiteurs de l'EGFR et les agents anti-angiogéniques, évalués surtout dans les formes localement avancées en association à la radiochimiothérapie. Les anti-EGFR (Cetuximab, Nimotuzumab) ont été testés en combinaison avec la radiothérapie ou la chimiothérapie à base de cisplatine, mais la majorité des essais randomisés n'ont pas montré de gain significatif en survie globale, avec une toxicité cutanée et muqueuse accrue [19,20]. Seule une étude de phase II récente a rapporté un taux de survie sans échec à 3 ans supérieur avec l'ajout du Nimotuzumab au cisplatine et au 5-fluorouracile (88 % vs 78 %), suggérant un bénéfice potentiel à confirmer dans des essais de plus grande ampleur [21]. Concernant les anti-angiogéniques, notamment le Bevacizumab, ils ont démontré une activité clinique modérée mais au prix d'une toxicité non négligeable, en particulier hémorragique et nécrotique, comme rapporté dans l'essai RTOG 0615 et confirmé dans des analyses récentes [14,22].

En résumé, les thérapies ciblées dans le carcinome du nasopharynx non métastatique restent à un stade expérimental, sans recommandation d'utilisation en pratique courante, en raison d'un rapport bénéfice/risque encore défavorable.

3.Immunothérapie

L'immunothérapie, principalement via les inhibiteurs de PD-1/PD-L1, représente une avancée majeure dans le traitement du carcinome du nasopharynx (UCNT). Après avoir démontré une efficacité notable dans les formes récurrentes ou métastatiques, son évaluation s'est étendue aux formes localement avancées non métastatiques, en combinaison avec la chimiothérapie d'induction ou la radiochimiothérapie concomitante.

L'ajout du Toripalimab, un agent anti-PD-1, à une chimiothérapie d'induction suivi d'une radiothérapie sans cisplatine chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé localement avancé a été évalué dans un essai de phase III réalisé en Chine [23].

Parmi les 532 patients inclus, la survie sans échec à 3 ans était comparable dans les deux groupes (88,3 % dans le groupe sans cisplatine contre 87,6 % dans le groupe standard). En revanche, la toxicité était significativement réduite dans le groupe sans cisplatine, avec une diminution marquée des nausées et vomissements (25,6 % vs 69 % pour tous les grades ; 3,8 % vs 10,3 % pour les grade 3–4), ainsi que des événements indésirables aigus de grade 3–4 (52,3 % vs 63,6 %). Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. De plus la qualité de vie était significativement meilleure en l'absence de cisplatine, notamment en ce qui concerne la tolérance digestive et la tolérance générale.

Ainsi, le remplacement du cisplatine par une immunothérapie associée à une chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie permet d'obtenir une efficacité comparable, tout en réduisant significativement la toxicité et en améliorant la qualité de vie chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé localement avancé [23].

De même, l'essai multicentrique CAPTAIN-1st, publié en 2024, a marqué une étape importante. Cet essai de phase III a inclus plus de 460 patients atteints de carcinome du nasopharynx localement avancé, randomisés pour recevoir une chimiothérapie d'induction GP (Gemcitabine-cisplatine) seule ou associée au Camrelizumab (anticorps anti-PD-1), suivie d'une radiochimiothérapie concomitante. Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie sans progression à 3 ans (88 % vs 78 %, HR = 0.53, p = 0.002), ainsi qu'une tendance favorable sur la survie globale, sans majoration importante des toxicités graves. Les effets indésirables de grade ≥3 étaient principalement des réactions immuno-inflammatoires modérées (thyroïdite, hépatite auto- immune), gérables avec une corticothérapie adaptée [24]. Ces données confirment la synergie entre la chimiothérapie et l'immunothérapie, la première favorisant la libération d'antigènes tumoraux, et la seconde levant les freins immunitaires, réactivant ainsi la cytotoxicité des lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral. Toutefois, malgré ces résultats encourageants, l'immunothérapie n'a pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les formes non métastatiques. Son utilisation reste réservée aux essais cliniques, en attendant les résultats d'autres essais de phase III en cours, qui devraient confirmer son bénéfice sur la survie globale et établir sa place dans le traitement standard de l'UCNT localement avancé [25].

Références

1. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019;394(10192):64-80.
2. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. 2019;381(12):1124-1135.
3. Mai HQ, Chen QY, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2021;39(30):3019-3030.
4. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup study 0099. N Engl J Med. 1998;339(15):1110–1117.
5. Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC) : An update on 26 trials and 7080 patients. Clin Transl Radiat Oncol. 2021 ; 32 : 59-68.
6. European Society for Medical Oncology (ESMO). Nasopharyngeal carcinoma: ESMO– EURACAN Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(4):452–465.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 1.2025.
8. Tang J, Zou GR, Li XW, Su Z, Cao XL, Wang BC. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and pooled analysis. J Cancer. 2021 Aug 28;12(20):6209-6215).
9. Xia WX, Lv X, Liang H, Liu GY, Sun R, Zeng Q, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Different Schedules for Cisplatin Treatment in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. Clin Cancer Res. 2021.
10. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. 2019;381(12):1124–1135.
11. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17(11):1509–1520.
12. Frikha M, Auperin A, Tao Y, Elloumi F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). Ann Oncol. 2018 Mar 1;29(3):731-736.
13. Xu W, Qiu L, Li F, Fei Y, Wei Q, Shi K,et al. Induction chemotherapy regimes in first-line treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Oral Oncol. 2024 Jul;154:106865.
14. Lee AW, Tung SY, Ngan RK, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent– adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. J Clin Oncol. 2012;30(35):4416–4423.
15. Ruan L, Wang L, Li C, et al. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(2):409– 419.
16. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Tung SY, Cheng ACK, Ng WT, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2018;36(12).
17. Chen YP, Liu X, Zhou Q, Yang KY, Jin F, Zhu XD, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 24;398(10297):303-313.
18. Miao X, Zhang Y, Li J, Chen L, Wang H, Liu Q, et al. A multicentre, randomised phase III trial of adjuvant capecitabine after definitive chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2025;36(4).
19. Ma BBY, Kam MKM, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab– cisplatin–radiotherapy

in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2018;29(4):1001-1007.
20. Liu S, Zhao C, Jiang W, et al. Nimotuzumab combined with cisplatin and 5-fluorouracil concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter phase II trial. Front Oncol. 2022;12:855973.
21. Zeng L, Guo Q, Liu S, et al. Efficacy and safety of nimotuzumab combined with intensity-modulated radiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase II study. Radiother Oncol. 2021;156:198-205.
22. Hu W, Liang YJ, Ma J, et al. Advances in anti-angiogenic therapy for nasopharyngeal carcinoma: opportunities and challenges. Front Pharmacol. 2024;15:1423651.
23. Jun M, Ying S, Cheng X, et al. PD-1 blockade with toripalimab incorporated into induction chemotherapy and radiotherapy with or without concurrent cisplatin in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (DIAMOND): A multicenter, non-inferiority, phase 3, randomized controlled trial. JAMA. 2024.
24. Cai M, Li WF, Sun Y, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a phase 3 randomized trial. Lancet Oncol.2024;25(3):320–333.
25. Zhang X, et al. Neoadjuvant or adjuvant PD-1 blockade trials (camrelizumab, toripalimab): selected abstracts and phase II data 2023–2024. ASCO/JCO abstracts and recent journal reports. 2024–2025

Effets indésirables aigus et tardifs de la radiothérapie

Samia Ben Hssine

Service de radiothérapie carcinologique, Centre sectoriel de maladies cancérologiques Jendouba

Les toxicités aiguës de l'irradiation du nasopharynx surviennent pendant le traitement et jusqu'à trois mois après. Les plus courantes sont la mucite (inflammation des muqueuses), la xérostomie (sécheresse buccale) initiale, la dysphagie (difficulté à avaler), et les réactions cutanées.

La prévention de ces effets repose sur des soins de support rigoureux et l'utilisation de techniques d'irradiation modernes.

1. Les principaux effets indésirables aiguës : selon l'échelle soma lent

- **Mucite sévère** : L'inflammation et l'ulcération de la muqueuse de la bouche et de la gorge peuvent rendre l'alimentation et la déglutition extrêmement douloureuses.

- **Xérostomie (sécheresse buccale)** : Réduction initiale de la production de salive, rendant la bouche sèche et susceptible aux infections.

- **Dysphagie et odynophagie :** Difficultés et douleurs lors de l'ingestion d'aliments, pouvant mener à une perte de poids et nécessiter une nutrition par sonde.

- **Réactions cutanées (radiodermite)** : Rougeur, irritation, desquamation (peau qui pèle) dans la zone de traitement, semblables à un coup de soleil.

- **Altération du goût (dysgueusie)** : Perte ou changement du sens du goût. Fatigue : Épuisement généralisé. Congestion nasale et écoulements

2.Stratégies de Prévention et de Gestion

La prévention des toxicités aiguës est principalement gérée par l'équipe de soins, mais le patient a un rôle actif à jouer :

2.1. Techniques de Radiothérapie Modernes

L'utilisation de techniques avancées comme la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) permet de cibler précisément la tumeur tout en épargnant au maximum les tissus sains environnants, réduisant ainsi les effets secondaires aigus et tardifs.

2.2. Hygiène Bucco-dentaire Rigoureuse

-Maintenir une excellente hygiène buccale : Se brosser les dents doucement avec une brosse à dents souple et utiliser un dentifrice au fluorure non abrasif.

- Bains de bouche réguliers : Utiliser des solutions salines ou bicarbonatées pour garder la bouche propre et soulager la douleur. Éviter les bains de bouche à base d'alcool.

- Consultation dentaire préventive : Un contrôle dentaire complet avant le début du traitement est crucial pour prévenir les complications futures.

2.3. Gestion de la Sécheresse Buccale (Xérostomie)

- Hydratation constante : Boire de petites gorgées d'eau fréquemment tout au long de la journée.

- Substituts salivaires : Utiliser des salives artificielles, des gels hydratants ou des sprays pour humidifier la bouche.

2.4. Soins de la Peau :

-Nettoyage doux : Laver la zone traitée avec de l'eau tiède et un savon doux.

- Éviter les irritants : Ne pas appliquer de lotions, parfums, ou cosmétiques sur la zone sans l'avis de l'équipe soignante.

- Éviter de frotter ou de raser la zone.

-Protection solaire : Protéger la peau traitée du soleil pendant le traitement et après.

2.5. Nutrition et Gestion de la Douleur Manger sainement :

-Maintenir un apport nutritionnel adéquat est essentiel pour la guérison. Opter pour des aliments mous, faciles à avaler, et riches en calories et protéines.

- Gérer la douleur : Signaler rapidement toute douleur à l'équipe soignante, qui

prescrira des analgésiques appropriés pour contrôler la mucite et la dysphagie.

- Soutien nutritionnel : En cas de difficultés d'alimentation importantes, une consultation avec un nutritionniste et la mise en place d'une sonde d'alimentation (temporaire) peuvent être nécessaires.

2.6. Suivi Médical :

- Signaler immédiatement tout effet secondaire à l'équipe de soins (oncologue, radiothérapeute, infirmière) pour une prise en charge rapide et efficace.

Effets indésirables aigus des traitements systémiques

Khawla Khelifi, Sarra Maatallah, Laila Ben Fatma

Service carcinologie médicale, CHU Farhat Hached, Sousse

1. Classification des toxicités

Les traitements systémiques du carcinome du nasopharynx peuvent entraîner des toxicités aiguës ou tardives, liées à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie utilisées (1,2).

• **Toxicités aiguës** : aplasie médullaire, nausées et vomissements, mucites, toxicité rénale aiguë, ototoxicité, neuropathie périphérique et réactions allergiques (3).

• **Toxicités tardives**: neuropathie persistante, insuffisance rénale chronique, surdité permanente et cardiotoxicité notamment associée au 5-fluorouracile (4).

• **Toxicités spécifiques à l'immunothérapies** : dermatite, colite, hépatite auto-immune, hypophysite, hypothyroïdie, pneumopathie inflammatoire et néphrite interstitielle auto-immune (3,5).

2.Effets indésirables importants par molécule/schéma

2-1 Cisplatine :

Le cisplatine constitue un agent clé dans le traitement du cancer du cavum mais il est associé à plusieurs effets indésirables majeurs (2,4).

Principaux effets indésirables :

- Nauséese vomissements sévères
- Néphrotoxicité
- Ototoxicité
- Neuropathie périphérique
- Aplasie médullaire modérée
- Réactions d'hypersensibilité (4)

Prévention et surveillance :

- ✓ Hydratation intraveineuse et dosage de la créatinine avant chaque cure.
- ✓ Audiogramme initial et en cas de symptômes auditifs

- ✓ Utilisation d'antiémétiques prophylactiques (6)

Prise en charge :

- ✓ En cas d'insuffisance rénale aiguë, le cisplatine doit être interrompu et le patient doit être orienté vers un centre spécialisé en néphrologie (4).

2-2 Gemcitabine

La gemcitabine est fréquemment utilisée en association avec le cisplatine dans les cancers du nasopharynx récidivants ou métastatiques (2).

Effets indésirables :

- ➢ Neutropénie (pouvant être fébrile)
- ➢ Anémie
- ➢ Thrombopénie
- ➢ Nausées et fatigue
- ➢ Hépatotoxicité transitoire
- ➢ Fièvre

Prise en charge :

- ✓ Numération formule sanguine (NFS) à chaque cycle
- ✓ Utilisation du G-CSF en cas de neutropénie fébrile ou en prophylaxie selon les facteurs de risque
- ✓ Ajustement posologique en cas d'élévation des transaminases (4)

2-3 Fluorouracile (5-FU) / Capécitabine

Les fluoropyrimidines sont associées à des toxicités digestives et cutanées caractéristiques (4).

Effets indésirables :

- ➢ Mucite sévère
- ➢ Diarrhée
- ➢ Aplasie médullaire
- ➢ Syndrome main-pied
- ➢ Cardiotoxicité ischémique (4)

Prise en charge :

- ✓ Dosage de l'uracilémie
- ✓ Hydratation et alimentation adaptée
- ✓ Suspension du traitement en cas de diarrhée sévère ou de mucite de grade ≥3.

2-4 Taxanes (docetaxel/paclitaxel) (dans le protocole TPF)

Les taxanes sont notamment utilisés dans le protocole d'induction TPF (docetaxel-cisplatine-5FU) dans certains cancers du cavum localement avancés (2).

Effets indésirables :

- Neutropénie sévère
- Neuropathie périphérique
- Myalgies
- Toxicité hépatique (4)

Prise en charge :

- ✓ Utilisation prophylactique d'antiémétiques
- ✓ G-CSF selon les protocoles
- ✓ Réduction de dose en cas de neuropathie sévère.

2-5 Immunothérapie anti-PD-1 / anti-PD-L1 (Pembrolizumab, Nivolumab)

Effets indésirables :

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont associés à des effets indésirables immuno-médiés pouvant toucher plusieurs organes (3,7,8).

- **Dermatologiques** : rash, prurit.
- **Digestifs** : diarrhée, colite (peut être grave).
- **Hépatiques** : cytolyse hépatique auto-immune.
- **Pulmonaires** : pneumopathie (potentiellement sévère).
- **Cardiaque** ;myocardite,endocardite et vascularite auto-immune
- **Endocrinopathies** : hypothyroïdie , hypophysite (insuffisance surrénalienne) (3) .

Prise en charge :

- ✓ grade 1 continuer le traitement sous surveillance
- ✓ grade ≥2 : suspendre + corticothérapie (prednisone 0.5–1 mg/kg ou 1–2 mg/kg selon organe)
- ✓ grade 3–4 : haute dose de corticoïdes IV et hospitalisation, consultation spécialisée (gastro-entérologie, pneumologie, endocrinologie). Investigations selon l'organe touché (TDM thoracique pour dyspnée, bilan hépatique, bilans hormonaux) (3).

3.Surveillance recommandée

La surveillance biologique et clinique est essentielle afin de détecter précocement les toxicités liées aux traitements (1,2).

- Avant chaque cycle : NFS, créatinine, ionogramme, transaminases, bilan hépatique.
- Cisplatine : créatinine + clairance, auditif si symptomatique.
- Gemcitabine : NFS 1–2×/semaine selon le contexte; transaminases.
- Immunothérapie : bilan initial (TSH, T4, cortisol ,Troponine), bilan hépatique et rénal avant chaque cycle, scanner si symptôme respiratoire (3).
- Éducation du patient : si signes d'alerte (fièvre, diarrhée >3 selles/j, dyspnée, toux nouvelle, fatigue extrême, confusion, oligurie, surdité).

4.Gestion des toxicités fréquentes

Nausées/vomissements sévères (cisplatine)

La cisplatine est classé parmi les chimiothérapies hautement émétisantes (6).

Prévention :

- Antagonistes des récepteurs 5-HT3
- Antagonistes des récepteurs NK1
- Dexaméthasone (6)

En cas d'échec thérapeutique : l'ajout d'olanzapine peut être envisagé.

Neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile constitue une urgence oncologique nécessitant :

- Isolement du patient
- Bilan infectieux
- Antibiothérapie intraveineuse à large spectre
- Utilisation de G-CSF (4).

Mucite/odynophagie

- Hygiène buccale, bains de bouche anesthésiques/antiseptiques, nutrition artificielle si besoin, analgésie.

Pneumopathie liée à l'immunothérapie :

En cas de suspicion de pneumopathie immuno-induite :

- Réalisation d'un scanner thoracique
- Corticothérapie systémique
- Avis spécialisé en pneumologie (3).

5.Populations spéciales et précautions

Certaines populations nécessitent des précautions spécifiques (4).

Patients âgés :

- Plus grande sensibilité à la néphrotoxicité du cisplatine
- Adaptation des doses et évaluation gériatrique recommandée.

Insuffisance rénale :

- Éviter le cisplatine
- Possibilité d'utiliser la carboplatine avec précautions.

Fertilité :

- Discussion de la préservation de la fertilité avant traitement.

Enfants et adolescents :

- Surveillance étroite de l'ototoxicité liée au cisplatine.

6. Toxicités tardives post-thérapeutiques (après fin de traitement)

Certaines complications peuvent apparaître après la fin du traitement (2,4) :

- Surdité irréversible
- Neuropathie périphérique persistante
- Insuffisance rénale chronique
- Hypothyroïdie secondaire à l'immunothérapie
- Pneumopathies ou fibrose pulmonaire après radio-chimiothérapie.

Une surveillance à long terme incluant un suivi auditif, rénal, neurologique et endocrinien est recommandée.

Tableau Récapitulatif :

Agent / schéma	Effets principaux	Surveillance clé	PEC initiale
Cisplatine	Nausées Vomissements sévères, IRA, ototoxicité, neuropathie	Créatinine/clairance, audiogramme	Hydratation, antiémétiques
Gemcitabine	Neutropénie, fièvre, augmentation des transaminases	NFS, bilan hépatique	G-CSF si nécessaire, ajustement de doses
5-FU / Capécitabine	Mucite, diarrhée, syndrome main-pied, cardiotoxicité	Surveillance clinique, ECG si douleur thoracique	Discuter la suspension si diarrhée/mucite sévère
Taxanes	neuropathie périphérique, myalgies , toxicité hépatique, neutropénie (dans le cadre du protocoleTPF)	NFS, bilan hépatique.	anti-émétiques préventifs; G-CSF selon protocole; réduction de dose si neuropathie sévère.
Anti-PD-1	Effets indésirables liés au système immunitaire (peau, gastro-intestinaux, foie, poumon, endocrine)	Bilan hépatique, TSH, cortisol , clinique avant chaque cycle	Discuter le suspension + corticothérapie selon grade

Références:

1. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers*. 2024.
2. Machiels JP, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021.
3. Brahmer JR, et al. Management of immune-related adverse events. *J Clin Oncol*. 2018.
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. 2019.
5. Niederhuber JE, et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. 2020.
6. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008.
7. Ferris RL, et al. Nivolumab for recurrent head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2016.
8. Burtness B, et al. Pembrolizumab for head and neck cancer (KEYNOTE-048). *Lancet*. 2019

Effets indésirables cochléo-vestibulaires de la radiothérapie et de la chimiothérapie

Ines Kharrat, Majdi Trigui, Mohamed Amin Châabouni

Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Introduction

La Radiothérapie et la chimiothérapie constituent le traitement de référence des carcinomes nasopharyngés (NPC) (1,2). Si les progrès techniques ont permis d'améliorer le contrôle tumoral et la survie, ces traitements exposent néanmoins à des toxicités non négligeables. La proximité anatomique du cavum avec l'oreille la rend particulièrement vulnérable aux effets des rayonnements ionisants, avec en plus une toxicité de certains agents chimiothérapeutiques, tels que le cisplatine. Les atteintes cochléovestibulaires radio- et chimio-induites, souvent sous-estimées, peuvent altérer significativement la qualité de vie des patients guéris, justifiant une attention particulière à leur dépistage et à leur prise en charge.

Ce chapitre décrit les mécanismes physiopathologiques, les manifestations cliniques et les moyens diagnostiques des atteintes cochléaires et vestibulaire ainsi que les stratégies de prévention.

1.Physiopathologie

Peu d'études ont évalué l'atteinte cochléo-vestibulaire après traitement des NPC. Cette atteinte résulte de mécanismes complexes combinant des effets directs et indirects.

L'irradiation cochléo-vestibulaire entraîne une destruction des cellules ciliées internes et externes, une atteinte des cellules de soutient, ainsi qu'une fibrose progressive de la strie vasculaire. Elle engendre une ischémie microvasculaire avec une inflammation locale secondaire, médiée par le TNF-α et l'IL-1β, participant à l'apoptose des cellules sensorielles et neuronales (3).

La chimiothérapie, surtout le cisplatine et sels de platine, potentialise ces effets. L'accumulation du médicament dans la périlymphe cochléo-vestibulaire induit une production de radicaux libres, provoquant des lésions irréversibles de l'épithélium sensoriel et des neurones spiraux (4).

Toutes ces altérations de la microcirculation et de l'équilibre ionique de l'endolymphe entraînent un œdème labyrinthique et un dysfonctionnement des échanges potassiques, à l'origine d'une perte auditive progressive et de trouble de l'équilibre. L'atteinte est généralement irréversible (5).

Le risque de toxicité cochléo-vestibulaire est plus important chez le sujet de plus de 50 ans, en cas de dose délivrée à l'oreille interne > à 50GY, de tumeur avancée T3, T4 ou de RT conventionnelle (6,7).

2.Atteintes cochléaires

La surdité neurosensorielle est l'atteinte audio-vestibulaire la plus fréquente. En effet, 60 à 80 % des patients présentent une perte auditive après un traitement combiné(8) et les patients traités pour NPC présentent un risque 6 fois plus élevé que la population générale d'avoir une surdité brusque (9).

Sur le plan clinique, elle se manifeste par une surdité de perception d'aggravation progressive, associée à des troubles de l'intelligibilité surtout dans le bruit. Cette atteinte est classiquement bilatérale, symétrique, prédominante sur les hautes fréquences et elle est proportionnelle à la dose cumulée de cisplatine (10). Les acouphènes sont présents dans 15 à 30 % des cas (3).

Selon l'académie américaine d'audiologie , il faut pratiquer systématiquement une audiométrie tonale et vocale, une audiométrie haute fréquence, des OEA et une impédancemétrie avant de débuter un traitement ototoxique (11).

3.Atteintes vestibulaires

Peu d'études ont évalué l'atteinte vestibulaire après traitement des NPC. Cette atteinte est souvent infraclinique ou se manifestant par un tableau non spécifique (12).
Les atteintes périphériques sont les plus fréquentes mais souvent sous-diagnostiquées. L'atteinte du saccule est la plus fréquente, suivie de celle de l'utricule puis des canaux semi-circulaires (13).

Les lésions centrales sont plus rares mais possibles surtout en cas d'irradiation cérébrale ou de comorbidités vasculaires (hypertension, diabète, dyslipidémie). Leur fréquence est estimée à 20–30 % des vertiges post-traitement NPC (12).

Les VEMPS (Vestibular Evoked Myogenic Potentials) ont un intérêt majeur pour documenter les lésions. Les cVEMP étaient atteintes dans 80,3 % des cas à la fin de la RT et dans 71,1% des cas à 3 mois post-thérapeutique. Les oVEMP étaient atteintes dans 65,8% des patients à la fin de la RT et dans 61,8% à 3 mois. Le risque de l'atteinte était dose dépendant (6).

L'épreuve calorique a montré une hyporéflexie ou une aréflexie dans 30–40 % des patients traités pour NPC (8).

4.Prévention et prise en charge

4.1. Prévention des effets indésirables de la radiothérapie

La prévention des effets cochléo-vestibulaires radio-induits repose sur une approche multidimensionnelle intégrant la planification dosimétrique, les techniques modernes d'irradiation et la surveillance fonctionnelle régulière(14).

La Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité **(RCMI), ou IMRT**, permet de moduler l'intensité du faisceau pour épouser la géométrie tumorale, optimisant la distribution de la dose tout en limitant l'irradiation de la cochlée et du vestibule (15). Cependant, les recommandations actuelles préconisent l'inclusion systématique de l'apex pétreux au volume cible recevant donc au moins une dose prophylactique (16). Cette approche uniforme peut exposer l'appareil auditif à de fortes doses de radiothérapie, notamment dans les formes bilatérales. Wang et al. (17) ont développé une approche où **seul l'apex pétreux ipsilatéral est inclus** dans le volume cible primaire. Après un suivi médian de 66,6 mois, les taux de survie sans récidive locale et de survie globale à 5 ans excédaient 90 %, avec une incidence d'hypoacousie de l'ordre de 0,2 %.

Une autre stratégie potentielle consiste en une **désescalade de la radiothérapie adaptée à la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction**. Dans un essai contrôlé randomisé (18), le volume tumoral post chimiothérapie d'induction recevait la dose thérapeutique et le volume tumoral initial qui a répondu à la CT recevait une dose prophylactique plus faible. Les résultats ont montré une survie sans rechute loco- régionale à 5 ans comparable au groupe témoin (où les patients recevaient la dose thérapeutique sur le volume pré-chimiothérapie), avec une incidence significativement réduite de perte auditive tardive (52,2 % vs 69,1 %), suggérant un bénéfice potentiel pour la préservation de la fonction auditive sans augmentation du risque de récidive.

Dans un essai prospectif de Luo et al. (19), les patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle après CT d'induction ont reçu une dose réduite de 60 Gy comme dose tumoricide, et 48 Gy-54 Gy comme dose prophylactique. Cette approche a permis d'obtenir des taux de survie sans maladie et de survie globale à trois ans, atteignant respectivement 91 % et 100 %. Aucun événement de toxicité sévère n'a été observé.

Comparée à l'IMRT, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité volumétrique par arc **(VMAT)** peut offrir une réduction de l'irradiation des organes à risque (15). Dans une étude rétrospective incluant 627 patients atteints de carcinome nasopharyngé, l'utilisation de la VMAT a été associée à des taux significativement plus faibles d'ototoxicité légère (16,4 % vs. 25,1 %) et sévère (0,9 % vs. 3,1 %) que l'IMRT, suggérant que la VMAT pourrait constituer la technique de planification privilégiée dans le traitement du cancer du cavum (20).

4.2. Prévention des effets indésirables de la chimiothérapie

Actuellement il n'y a pas de consensus concernant les stratégies efficaces de prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine (10).

La sévérité de la perte auditive est variable et est souvent dose-dépendante (21,22). La durée du traitement, le nombre de cycles administrés ainsi que la méthode d'administration peuvent influencer également ce risque (21,22).

La possibilité de **réduire le nombre de cycles de cisplatine concomitant a été étudiée**. Dans un essai randomisé, Li et al. (23) ont comparé deux cycles versus trois cycles de cisplatine concomitant chez des patients atteints de cancer du cavum de stade III à IVB avec un taux d'ADN d'EBV plasmatique <4000 copies/mL. Les taux de survie à 3 ans étaient similaires entre les deux groupes, mais les patients ayant reçu deux cycles de cisplatine présentaient une incidence significativement plus faible de troubles auditifs tous grades confondus (22,9 % vs 35,2 %), et une tendance à une moindre survenue de troubles auditifs sévères (0,6% vs 3,6%).

L'emploi de dérivés du platine a été également proposé afin d'atténuer la toxicité associée à ce dernier (24,25). L'utilisation d'une chimio-radiothérapie concomitante à base de nedaplatine ou de carboplatine peut réduire le risque ototoxique (24,26).

De nombreux agents otoprotecteurs ont été utilisés dans les études cliniques et animales incluant l'Amifostine, la d- ou l-Méthionine, l'ester de glutathion, le thiosulfate de sodium (27, 28), la Mélatonine (29), la Vitamine E et la N-acétylcystéine (30) et la Dexaméthasone (31). Cependant, leur utilisation clinique reste limitée et non standardisée (10). Une revue de la littérature récente a évalué l'efficacité de ces différents agents, par voie systémique et/ ou intra-tympanique (32). Elle a conclu à un bénéfice modéré des différents agents, et à ce que le thiosulfate de sodium apparaît comme l'approche la plus prometteuse en prévention de surdité secondaire à la chimiothérapie par cisplatine. En 2022, la FDA américaine a approuvé le thiosulfate de sodium pour la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs solides localisées non métastatiques (33).

La prévention primaire passe avant tout aussi par une surveillance audiométrique systématique au cours des cycles de traitement. Une évaluation audiométrique de base doit être réalisée avant la première cure, puis répétée à chaque cycle, permettant la détection précoce des altérations des hautes fréquences et l'adaptation de la dose cumulée (34).

Conclusion

Les effets cochléo-vestibulaires secondaires à la radiothérapie et à la chimiothérapie dans le cancer du cavum demeurent une complication fréquente malgré les progrès thérapeutiques. Une approche intégrée associant prévention, dépistage précoce et réhabilitation est essentielle pour préserver la qualité de vie des patients à long terme.

Références

1. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet. 2005 Jun;365(9476):2041–54. doi:10.1016/S0140-6736(05)66698-6

2. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, Kodaira T, Fujii H, Yamazaki T, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2022 Jun 20;40(18):1980–90. doi:10.1200/JCO.21.01293 PubMed PMID: 35230884; PubMed Central PMCID: PMC9197353.

3. Nebbache R, Huguet F, Thariat J, Maquet C, Giraudet F, Ferrand FR. [Radiation-induced ototoxicity during the treatment of head, neck and skull base cancers]. Bull Cancer (Paris). 2025 Oct;112(10):1172–82. doi:10.1016/j.bulcan.2025.06.007 PubMed PMID: 40707277.

4. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. Tohoku J Exp Med. 2009 Nov;219(3):177–86. doi:10.1620/tjem.219.177 PubMed PMID: 19851045; PubMed Central PMCID: PMC2927105.

5. Sun D, Zhao M, Yin J, Xu Y, Zhang H, Xia M. Vestibular function disorders and potential mechanisms in irradiation nasopharyngeal carcinoma patients. Acta Otolaryngol (Stockh). 2016 Aug 2;136(8):759–63. doi:10.3109/00016489.2016.1160423

6. Sun D, Zhao M, Yin J, Xu Y, Zhang H, Xia M. Vestibular function disorders and potential mechanisms in irradiation nasopharyngeal carcinoma patients. Acta Otolaryngol (Stockh). 2016 Aug;136(8):759–63. doi:10.3109/00016489.2016.1160423 PubMed PMID: 27002826.

7. Wungcharoen P, Prayongrat A, Tangjaturonrasme N. Hearing Loss and Middle Ear Effusion in Nasopharyngeal Carcinoma Following Radiotherapy: Dose-Response Relationship and Normal Tissue Complication Probability Modeling. Int Arch Otorhinolaryngol. 2025 Apr;29(2):1–9. doi:10.1055/s-0045-1805045 PubMed PMID: 40620689; PubMed Central PMCID: PMC12226208.

8. Chi F, Young Y. Inner ear deficits in irradiated nasopharyngeal carcinoma survivors. The Laryngoscope. 2015 Nov;125(11):2565–71. doi:10.1002/lary.25329

9. Lin C, Lin SW, Weng SF, Lin YS. Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in patients with nasopharyngeal carcinoma: a population-based cohort study. Head Neck. 2014 Feb;36(2):203–8. doi:10.1002/hed.23278 PubMed PMID: 23780872.

10. Chattaraj A, Syed MP, Low CA, Owonikoko TK. Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Concise Review of the Burden, Prevention, and Interception Strategies. JCO Oncol Pract. 2023 May;19(5):278–83. doi:10.1200/OP.22.00710 PubMed PMID: 36921239; PubMed Central PMCID: PMC10414722.

11. Position Statement and Practice Guidelines on Ototoxicity Monitoring. American Academy of Audiology [Internet]. [cited 2025 Oct 15]. Available from: https://www.audiology.org/practice-guideline/position-statement-and-practice-guidelines-on-ototoxicity-monitoring/

12. Krause E, Hempel JM, Gürkov R. Vertigo caused by a nasopharyngeal carcinoma. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. 2007 Nov;264(11):1381–3. doi:10.1007/s00405-007-0365-2 PubMed PMID: 17588167.

13. Nebbache R, Huguet F, Thariat J, Maquet C, Giraudet F, Ferrand FR. Ototoxicité radio-induite au cours du traitement des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures et de la base du crâne. Bull Cancer (Paris). 2025 Oct;112(10):1172–82. doi:10.1016/j.bulcan.2025.06.007

14. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S50-57. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.096 PubMed PMID: 20171518; PubMed Central PMCID: PMC3319461.

15. Xu M, Zang J, Luo S, Wang J, Li X. Long-term survival outcomes and adverse effects of nasopharyngeal carcinoma patients treated with IMRT in a non-endemic region: a population-based retrospective study. BMJ Open. 2021 Aug 2;11(8):e045417. doi:10.1136/bmjopen-2020-045417 PubMed PMID: 34341036; PubMed Central PMCID: PMC8330594.

16. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2018 Jan;126(1):25–36. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032 PubMed PMID: 29153464.

17. Wang X, Huang N, Yip PL, Wang J, Huang R, Sun Z, et al. The individualized delineation of clinical target volume for primary nasopharyngeal carcinoma based on invasion risk of substructures: A prospective, real-world study with a large population. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2024 May;194:110154. doi:10.1016/j.radonc.2024.110154 PubMed PMID: 38367938.

18. Xiang L, Rong JF, Xin-Chen null, Li XY, Zheng Y, Ren PR, et al. Reducing Target Volumes of Intensity Modulated Radiation Therapy After Induction Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Long-Term Results of a Prospective, Multicenter, Randomized Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2023 Nov 15;117(4):914–24. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.06.001 PubMed PMID: 37356553.

19. Luo DH, Li XY, Guo SS, Guo WP, Liu LT, Mo HY, et al. Paclitaxel liposome, cisplatin and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy followed by de-escalated intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin in stage IVA-IVB childhood nasopharyngeal carcinoma in endemic area: a phase II, single-arm trial. Lancet Reg Health West Pac. 2023 Nov;40:100895. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100895 PubMed PMID: 37691885; PubMed Central PMCID: PMC10491633.

20. He L, Xiao J, Wei Z, He Y, Wang J, Guan H, et al. Toxicity and dosimetric analysis of nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy with IMRT or VMAT: A regional center's experience. Oral Oncol. 2020 Oct;109:104978. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104978 PubMed PMID: 32861986.

21. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. Br J Cancer. 1998 Apr;77(8):1355–62. doi:10.1038/bjc.1998.226 PubMed PMID: 9579846; PubMed Central PMCID: PMC2150148.

22. Dutta A, Venkatesh MD, Kashyap RC. Study of the effects of chemotherapy on auditory function. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India. 2005 Jul;57(3):226–8. doi:10.1007/BF03008019 PubMed PMID: 23120177; PubMed Central PMCID: PMC3451338.

23. Li XY, Luo DH, Guo L, Mo HY, Sun R, Guo SS, et al. Deintensified Chemoradiotherapy for Pretreatment Epstein-Barr Virus DNA-Selected Low-Risk Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1163–73. doi:10.1200/JCO.21.01467 PubMed PMID: 34990291.

24. Tang LQ, Chen DP, Guo L, Mo HY, Huang Y, Guo SS, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-

inferiority, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):461–73. doi:10.1016/S1470-2045(18)30104-9 PubMed PMID: 29501366.

25. Lv T, Wang Y, Ou D, Liu P, Qin S, Liu L, et al. IMRT combined with S-1 concurrent chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective phase II study. Invest New Drugs. 2019 Apr;37(2):352–9. doi:10.1007/s10637-018-00720-0 PubMed PMID: 30617703.

26. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, Dupuis LL, Epelman S, Knight K, et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Feb;4(2):141–50. doi:10.1016/S2352-4642(19)30336-0 PubMed PMID: 31866182; PubMed Central PMCID: PMC7521149.

27. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. Drug Discov Today. 2005 Oct 1;10(19):1313–21. doi:10.1016/S1359-6446(05)03552-X PubMed PMID: 16214676.

28. Duinkerken CW, de Weger VA, Dreschler WA, van der Molen L, Pluim D, Rosing H, et al. Transtympanic Sodium Thiosulfate for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Randomized Clinical Trial. Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol. 2021 Jun 1;42(5):678–85. doi:10.1097/MAO.0000000000003069 PubMed PMID: 33710154.

29. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Fuentes-Broto L. Drug-mediated ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin. J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc. 2011 Apr;62(2):151–7. PubMed PMID: 21673362.

30. Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. The Laryngoscope. 2004 Mar;114(3):538–42. doi:10.1097/00005537-200403000-00028 PubMed PMID: 15091231.

31. Hughes AL, Hussain N, Pafford R, Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 2014 Jan;150(1):115–20. doi:10.1177/0194599813511948 PubMed PMID: 24233060.

32. Correa-Morales JE, Giraldo-Moreno S, Mantilla-Manosalva N, Cuellar-Valencia L, Borja-Montes OF, Bedoya-Muñoz LJ, et al. Prevention and treatment of cisplatin-induced ototoxicity in adults: A systematic review. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. 2024 Jan;49(1):1–15. doi:10.1111/coa.14106 PubMed PMID: 37818931.

33. FDA Approves Sodium Thiosulfate to Reduce the Risk of Ototoxicity Associated with Cisplatin in Pediatric Patients with Localized, Non-metastatic Solid Tumors - ASCO [Internet]. [cited 2026 Apr 12]. Available from: https://www.asco.org/news-initiatives/policy-news-analysis/fda-approves-sodium-thiosulfate-reduce-risk-ototoxicity

34. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. J Pediatr Hematol Oncol. 2004 Oct;26(10):649–55. PubMed PMID: 15454836.

Stratégie thérapeutique loco-régionale cancer du nasopharynx

Khedija Ben Zid, Alia Mousli, Rim Abidi, Chiraz Nasr

Service de radiothérapie, Institut Salah Azaiez, Tunis

Le carcinome du nasopharynx (CNP) est une pathologie dont la prise en charge repose étroitement sur la stadification TNM. Celle-ci est désormais de plus en plus complétée par l'analyse des biomarqueurs d'ADN viral plasmatiques de l'EBV (ADN-EBV), permettant ainsi d'affiner la stratification pronostique des patients.

1. Stades Localisés (Stades IA et IB)

Les stades IA et IB selon la 9ème édition de la classification TNM[1] sont considérés comme des maladies précoces. Ces stades sont associés à un excellent pronostic, avec un objectif de rémission complète avec la moindre toxicité possible.

Le taux de Survie globale (SG) à 5 ans est estimé à 98 % pour le Stade I et à 92 % pour le Stade II. [2]

- Stade IA (T1-T2N0M0) :

Le standard thérapeutique chez les patients ayant une maladie confinée au nasopharynx, sans extension ganglionnaire est la radiothérapie exclusive. Il est recommandé que celle-ci soit réalisée à l'aide d'une technique conformationnelle avec modulation d'intensité, administrée sans association à une chimiothérapie, permet d'obtenir d'excellents taux de contrôle local, avec une SG à 5 ans estimée à 98 %. [3]

- Stade IB (T1-T2N1M0) :

Le traitement peut être affiné en fonction des facteurs pronostiques, en particulier le taux plasmatique d'ADN de l'EBV.

Concernant la chimiothérapie néoadjuvante, son rôle dans les stades II reste limité et non standardisé. Les données disponibles suggèrent qu'elle pourrait être discutée dans des situations particulières présentant un risque tumoral accru notamment en cas de volumétrie tumorale importante ou de facteurs biologiques défavorables dans l'objectif d'améliorer le contrôle à distance. Cependant, les preuves de bénéfice pour les patients strictement classés au stade II restent insuffisantes pour en faire une recommandation de routine. La chimiothérapie

néoadjuvante demeure donc réservée à des contextes sélectionnés, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Dans l' étude de Pei-Jing Li et al incluant 450 patients atteints d'un carcinome nasopharyngé classés T1-T2N1M0, une analyse appariée (1:1 PSM) a montré que l'ajout d'une chimiothérapie d'induction (IC) à la chimioradiothérapie ou à la radiothérapie avec modulation de l'intensité seule réduisait significativement la survie sans progression (75,5 % vs 88,0 %) et la survie sans métastase à distance (86,0 % vs 96,5 %). Aucun avantage n'a été constaté sur la survie globale ni sur le contrôle locorégional. L'analyse multivariée confirme l'association entre IC et pronostic défavorable. Les auteurs concluent que la chimiothérapie d'induction ne doit pas être recommandée pour ces patients [4].

Un essai de Tang et al, de phase III randomisé, de non-infériorité, ayant inclut 341 patients atteints de carcinome indifférencié du nasopharynx de faible risque a été publié en 2022. Le faible risque était défini par des tumeurs classées T1-T2N1M0 , toutes les adénopathies ont une taille 3cm, pas d'atteinte ganglionnaire au niveau IV et Vb, pas de rupture capsulaire ganglionnaire et un taux d'ADN plasmatique de l'EBV avant traitement inférieur à 4 000 copies/Ml. Cet essai a montré que l'omission de la chimiothérapie concomitante ne compromettait pas la survie sans récidive à trois ans chez ce groupe de patients. La radiothérapie par modulation de l'intensité seule étant considérée comme non-inférieure à la chimio radiothérapie concomitante, avec un taux de survie sans échec à 3 ans de 90,5 %, elle peut être discutée comme option thérapeutique chez ce groupe de patients[5].

En revanche, pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire N1, une tumeur T2 volumineuse ou un taux élevé d'ADN plasmatique de l'EBV (≥ 4 000 copies/mL), la chimioradiothérapie concomitante demeure le traitement de référence.

Le schéma de chimiothérapie le plus couramment utilisé repose sur l'administration hebdomadaire de cisplatine. [2]

- **Le cas d'une tumeur T3N0M0**

Pour les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx classé T3N0M0, le traitement standard repose sur une chimioradiothérapie concomitante. La radiothérapie doit être délivrée par une technique conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT ou VMAT), associée à une chimiothérapie concomitante à base de cisplatine. Ce schéma est recommandé en raison

du caractère localement avancé de la tumeur (atteinte osseuse et/ou des sinus paranasaux), qui expose à un risque accru de récidive locorégionale et de dissémination à distance.

La chimiothérapie concomitante est le plus souvent administrée sous forme de cisplatine hebdomadaire ou tri-hebdomadaire pendant la radiothérapie. La chimiothérapie d'induction n'est pas recommandée de manière systématique dans le stade T3N0 et reste réservée aux stades localement avancés avec atteinte ganglionnaire significative ou charge tumorale élevée[6].

2.Stades Localement Avancés

La maladie localement avancée (LA-NPC) représente près de 50% des cas sont diagnostiqués dans les zones endémiques [3].

Ces stades sont représentés pat les stades II et III de la 9ème édition de la classification TNM (AJCC- UICC) [1].

Cette maladie est associée à un risque élevé de métastases à distance qui est la principale cause d'échec [7]. Les taux de survie globale historiques pour ces stades non métastatiques traités par RT seule variaient de 47% à 58,6% à 3 ans, mais sont significativement améliorés par l'adjonction des thérapies combinées [8].

Dans les essais récents, ce groupe est souvent défini comme Stade III à IVA qui correspondent actuellement aux stades II et III selon la 9ème édition de la classification TNM, et représente la majorité des patients dans les études d'intensification.

La stratégie thérapeutique standard pour le LA-NPC est la combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie.

L'essai phare INT-0099 a été le premier essai de phase III à démontrer les avantages de la CCRT et de l'AC chez les patients atteints de NPC localement avancé (LA-NPC) pour améliorer à la fois le contrôle locorégional et à distance de la maladie, entraînant une amélioration de la survie globale (SG) [8].

Cela a établi la CCRT comme pierre angulaire du traitement du LA-NPC.

Ces résultats ont été soutenue par des résultats similaires d'autres essais de chimioradiothérapie menés en Asie, avec des variations dans les schémas de séquences de la chimiothérapie [9] [10]

Entre l'IC et l'AC, la méta-analyse MAC NPC[11] mise à jour en 2023 a indiqué que l'un ou l'autre, en plus de la CCRT, était supérieur à la CCRT seule, avec une préférence pour l'IC à doublet de platine car il est mieux toléré que l'AC à doublet de platine.

Un essai randomisé de phase II à Hong Kong a été le premier à montrer un bénéfice en SG avec la chimiothérapie d'induction à base de docétaxel-cisplatine suivie de CCRT comparée à la CCRT seule[12]

Cette constatation a été confirmée par 3 essais multicentriques phares de phase III majeurs portant sur l'induction par le triplet docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile (TPF) et par le doublet gemcitabine et cisplatine (GP) [7,13 14]. Ces essais ont rapporté une amélioration de 10 % à 14 % de la survie sans maladie (DFS) et de 6 % à 10 % de la SG à 5 ans. Cependant, le doublet GP à une incidence de toxicités de grade 3 à 4 moins élevée que celle qui a été observée avec le TPF.

La place de la chimiothérapie adjuvante est controversée, son rôle serait similaire à celui de la chimiothérapie d'induction, visant à cibler les métastases occultes, cependant, l'AC sous forme de doublet de platine est mal tolérée, avec des taux d'observance ne dépassant pas les 50% [15 16].

Récemment, la capécitabine est apparu comme une option alternative pour l'AC dans le NPC localement avancé (LA-NPC) à haut risque, comme l'ont démontré deux essais randomisés de phase III.

La capécitabine métronomique (650 mg/m2 deux fois par jour pendant 1 an) après une CCRT définitive avec ou sans IC a significativement amélioré la survie sans échec à 3 ans (FFS ; 85,3 % contre 75,7 %) et la survie globale à 3 ans (OS ; 93,3 % contre 88,6 %)[17]. La capécitabine adjuvant à dose complète pendant 6 mois (1 000 mg/m2 deux fois par jour pendant 14 jours tous les 21 jours) après la CCRT a également permis d'obtenir un bénéfice en termes de FFS à 3 ans de 83,3 % contre 72,2 % ; et à 5 ans de 78,5 % contre 65,9 % [18].

Dans les deux études, les taux de conformité supérieurs à 70 % étaient plus élevés que ceux de l'AC historique en doublet de platine.

Malgré l'intensification du traitement pendant la phase d'induction ou en phase adjuvante, environ 20 % des patients présentent encore des récidives de la maladie, soulignant le besoin de combinaisons thérapeutiques plus efficaces [7].

Dans ce contexte, des essais récents ont rapporté des résultats prometteurs concernant l'efficacité de l'ajout d'un anticorps anti-PD-1 au traitement standard. Liu et al. ont montré que l'ajout de sintilimab à la chimiothérapie d'induction (IC) et à la chimiothérapie concomitante (CCRT) améliorait la survie sans événement à 3 ans (EFS ; 86% contre 76%) [19]

Un autre essai randomisé de phase II mené par Liu et al. évaluant le bénéfice du toripalimab administré pendant les phases IC et AC, a démontré une amélioration significative de la survie sans récidive à 2 ans de 92 % contre 74% [20]

En se basant sur ces résultats, un essai de phase III plus large (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT05211232) a été conduit, explorant une approche similaire de type « sandwich » utilisant le tislelizumab, avec pour critères d'évaluation principaux l'EFS et les taux de réponse complète (RC) après IC. Les résultats préliminaires suggèrent que la combinaison de tislelizumab et GP a permis d'obtenir des taux de RC plus élevés que GP seul (30,5 % contre 16,7 %) [21].

Enfin, Ma et al. ont rapporté que l'ajout adjuvant de camrelizumab après IC et CCRT a également entraîné une amélioration des taux de survie sans événement à 3 ans (86,9 % contre 77,4 %). Ces premiers résultats suggèrent l'efficacité de l'anticorps anti–PD-1 lorsqu'il est ajouté à une chimiothérapie d'induction associée à une CCRT [22].

Nouveau concept du traitement des formes LA : Vers un traitement individualisé guidé par l'ADN plasmatique de l'EBV (EBV DNA) :

L'EBV DNA circulant provient de fragments viraux libérés lors de la nécrose ou de l'apoptose tumorale. Il peut être quantifié par PCR ultra-sensible dans le sang. Il reflète en temps réel la charge tumorale, ce qui permet son utilisation dans :

- Le dépistage précoce du NPC, le suivi de la réponse au traitement, et la surveillance post-thérapeutique pour détecter les récidives.
- Après le traitement, 10 à 30 % des patients présentent encore de l'EBV DNA détectable.
- Cette persistance est un fort facteur prédictif de rechute, pouvant précéder les signes cliniques de 3 à 7 mois 23 24.

- <u>L'EBV DNA préthérapeutique comme outil de stratification du risque</u>

De nombreuses études ont démontré la corrélation entre le niveau d'EBV DNA avant traitement et le risque de récidive [25] [26] . Des seuils ont été proposés afin de distinguer les groupes à faible et haut risque :Chen et al. ont suggéré un seuil de > 2 000 copies/mL [26].Tang et al. ont identifié un seuil de ≥ 4 000 copies/mL 27.

Sur cette base, plusieurs essais prospectifs ont évalué la possibilité d'adapter l'intensité du traitement selon le taux initial d'EBV DNA.

Ainsi, chez les patients à faible risque (EBV DNA < 4 000 copies/mL), deux cycles de cisplatine concomitant à la radiothérapie se sont avérés non inférieurs à trois cycles, ouvrant la voie à une désescalade thérapeutique.

En revanche, Liu et al 20 ont recruté des patients présentant un NPC à haut risque défini par des taux plasmatiques d'ADN EBV prétraitement ≥1 500 copies/mL qui ont reçu un traitement néoadjuvant et adjuvant par toripalimab et ont rapporté des résultats prometteurs en survie sans maladie (DFS).

Cependant, l'absence de consensus sur le seuil optimal et le manque de standardisation des tests limitent pour l'instant une utilisation de routine clinique à visée de personnalisation thérapeutique.

- **L'EBV DNA post-thérapeutique comme marqueur de maladie résiduelle**

Chez les patients présentant un EBV DNA détectable après chimioradiothérapie, le pronostic est nettement défavorable [28]

Cette constatation a conduit à plusieurs essais visant à tester l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (AC) pour éradiquer les clones tumoraux résiduels.

Le premier essai randomisé basé sur un biomarqueur, NPC-0502, n'a pas montré de bénéfice significatif sur la survie globale à 5 ans avec 6 cycles de gemcitabine–cisplatine (GP) comparativement à la simple observation [29]

L'essai NRG-HN001 (NCT02135042) évalue actuellement la supériorité du schéma gemcitabine–paclitaxel sur cisplatine–5FU, ainsi que la possibilité d'omettre l'AC chez les patients ayant une clairance complète de l'EBV DNA.

D'autres essais (NCT03544099, NCT02874651) testent des associations à base d'immunothérapies ou de thérapies ciblées.

L'EBV DNA plasmatique constitue aujourd'hui un outil de suivi dynamique et hautement spécifique du carcinome du nasopharynx.

Son utilisation a déjà révolutionné la détection précoce, l'évaluation de la réponse et la surveillance post-traitement.

Les essais cliniques en cours visent à transformer ce biomarqueur en un véritable levier de médecine de précision, permettant une individualisation du traitement selon le profil biologique de chaque patient.

Cependant, la standardisation des méthodes de dosage, la définition de seuils uniformes et l'intégration clinique validée restent des étapes indispensables avant sa généralisation.

Références

(1) Pan, J.-J.; Mai, H.-Q.; Ng, W. T.; Hu, C.-S.; Li, J.-G.; Chen, X.-Z.; Chow, J. C. H.; Wong, E.; Lee, V.; Ma, L.-Y.; Guo, Q.-J.; Liu, Q.; Liu, L.-Z.; Xu, T.-T.; Gong, X.-C.; Qiang, M.-Y.; Au, K.-H.; Liu, T.-C.; Chiang, C. L.; Xiao, Y.-P.; Lin, S.-J.; Chen, Y.-B.; Guo, S.-S.; Wong, C. H. L.; Tang, L.-Q.; Xu, Z.-Y.; Jia, Y.-Z.; Peng, W.-S.; Hu, L.-P.; Lu, T.-Z.; Jiang, F.; Cao, C.-N.; Xu, W.; Ma, J.; Blanchard, P.; Williams, M.; Glastonbury, C. M.; King, A. D.; Patel, S. G.; Seethala, R. R.; Colevas, A. D.; Fan, D.-M.; Chua, M. L. K.; Huang, S. H.; O'Sullivan, B.; Lydiatt, W.; Lee, A. W. M. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. *JAMA Oncol* **2024**, *10* (12), 1627. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.4354.

(2) Rueda Domínguez, A.; Cirauqui, B.; García Castaño, A.; Alvarez Cabellos, R.; Carral Maseda, A.; Castelo Fernández, B.; Iglesias Rey, L.; Rubió-Casadevall, J.; Arrazubi, V.; Mesía, R. SEOM-TTCC Clinical Guideline in Nasopharynx Cancer (2021). *Clin Transl Oncol* **2022**, *24* (4), 670–680. https://doi.org/10.1007/s12094-022-02814-x.

(3) Wong, K. C. W.; Hui, E. P.; Lo, K.-W.; Lam, W. K. J.; Johnson, D.; Li, L.; Tao, Q.; Chan, K. C. A.; To, K.-F.; King, A. D.; Ma, B. B. Y.; Chan, A. T. C. Nasopharyngeal Carcinoma: An Evolving Paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* **2021**, *18* (11), 679–695. https://doi.org/10.1038/s41571-021-00524-x.

(4) Li, P.-J.; Mo, H.-Y.; Luo, D.-H.; Hu, W.-H.; Jin, T. The Efficacy of Induction Chemotherapy in the Treatment of Stage II Nasopharyngeal Carcinoma in Intensity Modulated Radiotherapy Era. *Oral Oncology* **2018**, *85*, 95–100. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.016.

(5) Tang, L.-L.; Guo, R.; Zhang, N.; Deng, B.; Chen, L.; Cheng, Z.-B.; Huang, J.; Hu, W.-H.; Huang, S. H.; Luo, W.-J.; Liang, J.-H.; Zheng, Y.-M.; Zhang, F.; Mao, Y.-P.; Li, W.-F.; Zhou, G.-Q.; Liu, X.; Chen, Y.-P.; Xu, C.; Lin, L.; Liu, Q.; Du, X.-J.; Zhang, Y.; Sun, Y.; Ma, J. Effect of Radiotherapy Alone vs Radiotherapy With Concurrent Chemoradiotherapy on Survival Without Disease Relapse in Patients With Low-Risk Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2022**, *328* (8), 728. https://doi.org/10.1001/jama.2022.13997.

(6) Tang, L.; Chen, Y.; Chen, C.; Chen, M.; Chen, N.; Chen, X.; Du, X.; Fang, W.; Feng, M.; Gao, J.; Han, F.; He, X.; Hu, C.; Hu, D.; Hu, G.; Jiang, H.; Jiang, W.; Jin, F.; Lang, J.; Li, J.; Lin, S.;

Liu, X.; Liu, Q.; Ma, L.; Mai, H.; Qin, J.; Shen, L.; Sun, Y.; Wang, P.; Wang, R.; Wang, R.; Wang, X.; Wang, Y.; Wu, H.; Xia, Y.; Xiao, S.; Yang, K.; Yi, J.; Zhu, X.; Ma, J. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Communications* **2021**, *41* (11), 1195–1227. https://doi.org/10.1002/cac2.12218.

(7) Zhang, Y.; Chen, L.; Hu, G.-Q.; Zhang, N.; Zhu, X.-D.; Yang, K.-Y.; Jin, F.; Shi, M.; Chen, Y.-P.; Hu, W.-H.; Cheng, Z.-B.; Wang, S.-Y.; Tian, Y.; Wang, X.-C.; Sun, Y.; Li, J.-G.; Li, W.-F.; Li, Y.-H.; Tang, L.-L.; Mao, Y.-P.; Zhou, G.-Q.; Sun, R.; Liu, X.; Guo, R.; Long, G.-X.; Liang, S.-Q.; Li, L.; Huang, J.; Long, J.-H.; Zang, J.; Liu, Q.-D.; Zou, L.; Su, Q.-F.; Zheng, B.-M.; Xiao, Y.; Guo, Y.; Han, F.; Mo, H.-Y.; Lv, J.-W.; Du, X.-J.; Xu, C.; Liu, N.; Li, Y.-Q.; Chua, M. L. K.; Xie, F.-Y.; Sun, Y.; Ma, J. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* **2019**, *381* (12), 1124–1135. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905287.

(8) Al-Sarraf, M.; LeBlanc, M.; Giri, P. G.; Fu, K. K.; Cooper, J.; Vuong, T.; Forastiere, A. A.; Adams, G.; Sakr, W. A.; Schuller, D. E.; Ensley, J. F. Chemoradiotherapy versus Radiotherapy in Patients with Advanced Nasopharyngeal Cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. *JCO* **1998**, *16* (4), 1310–1317. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1310.

(9) Wee, J.; Tan, E. H.; Tai, B. C.; Wong, H. B.; Leong, S. S.; Tan, T.; Chua, E. T.; Yang, E.; Lee, K. M.; Fong, K. W.; Tan, H. S. K.; Lee, K. S.; Loong, S.; Sethi, V.; Chua, E. J.; Machin, D. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy in Patients With American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Stage III and IV Nasopharyngeal Cancer of the Endemic Variety. *JCO* **2005**, *23* (27), 6730–6738. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.16.790.

(10) Lee, A. W. M.; Tung, S. Y.; Ng, W. T.; Lee, V.; Ngan, R. K. C.; Choi, H. C. W.; Chan, L. L. K.; Siu, L. L.; Ng, A. W. Y.; Leung, T. W.; Yiu, H. H. Y.; O'Sullivan, B.; Chappell, R. A Multicenter, Phase 3, Randomized Trial of Concurrent Chemoradiotherapy plus Adjuvant Chemotherapy versus Radiotherapy Alone in Patients with Regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: 10-year Outcomes for Efficacy and Toxicity. *Cancer* **2017**, *123* (21), 4147–4157. https://doi.org/10.1002/cncr.30850.

(11) Petit, C.; Lee, A.; Ma, J.; Lacas, B.; Ng, W. T.; Chan, A. T. C.; Hong, R.-L.; Chen, M.-Y.; Chen, L.; Li, W.-F.; Huang, P.-Y.; Tan, T.; Ngan, R. K. C.; Zhu, G.; Mai, H.-Q.; Hui, E. P.; Fountzilas, G.; Zhang, L.; Carmel, A.; Kwong, D. L. W.; Moon, J.; Bourhis, J.; Auperin, A.; Pignon, J.-P.; Blanchard, P.; Aupérin, A.; Blanchard, P.; Benhamou, E.; Bourhis, J.; Carmel, A.; Chakrabandhu, S.; Chan, A. T.; Chen, L.; Chen, M.-Y.; Chen, Q.-Y.; Chen, Y.; Chappell, R. J.; Choi, H.; Chua, D. T.; Chua, M. L. K.; Fountzilas, G.; Higgins, J.; Hong, M. H.; Hong, R.-L.; Huang, P.-Y.; Hui, E. P.; Hsiao, C.-F.; Kam, M.; Koliou, G. A.; Kwong, D. L. W.; Lacas, B.; Lai, S.-C.; Lam, K. O.; LeBlanc, M. L.; Lee, A. W.; Lee, H. F. V.; Li, W. F.; Lim, Y.; Ma, B.; Ma, J.; Mai, H.-Q.; Mo, F.; Moon, J.; Ng, W. T.; Ngan, R.; Ollivier, C.; O'Sullivan, B.; Petit, C.; Pignon, J.-P.; Poh, S. X.; Rücker, G.; Sham, J.; Soong, Y. L.; Sun, Y.; Tan, T.; Tang, L.-Q.; Tung, Y.; Wee, J.; Wu, X.; Xu, T.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Zhu, G. Role of Chemotherapy in Patients with Nasopharynx Carcinoma Treated with Radiotherapy (MAC-NPC): An Updated Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *The Lancet Oncology* **2023**, *24* (6), 611–623. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00163-8.

(12) Hui, E. P.; Ma, B. B.; Leung, S. F.; King, A. D.; Mo, F.; Kam, M. K.; Yu, B. K.; Chiu, S. K.; Kwan, W. H.; Ho, R.; Chan, I.; Ahuja, A. T.; Zee, B. C.; Chan, A. T. Randomized Phase II Trial of Concurrent Cisplatin-Radiotherapy With or Without Neoadjuvant Docetaxel and Cisplatin in

Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *JCO* **2009**, *27* (2), 242–249. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1545.

(13) Frikha, M.; Auperin, A.; Tao, Y.; Elloumi, F.; Toumi, N.; Blanchard, P.; Lang, P.; Sun, S.; Racadot, S.; Thariat, J.; Alfonsi, M.; Tuchais, C.; Cornely, A.; Moussa, A.; Guigay, J.; Daoud, J.; Bourhis, J. A Randomized Trial of Induction Docetaxel–Cisplatin–5FU Followed by Concomitant Cisplatin-RT versus Concomitant Cisplatin-RT in Nasopharyngeal Carcinoma (GORTEC 2006-02). *Annals of Oncology* **2018**, *29* (3), 731–736. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx770.

(14) Sun, Y.; Li, W.-F.; Chen, N.-Y.; Zhang, N.; Hu, G.-Q.; Xie, F.-Y.; Sun, Y.; Chen, X.-Z.; Li, J.-G.; Zhu, X.-D.; Hu, C.-S.; Xu, X.-Y.; Chen, Y.-Y.; Hu, W.-H.; Guo, L.; Mo, H.-Y.; Chen, L.; Mao, Y.-P.; Sun, R.; Ai, P.; Liang, S.-B.; Long, G.-X.; Zheng, B.-M.; Feng, X.-L.; Gong, X.-C.; Li, L.; Shen, C.-Y.; Xu, J.-Y.; Guo, Y.; Chen, Y.-M.; Zhang, F.; Lin, L.; Tang, L.-L.; Liu, M.-Z.; Ma, J. Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy versus Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase 3, Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology* **2016**, *17* (11), 1509–1520. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30410-7.

(15) Chen, L.; Hu, C.-S.; Chen, X.-Z.; Hu, G.-Q.; Cheng, Z.-B.; Sun, Y.; Li, W.-X.; Chen, Y.-Y.; Xie, F.-Y.; Liang, S.-B.; Chen, Y.; Xu, T.-T.; Li, B.; Long, G.-X.; Wang, S.-Y.; Zheng, B.-M.; Guo, Y.; Sun, Y.; Mao, Y.-P.; Tang, L.-L.; Chen, Y.-M.; Liu, M.-Z.; Ma, J. Concurrent Chemoradiotherapy plus Adjuvant Chemotherapy versus Concurrent Chemoradiotherapy Alone in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase 3 Multicentre Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology* **2012**, *13* (2), 163–171. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70320-5.

(16) Chen, L.; Hu, C.-S.; Chen, X.-Z.; Hu, G.-Q.; Cheng, Z.-B.; Sun, Y.; Li, W.-X.; Chen, Y.-Y.; Xie, F.-Y.; Liang, S.-B.; Chen, Y.; Xu, T.-T.; Li, B.; Long, G.-X.; Wang, S.-Y.; Zheng, B.-M.; Guo, Y.; Sun, Y.; Mao, Y.-P.; Tang, L.-L.; Chen, Y.-M.; Liu, M.-Z.; Ma, J. Adjuvant Chemotherapy in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Long-Term Results of a Phase 3 Multicentre Randomised Controlled Trial. *European Journal of Cancer* **2017**, *75*, 150–158. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.002.

(17) Chen, Y.-P.; Liu, X.; Zhou, Q.; Yang, K.-Y.; Jin, F.; Zhu, X.-D.; Shi, M.; Hu, G.-Q.; Hu, W.-H.; Sun, Y.; Wu, H.-F.; Wu, H.; Lin, Q.; Wang, H.; Tian, Y.; Zhang, N.; Wang, X.-C.; Shen, L.-F.; Liu, Z.-Z.; Huang, J.; Luo, X.-L.; Li, L.; Zang, J.; Mei, Q.; Zheng, B.-M.; Yue, D.; Xu, J.; Wu, S.-G.; Shi, Y.-X.; Mao, Y.-P.; Chen, L.; Li, W.-F.; Zhou, G.-Q.; Sun, R.; Guo, R.; Zhang, Y.; Xu, C.; Lv, J.-W.; Guo, Y.; Feng, H.-X.; Tang, L.-L.; Xie, F.-Y.; Sun, Y.; Ma, J. Metronomic Capecitabine as Adjuvant Therapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet* **2021**, *398* (10297), 303–313. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01123-5.

(18) Miao, J.; Wang, L.; Tan, S. H.; Li, J.; Yi, J.; Ong, E. H. W.; Tan, L. L. Y.; Zhang, Y.; Gong, X.; Chen, Q.; Xiang, Y.; Chen, M.; Guo, Y.; Lv, X.; Xia, W.; Tang, L.; Deng, X.; Guo, X.; Han, F.; Mai, H.; Chua, M. L. K.; Zhao, C. Adjuvant Capecitabine Following Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **2022**, *8* (12), 1776. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4656.

(19) Liu, X.; Zhang, Y.; Yang, K.-Y.; Zhang, N.; Jin, F.; Zou, G.-R.; Zhu, X.-D.; Xie, F.-Y.; Liang, X.-Y.; Li, W.-F.; He, Z.-Y.; Chen, N.-Y.; Hu, W.-H.; Wu, H.-J.; Shi, M.; Zhou, G.-Q.; Mao, Y.-P.; Guo, R.; Sun, R.; Huang, J.; Liang, S.-Q.; Wu, W.-L.; Su, Z.; Li, L.; Ai, P.; He, Y.-X.; Zang, J.; Chen,

L.; Lin, L.; Huang, S. H.; Xu, C.; Lv, J.-W.; Li, Y.-Q.; Hong, S.-B.; Jie, Y.-S.; Li, H.; Huang, S.-W.; Liang, Y.-L.; Wang, Y.-Q.; Peng, Y.-L.; Zhu, J.-H.; Zang, S.-B.; Liu, S.-R.; Lin, Q.-G.; Li, H.-J.; Tian, L.; Liu, L.-Z.; Zhao, H.-Y.; Lin, A.-H.; Li, J.-B.; Liu, N.; Tang, L.-L.; Chen, Y.-P.; Sun, Y.; Ma, J. Induction-Concurrent Chemoradiotherapy with or without Sintilimab in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma in China (CONTINUUM): A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet* **2024**, *403* (10445), 2720–2731. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00594-4.

(20) Liu, S.-L.; Li, X.-Y.; Yang, J.-H.; Wen, D.-X.; Guo, S.-S.; Liu, L.-T.; Li, Y.-F.; Luo, M.-J.; Xie, S.-Y.; Liang, Y.-J.; Sun, X.-S.; Yang, Z.-C.; Lv, X.-F.; Luo, D.-H.; Li, J.-B.; Liu, Q.; Wang, P.; Guo, L.; Mo, H.-Y.; Sun, R.; Yang, Q.; Lan, K.-Q.; Jia, G.-D.; Li, R.; Zhao, C.; Xu, R.-H.; Chen, Q.-Y.; Tang, L.-Q.; Mai, H.-Q. Neoadjuvant and Adjuvant Toripalimab for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomised, Single-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology* **2024**, *25* (12), 1563–1575. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00504-7.

(21) Chua, M. L.; Sun, Y.; Supiot, S. Advances in Nasopharyngeal Carcinoma — *"West Meets East." The British Journal of Radiology* **2019**, *92* (1102), 20199004. https://doi.org/10.1259/bjr.20199004.

(22) Ma, J.; Sun, Y.; Liang, Y.-L.; Liu, X.; Shen, L.; Hu, W.; Hu, G.; Xie, F.; Huang, Y.; Zou, G.; Zhang, N.; Chen, C.; Chen, X.; Zhu, X.; Yuan, Y.; Yang, K.; Jin, F.; Hong, S.-B.; Zhao, H.; Li, J.-B. Adjuvant PD-1 Blockade with Camrelizumab in High-Risk Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma (DIPPER): A Multicenter, Open-Label, Phase 3, Randomized Controlled Trial. *JCO* **2024**, *42* (17_suppl), LBA6000–LBA6000. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA6000.

(23) Gihbid, A.; Benzeid, R.; Faouzi, A.; El Alami, I.; Tawfiq, N.; Benchakroun, N.; Bendahhou, K.; Benider, A.; Guensi, A.; Khaali, W.; Chaoui, I.; El Mzibri, M.; Cadi, R.; Khyatti, M. The Dynamic Change in Plasma Epstein–Barr Virus DNA Load over a Long-Term Follow-Up Period Predicts Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *Viruses* **2022**, *15* (1), 66. https://doi.org/10.3390/v15010066.

(24) Chan, A. T. C.; Ma, B. B. Y.; Lo, Y. M. D.; Leung, S. F.; Kwan, W. H.; Hui, E. P.; Mok, T. S. K.; Kam, M.; Chan, L. S.; Chiu, S. K. W.; Yu, K. H.; Cheung, K. Y.; Lai, K.; Lai, M.; Mo, F.; Yeo, W.; King, A.; Johnson, P. J.; Teo, P. M. L.; Zee, B. Phase II Study of Neoadjuvant Carboplatin and Paclitaxel Followed by Radiotherapy and Concurrent Cisplatin in Patients With Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Therapeutic Monitoring With Plasma Epstein-Barr Virus DNA. *JCO* **2004**, *22* (15), 3053–3060. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.178.

(25) Li, W.-Z.; Wu, H.-J.; Lv, S.-H.; Hu, X.-F.; Liang, H.; Liu, G.-Y.; Lu, N.; Bei, W.-X.; Lv, X.; Guo, X.; Xia, W.-X.; Xiang, Y.-Q. Assessment of Survival Model Performance Following Inclusion of Epstein-Barr Virus DNA Status in Conventional TNM Staging Groups in Epstein-Barr Virus–Related Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Netw Open* **2021**, *4* (9), e2124721. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.24721.

(26) Chen, F.-P.; Lin, L.; Liang, J.-H.; Tan, S. H.; Ong, E. H. W.; Luo, Y.-S.; Huang, L.; Sim, A. Y. L.; Wang, H.-T.; Gao, T.-S.; Deng, B.; Zhou, G.-Q.; Kou, J.; Chua, M. L. K.; Sun, Y. Development of a Risk Classification System Combining TN-Categories and Circulating EBV DNA for Non-Metastatic NPC in 10,149 Endemic Cases. *Ther Adv Med Oncol* **2021**, *13*, 17588359211052417. https://doi.org/10.1177/17588359211052417.

(27) Liu, L.-T.; Tang, L.-Q.; Chen, Q.-Y.; Zhang, L.; Guo, S.-S.; Guo, L.; Mo, H.-Y.; Zhao, C.; Guo, X.; Cao, K.-J.; Qian, C.-N.; Zeng, M.-S.; Bei, J.-X.; Hong, M.-H.; Shao, J.-Y.; Sun, Y.; Ma, J.; Mai, H.-Q. The Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Viral DNA and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced-Stage Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **2015**, *93* (4), 862–869. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.003.

(28) Lin, J.-C.; Wang, W.-Y.; Liang, W.-M.; Chou, H.-Y.; Jan, J.-S.; Jiang, R.-S.; Wang, J.-Y.; Twu, C.-W.; Liang, K.-L.; Chao, J.; Shen, W.-C. Long-Term Prognostic Effects of Plasma Epstein-Barr Virus DNA by Minor Groove Binder-Probe Real-Time Quantitative PCR on Nasopharyngeal Carcinoma Patients Receiving Concurrent Chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* **2007**, *68* (5), 1342–1348. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.02.012.

(29) Chan, A. T. C.; Hui, E. P.; Ngan, R. K. C.; Tung, S. Y.; Cheng, A. C. K.; Ng, W. T.; Lee, V. H. F.; Ma, B. B. Y.; Cheng, H. C.; Wong, F. C. S.; Loong, H. H. F.; Tong, M.; Poon, D. M. C.; Ahuja, A. T.; King, A. D.; Wang, K.; Mo, F.; Zee, B. C. Y.; Chan, K. C. A.; Lo, Y. M. D. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *JCO* **2018**, *36* (31), 3091–3100. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7847.

(30) Han, J.; Zeng, N.; Tian, K.; Liu, Z.; She, L.; Wang, Z.; He, J.; Chen, N. First-Line Immunotherapy Combinations for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An Updated Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Head & Neck* **2023**, *45* (9), 2246–2258. https://doi.org/10.1002/hed.27452.

(31) Li, L.; Chen, L.; Fan, M.; Tian, Y.; Ai, H.; Yan, L.; Li, F.; Lan, M.; Lai, X.; Huang, Y.; Xu, P.; Feng, M.; Lang, J. A Prospective, Single-Arm Trial of PD-1 Inhibitors plus Chemoradiotherapy for Solitary Metachronous Metastasis Nasopharyngeal Carcinoma. *Oral Oncology* **2024**, *150*, 106695. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106695.

(32) You, R.; Liu, Y.-P.; Huang, P.-Y.; Zou, X.; Sun, R.; He, Y.-X.; Wu, Y.-S.; Shen, G.-P.; Zhang, H.-D.; Duan, C.-Y.; Tan, S. H.; Cao, J.-Y.; Li, J.-B.; Xie, Y.-L.; Zhang, Y.-N.; Wang, Z.-Q.; Yang, Q.; Lin, M.; Jiang, R.; Zhang, M.-X.; Hua, Y.-J.; Tang, L.-Q.; Zhuang, A.-H.; Chen, Q.-Y.; Guo, L.; Mo, H.-Y.; Chen, Y.; Mai, H.-Q.; Ling, L.; Liu, Q.; Chua, M. L. K.; Chen, M.-Y. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* **2020**, *6* (9), 1345–1352. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1808.

(33) Liu, Z.-Q.; Zhao, Y.-N.; Wu, Y.-S.; Zhang, B.-Y.; Chen, E.-N.; Peng, Q.-H.; Xiao, S.-M.; OuYang, D.; Xie, F.-Y.; OuYang, P.-Y. Immunochemotherapy Alone or Immunochemotherapy plus Subsequent Locoregional Radiotherapy in de Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Oral Oncology* **2023**, *147*, 106583. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106583.

Les indications et les algorithmes de prise en charge des carcinomes nasopharyngés non métastatiques

Sonia Zaied, Wiem Khechine, Alaeddine Hamad
Service carcinologie médicale CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

1. Stades précoces (I – II)

❖ **Traitement standard :**

- **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI / IMRT)** à dose curative : [1,2,4]
  - Cible tumorale : 66–70 Gy en 33–35 fractions [1,4,9].
  - Aires ganglionnaires à risque : 50–60 Gy selon le volume [1,2].
- **Chimiothérapie concomitante:**
  - Optionnelle pour le stade II (particulièrement en cas de N1 volumineux ou T2N0-1) [1,2,8].
  - Schéma standard : **Cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines** ou **cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²** durant la radiothérapie[1,2].
  - **La Carboplatine** peut être utilisée chez les patients ayant une contre-indication au Cisplatine [2].

1.1. Stades localement avancés (III – IVA)

❖ **Traitement de référence : radio chimiothérapie concomitante** : [1,2,8,]
- Radiothérapie IMRT : 70 Gy / 35 fractions [1,2,4].
- Cisplatine 100 mg/m² J1 toutes les 3 semaines × 3 cycles, ou cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²[1,2].

❖ **Option : Chimiothérapie d'induction (néoadjuvante)** avant la radio chimiothérapie: [5,6,9]
- Indiquée pour les stades volumineux T3–T4 et/ou N2–N3[5,6,9].
- Objectif : réduire la charge tumorale et améliorer le contrôle à distance [5].
- Schémas validés :
  - **TPF** : Docétaxel 75 mg/m² J1 + Cisplatine 75 mg/m² J1 + 5-FU 750 mg/m² J1–5 (toutes les 3 semaines × 3 cycles) [5,9].
  - **GP** : Gemcitabine 1000 mg/m² J1–8 + Cisplatine 80 mg/m² J1 (toutes les 3 semaines × 3 cycles) [6].

❖ **Chimiothérapie adjuvante** :
- Une chimiothérapie par **Capécitabine métronomique (650 mg/m² 2 fois/jour)** pendant un an [2,7,10].
- Indiquée pour les patients à haut risque :

- stade III et IVA (à l'exception des tumeurs T3-T4 N0 et T3N1) et en réponse complète après le traitement locorégional [2,7,10].

Formes sans envahissement ganglionnaire : N0

T1 N0 M0	T2 N0 M0	T3 N0 M0	T4 N0 M0
▪ **Standards:** **Radiothérapie exclusive**	▪ **Standard :** **Radiothérapie exclusive par IMRT** ▪ **Option :** **chimio- radiothérapie concomitante si bulky tumoral ou IMRT non disponible**	▪ **Standards:** **Chimio-radiothérapie concomitante** **Option : Chimiothérapie première suivie de**	**Chimio-radiothérapie concomitante** **Ou** **Chimiothérapie première suivie de Chimio-radiothérapie concomitante**

Formes avec envahissement ganglionnaire: N1-N2-N3

T1 N1 M0	T2 N1 M0	T3-T4N1M0	T1-T4N2-N3M0
▪ **Standards:** **Chimio-radiothérapie concomitante** **Option : Chimiothérapie première suivie de Chimio-radiothérapie concomitante si bulky tumoral**	▪ **Standards:** **Chimio-radiothérapie concomitante** **Option : Chimiothérapie première suivie de Chimio-radiothérapie concomitante si bulky tumoral**	▪ **Standards:** **Chimiothérapie première suivie de Chimio-radiothérapie concomitante** **Option :Chimio-radiothérapie concomitante**	**Chimiothérapie première suivie de Chimio-radiothérapie concomitante**

Chimiothérapie adjuvante après chimio-radiothérapie

stade III et IVA (à l'exception des tumeurs T3-T4 N0 et T3N1) *et* ***en réponse complète*** *après le traitement locorégional*	Capécitabine en adjuvant

Références :

1.Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(4):452–465.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. Version 1.2026. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2026. Available from: https://www.nccn.org
3.Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2016;387(10022):1012–1024.
4.Lee AWM, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H, et al. International guideline for the radiotherapy treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2019;132:25–36.
5.Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509–1520.
6.Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1124–1135.
7.Chen YP, Liu X, Zhou Q, Yang KY, Jin F, Zhu XD, et al. Metronomic adjuvant capecitabine for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10297):303–313.
8.Blanchard P, Lee AWM, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645–655.
9. Frikha M, Toumi N, Ben Kridis W, Mnejja W, Bouzguenda R, Khanfir A, et al. TPF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a Tunisian series. *Cancer Radiother.* 2018;22(3):216–221.
10. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP; ESMO Guidelines Committee. ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):247-250.

Place de la curiethérapie dans les cancers du nasopharynx

Nouri Omar, Nejla Fourati, Wicem Siala, Jamel Daoud

Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Introduction :

Les cancers du nasopharynx (CNPs) sont particulièrement fréquents en Asie et dans le bassin méditerranéen. Selon le Centre international de recherche sur le cancer, environ 120 416 nouveaux cas ont été signalés dans le monde en 2022 (1). La Tunisie est une zone à risque intermédiaire avec des taux d'incidence de 3,4 et 1,6/100 000 personnes-années respectivement chez les hommes et les femmes et il constitue le deuxième cancer de la tête et du cou (2). La radiothérapie externe constitue la pierre angulaire du traitement des CNPs. Dans les formes localement avancées, la chimiothérapie concomitante (CC) permet de réduire les rechutes et d'améliorer la survie globale (SG) (3). La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) améliore d'avantage le contrôle loco-régional de ces tumeurs et réduit les toxicités (4,5). L'ajout d'une chimiothérapie d'induction (ICT) est actuellement recommandé comme le standard thérapeutique dans les stades III-IV avec un niveau de preuve élevé (6,7).

Malgré toutes ces avancées thérapeutiques, le taux de rechutes locales avoisine les 10-20% en moyenne, et le taux de survie sans récidive locale à 5 ans chute de 88-100% pour les T1 à 55-86% pour les T4 (8).

Dans le but de permettre un meilleur contrôle local, la curiethérapie a été explorée dans plusieurs études pour escalader la dose à la tumeur primitive. Elle a aussi été utilisée pour la réirradiation des rechutes locales des CNPs.

Cette revue de la littérature offre un aperçu complet sur la place et les modalités de la curiethérapie dans le traitement primaire et des rechutes locales des CNPs.

1. La curiethérapie des CNPs dans le monde :

La curiethérapie est une technique de radiothérapie localisée qui consiste à placer des sources radioactives directement au contact ou à l'intérieur d'une tumeur, ce qui permet de délivrer une forte dose de radiation ciblée sur le cancer tout en épargnant les tissus sains voisins. Cette technique a prouvé ses bénéfices dans plusieurs types de cancers, notamment dans les cancers gynécologiques (9–12). Cependant, le nasopharynx est une cavité profonde, difficilement

accessible, ce qui rend l'introduction de cathéters et leur fixation dans le cavum un acte délicat, peu maîtrisé et pratiqué dans le monde. Ceci est manifeste à travers le faible nombre de patients bénéficiant de cette technique, limité à quelques centaines de patients dans le cadre de boost aux tumeurs primitives (13). De même, malgré son efficacité et sa recommandation par les experts pour les rechutes locales de petit volume, seulement 4% environ des patients traités pour une rechute locale en bénéficient (14,15). La curiethérapie des CNPs reste surtout utilisée dans des centres experts asiatiques et principalement Chinois, et elle est peu pratiquée dans les autres régions, notamment en Afrique du Nord.

2.Traitement des tumeurs primitives :

En raison de leur proximité avec le cerveau, le tronc cérébral, et d'autres organes à risque critiques, certaines tumeurs du nasopharynx ne peuvent recevoir la dose curative complète de 70 Gy en étalement et fractionnement classique, en raison du risque élevé de radionécrose et de toxicités. La curiethérapie présente l'avantage de pouvoir administrer des doses élevées de rayonnement à proximité des structures critiques tout en minimisant les risques pour ces structures grâce à la forte décroissance de la dose à distance de l'applicateur.

Peu d'études ont étudié l'impact de l'ajout d'un boost par curiethérapie à la radiothérapie externe dans les CNPs. Dans une étude rétrospective publiée en 2008, Leung et al ont comparé 145 patients ayant des CNPs classés T1-2N0-3M0 traités par radiothérapie 2D à une dose de 66 Gy en 33 fractions, à 145 patients ayant reçu la même radiothérapie externe suivi d'un boost par curiethérapie à une dose de 10-12 Gy en 2 fractions hebdomadaire. Cette escalade de dose a permis une amélioration significative à 5 ans du contrôle local (95,8% vs 88,3%; p=0,02) et de la SG (91,1% vs 79,6%; p=0,0062), sans majorer les toxicités (16).

Ren et al ont comparé rétrospectivement parmi des CNPs classés T2b, 101 patients traités par une radiothérapie externe à une dose de 68 Gy, à 40 patients traités par une radiothérapie externe 60 Gy suivie d'une curiethérapie interstitielle 3D à haut débit de dose (HDR) à une dose de 16 Gy en 5 fractions. La survie sans rechute locale était respectivement de 80,2% versus 97,5% et l'amélioration du contrôle local grâce à la curiethérapie était significative (p=0,012) (17).

Dans une autre série rétrospective publiée en 2017, Chao et al ont comparé les résultats thérapeutiques de 232 patients avec des T1-3N0-3M0, traités par IMRT à une dose de 70 Gy en étalement et fractionnement classiques, plus ou moins chimiothérapie. La moitié des

patients ont reçu un boost par curiethérapie de 6 Gy en 2 fractions, une semaine après l'IMRT. Dans toute la cohorte, l'ajout de la curiethérapie n'a pas significativement influencé le contrôle local (p=0,228), cependant l'étude en sous-groupe a montré un bénéfice en survie sans rechute locale chez les patients ayant un T1 (98,1% vs 85,9%; p=0,02) (18).

Un seul essai randomisé de phase III mené par l'Association Internationale d'Energie Atomique a étudié l'impact du boost par curiethérapie dans 274 CNPs de stade III-IV non métastatiques. Les patients ont été randomisés entre ICT suivie d'une radiothérapie 70 Gy avec cisplatine concomitant versus le même schéma plus une curiethérapie à bas débit de dose (BDD) 11 Gy ou HDR (3 fractions de 3 Gy). Les résultats publiés en 2014 après un suivi médian de 29 mois ont conclu à un contrôle loco-régional et à une SG statistiquement équivalents (19).

Tableau 1 : Résumé des principales études sur le boost par curiethérapie:

Auteurs et période	Patients	Traitement	Contrôle local à 5 ans	Survie globale à 5 ans	Toxicités
Leung et al (16) 1999-2003	287 T1-2	RT2D: 66 Gy ± curie: 10-12 Gy	Curie: 95,8% Pas de curie: 88,3% *p*=0,020	curie: 89,2% Pas de curie: 74,8% *p*=0,0021	Paralysie nerveuse : curie: 4,3% Pas de curie: 8,5% Nécrose temporale : curie: 0% Pas de curie: 2.5%
Ren et al (17) 2004-2008	141 T2b	101 patients: RT 68 Gy 40 patients: RT 60 Gy + curie 16 Gy	curie: 97,5% Pas de curie: 80,2% *p* = 0,012	curie: 97,5% Pas de curie: 91,1% *p* = 0,231	Hyposialie : curie: 20% Pas de curie: 27,7%
Chao et al (18) 2002-2013	232 T1-3	IMRT: 68-72Gy ± curie 6 Gy en 2 fractions	Curie : 91,5% Pas de curie : 81,5% p = 0,228 T1 : curie: 98,1% Pas de curie: 85,9% *p* = 0,02	Non étudiée	Différence non significative en toxicités. Pas d'ostéoradio-nécrose rapportée.
Rosenblatt et al (19) 2004-2008	274 Stade III et IVA	ICT + RT 70 Gy + CC +/- curie BDD 11 Gy ou HDR 3*3 Gy	A 3 ans : curie: 54,4% Pas de curie: 60,5% *p* = 0,647 T1/T2 : curie 57,9% Pas de curie : 51,8% p = 0,343	A 3 ans : curie: 63,3% Pas de curie: 62,9% *p* = 0,742	Toxicités grade 3–4: Curie : 21,6% Pas de curie : 24,4% p = 0,687. Différence non significative en toxicités grade 1-2.

RT: radiothérapie; curie: curiethérapie; IMRT: radiothérapie avec modulation d'intensité; ICT: chimiothérapie d'induction; CC: chimiothérapie concomitante; BDD: bas débit de dose; HDR: haut débit de dose.

Une revue de la littérature avec méta-analyse, publiée en 2019, a inclus 9 études et 2145 patients et a étudié l'impact de l'escalade de dose dans le traitement primaire des CNPs. Le boost était délivré dans 90% des cas par curiethérapie. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en contrôle local ou en SG, mais l'étude en sous-groupe a montré un bénéfice en contrôle local à 5 ans chez les patients ayant un T1-2 (RR=1,06 ; 95% CI: 1,03– 1,09 ; p=0,0003) ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie concomitante (RR =1,05; 95% CI : 1,02–1,09, p=0,005) (20).

Milazzotto et al ont conduit et publié en 2023 une revue systématique de 8 études, dont les études précitées, sur le sujet. Un total de 1320 patients était inclus et le contrôle local médian à 5 ans était de 98,5% (95,8-100%) dans le groupe ayant reçu un boost par curiethérapie, versus 86% (80,2-91%) dans le groupe n'ayant pas reçu de curiethérapie. De même, la SG médiane à 5 ans était respectivement de 93,3% (89,2-97,5%) et 82,9% (74,8-91,1%). Enfin, aucune étude n'a rapporté plus de toxicités causées par le boost par curiethérapie. Les auteurs concluent finalement que la curiethérapie complète l'action de la radiothérapie externe dans le traitement des CNPs primitifs T1-2, permettant d'améliorer le contrôle local et la SG à long terme tout en réduisant potentiellement les effets secondaires (13).

Ainsi, le boost par curiethérapie dans les tumeurs primitives des CNPs est une option thérapeutique ayant prouvé son bénéfice en contrôle local et en SG surtout pour les T1-2 et pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie concomitante, sans majoration des toxicités. Cependant, la confirmation de ces résultats par des essais prospectifs randomisés dans l'ère de l'IMRT semble nécessaire.

3.Traitement des rechutes locales des CNPs :

Le traitement des rechutes locales des CNPs représente un véritable défi thérapeutique. Traditionnellement, la réirradiation avec radiothérapie externe 2D ou 3D étaient les seules options disponibles dans les années 90 et 2000. Ces techniques étaient associées à un taux de complications post radiques très élevé, pouvant même être fatales (21,22). Plus récemment, l'avènement de l'IMRT a permis de réduire considérablement le taux des complications de la première irradiation et aussi de la réirradiation des rechutes locales (14). D'autres moyens thérapeutiques comme la curiethérapie, la radiochirurgie et la chirurgie sont possibles dans le traitement des rechutes locales, mais restent moins fréquemment utilisées et leurs indications restent limitées aux petites rechutes superficielles rT1-2 (15). Ces modalités de traitement

modernes offrent la possibilité d'améliorer les taux de guérison tout en diminuant la morbidité liée à la réirradiation.

Dans une revue systématique de la littérature sur le traitement des rechutes loco-régionale des CNPs avec analyse poolée, publiée en 2021, Newton et al ont inclus 66 études et 5286 patients. Parmi eux, 39% ont eu une IMRT, 31% une radiothérapie conformationnelle, 22% une chirurgie, 4% une radiochirurgie stéréotaxique et seulement 4% ont eu une curiethérapie. La SG médiane à 5 ans était de 38% avec la radiothérapie conformationnelle, statistiquement inférieure aux autres modalités thérapeutiques où elle variait entre 60 et 71%. La curiethérapie a permis un taux de complications de grade 3 de 15%, le plus bas parmi les différentes modalités de réirradiation (30% avec l'IMRT et 18% avec la radiochirurgie). Aucun décès toxique n'était rapporté avec la curiethérapie contre 23% de décès toxiques avec l'IMRT (15).

Toutes les séries explorant la place de la curiethérapie dans les rechutes des CNPs sont rétrospectives et peu fournies en patients. Yan et al ont comparé 39 patients traités par curiethérapie BDD avec l'Iode 125 (dose prescrite moyenne: 120 Gy) à 42 patients réirradié par IMRT à une dose de 60-70 Gy en étalement et fractionnement classique. Après un suivi médian de 30 mois, la survie sans rechute locale médiane était respectivement de 21 mois versus 17 mois ($p=0,015$) et il n'y avait pas de différence significative en SG. Le taux de complications grade 3 était de 25,6% avec la curiethérapie contre 66,7% dans le groupe IMRT ($p<0,05$). Six patients (14,3%) dans ce dernier groupe ont même souffert de complications fatales (quatre ruptures carotidiennes (9,5%) et deux encéphalopathies post radiques (4,7%)). La qualité de vie était en plus meilleure dans le groupe traité par curiethérapie ($p<0,05$) (23).

Kwong et al ont réirradié 53 patients en première rechute locale et 8 patients en 2ème rechute locale à l'aide de curiethérapie BDD à une dose de 60 Gy. Le taux de contrôle local à 5 ans était respectivement de 62,7% et 23,4% ($p=0,0004$) et le taux de SG était de 53,6% et 42,9% ($p=0,047$). Aucune toxicité de grade 4-5 n'était notée (24).

Dans une autre série, Cheah et al ont rapporté les résultats thérapeutiques de 33 patients traités pour des rechutes locales, classées rT1-2 chez 94% parmi eux. Vingt et un patients ont eu une réirradiation externe (40-50 Gy) avec un boost par curiethérapie intra-cavitaire HDR à base d'iridium-192 (10-12 Gy en 2 fractions) et les autres ont eux une curiethérapie exclusive (30 Gy en 5-6 fractions). La survie sans rechute loco-régionale et la SG à 5 ans étaient de 44,7% et 28,1% respectivement avec un taux de complications tardives majeures de 34,9% (25).

Lin et al ont publié en 2019 une série de 36 patients traités par IMRT à une dose médiane de 60 Gy suivie de curiethérapie HDR 3D à une dose médiane de 16 Gy en 4-8 fractions ou par curiethérapie exclusive à une dose médiane de 32 Gy en 5-9 fractions. Après un recul médian de 70 mois, la survie sans rechute loco-régionale à 10 ans était de 75,4% et la SG était de 53,7%. Le taux de toxicités tardives grade 3 était de 13,9% (26).

Un seul essai randomisé Chinois de phase 3 a été conduit dans le cadre des rechutes locales des CNPs et a comparé chez 200 patients la réirradiation par IMRT à la chirurgie endoscopique. La SG à 3 ans était de 85,8% dans le groupe de chirurgie endoscopique versus 68% dans le groupe IMRT (p=0,0015). Cette différence significative était expliquée en partie par un taux de décès toxiques de 20% dans le groupe IMRT versus 5% dans le groupe chirurgie (27). Cependant, la chirurgie des rechutes locales des CNPs est un acte difficile actuellement non pratiquée en Afrique, et reste l'apanage de quelques centres experts en Asie et particulièrement en Chine.

Ainsi, pour les rechutes locales des CNPs, la réirradiation par curiethérapie exclusive ou en complément d'une radiothérapie externe est une option valide permettant un contrôle local supérieur à la radiothérapie conformationnelle et au moins équivalent à l'IMRT, avec significativement moins de toxicités et de décès toxiques.

4.Modalités de la curiethérapie des CNPs :

Le remplacement de la curiethérapie à BDD par des équipements modernes de chargement différé à distance et de sources à déplacement progressif utilisant des projecteurs de source HDR, le guidage par imagerie et les systèmes de planification de traitement 3D (TPS) a permis des améliorations techniques impressionnantes, telles que la dosimétrie volumétrique et la modulation de l'intensité de dose, et a conduit à un regain d'intérêt pour la curiethérapie et à l'expansion de ses applications à d'autres sites y compris les CNPs (28). Avec la curiethérapie à BDD, l'optimisation de la dose était limitée par la géométrie des fils radioactifs. La technologie de source mobile avec la curiethérapie HDR, grâce à ses différents points d'application, permet de moduler la durée d'irradiation en chaque point et donc d'adapter l'intensité de la dose au volume cible qu'on veut couvrir (29). De plus, le chargement différé améliore la radioprotection du patient et du personnel soignant, les soins infirmiers et le confort du patient, et permet ainsi la réalisation d'implants plus complexes.

En outre, l'avènement de l'imagerie en position de traitement 3D a profondément transformé la curiethérapie. Le volume cible peut être visualisée sur plusieurs coupes grâce à la tomodensitométrie ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le contourage du volume cible et des organes à risque sont ainsi beaucoup plus simples et précis (28).

Dans une série incluant 229 patients avec des CNPs T1-2b traités par radiothérapie externe à une dose de 60 Gy en étalement et fractionnement classique, Ren et al ont comparé rétrospectivement les résultats thérapeutiques de 108 patients ayant eu un boost médian de 12 Gy (8-20 Gy ; 2,5 à 5 Gy par fraction) par curiethérapie HDR 2D à ceux de 118 patients ayant eu le même boost avec curiethérapie HDR 3D. La survie sans rechute locale à 5 ans était respectivement de 93,1% versus 100% (p=0,024) et la survie sans maladie était de 86,1% versus 97,5% (p=0,021). La technique de curiethérapie HDR 3D était un facteur indépendant prédictif d'une meilleure survie sans rechute locale en analyse multivariée (p=0,042) (29).

Pour pratiquer la curiethérapie des CNPs, différents applicateurs intra-cavitaires ont été décrits, notamment des moules en résine, en silicone comme l'applicateur de Rotterdam (figure 1) ou des ballonnets gonflables (applicateur du Massachusetts) (30). La surface du nasopharynx doit être bien recouverte par l'isodose prescrite, en protégeant le voile du palais et le tronc cérébral (31). Avec ces applicateurs, seules les tumeurs superficielles sans atteinte profonde de l'espace para-pharyngé ni de l'os sous-jacent sont éligibles. Afin de couvrir les rechutes profondes étendues à ces espaces, le nouvel applicateur de Rotterdam (figure 1b) ou la curiethérapie interstitielle peuvent être utilisée (32,33). L'implantation interstitielle sous contrôle endoscopique peut également être réalisée pour les récidives locales plus avancées (34,35). L'implantation permanente de graines d'iode-125 guidée par tomodensitométrie est aussi utilisée (36,37). En revanche, les tumeurs s'étendant dans la cavité nasale antérieure ou l'oropharynx, ou adhérant étroitement aux principaux vaisseaux carotidiens, ne peuvent pas être adéquatement couvertes et ne sont pas par conséquent candidates à la curiethérapie.

En principe, le volume tumoral macroscopique (GTV) en curiethérapie doit être délimité à l'aide des informations issues de l'examen endoscopique et de l'imagerie, particulièrement de l'IRM. Le CTV haut risque doit couvrir au moins le GTV plus 5 mm, avec ou sans inclusion de tout le nasopharynx. Un CTV à risque intermédiaire est optionnel et devrait inclure le CTV à haut risque plus 5 mm et l'extension initiale de la tumeur avant tout traitement, en excluant l'air et les os non atteints (28).

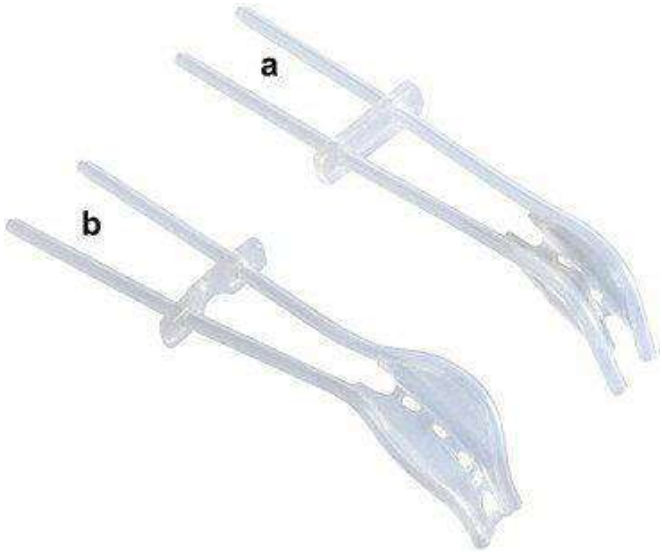


Figure 1 : (a) Ancien applicateur nasopharyngé Rotterdam

(b) Nouvel applicateur nasopharyngé Rotterdam. Les brides des cathéters ont été inclinées davantage latéralement permettant de couvrir plus latéralement l'espace para pharyngé.

Les doses recommandées avec l'applicateur de Rotterdam en boost après 60 à 70 Gy de radiothérapie externe sont de 3 Gy x 4 fractions, ou de 3,75 Gy x 3 fractions sur deux jours, ou deux fractions de 5 Gy séparées par une semaine (38–42). Pour la curiethérapie des tumeurs récidivantes, il est recommandé de délivrer 10 fractions de 5 Gy ou 14-16 fractions de 3,5-4 Gy, deux fractions par jours séparées de 6 heures (31).

Concernant les contraintes de dose recommandées, la D90% du CTV haut risque doit recevoir au moins 100% de la dose prescrite, le CTV à risque intermédiaire devrait recevoir 75% de la dose prescrite et la D2cc du palais mou doit être inférieure à 120% de la dose prescrite (31).

Pendant les quelques jours durant lesquels l'applicateur est en place, les patients reçoivent des antalgiques et suivent un régime liquide ou mixé. Des maux de tête peuvent survenir, mais un applicateur correctement positionné reste bien en place et ne perturbe pas le sommeil. Il est important de vérifier la position de l'applicateur, cliniquement ou radiologiquement, et d'aspirer les sécrétions qui s'accumulent dans les narines plusieurs fois par jour (31).

Ainsi, les progrès de la curiethérapie des CNPs et de l'imagerie améliorent d'avantage l'efficacité de cette technique, et réduisent ses effets secondaires. Cependant, une formation adéquate des équipes médicales et paramédicales reste nécessaire pour pratiquer cette modalité thérapeutique peu répandue dans le monde.

Conclusion :

La curiethérapie est une option thérapeutique efficace et peu toxique, pouvant être utilisée pour améliorer les résultats thérapeutiques et réduire les effets secondaires du traitement des tumeurs primitives ou récidivantes du nasopharynx. Les progrès techniques récents ont permis d'améliorer d'avantage ces résultats avec un regain d'intérêt pour cette technique. Une formation adéquate reste cependant nécessaire pour l'utiliser en pratique courante. Des études prospectives restent nécessaires pour confirmer sa place dans l'arsenal thérapeutique des CNPs.

Références :

1. Nouri O, Agas RA, Co LB, Larnaudie A, Turki HH, Zhao C, et al. Radiotherapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma After Induction Chemotherapy: A Systematic Review to Inform Consensus Guideline Development. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cited 2025 Dec 7];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajco.70048

2. Wided BAH, Hamouda B, Hamadi H, Mansour BA. Nasopharyngeal Carcinoma Incidence in North Tunisia: Negative Trends in Adults but not Adolescents, 1994-2006. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015 Apr 14;16(7):2653–7.

3. Chen QY, Wen YF, Guo L, Liu H, Huang PY, Mo HY, et al. Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 2011 Dec 7;103(23):1761–70.

4. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncology. 2015 Nov 1;51(11):1041–6.

5. Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. Medicine. 2019 Jun;98(24):e15951.

6. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2021 Apr 1;32(4):452–65.

7. Fourati N, Bacorro W, Nouri O, Agas RA, Larnaudie A, Co LB, et al. International Consensus Guidelines on the Delineation of Radiation Therapy Target Volumes for Nasopharyngeal Carcinoma After Induction Chemotherapy Using a 2-Round Modified Delphi Survey. Practical Radiation Oncology. 2025 Jul 1;15(4):347–66.

8. Poh SS, Soong YL, Sommat K, Lim CM, Fong KW, Tan TW, et al. Retreatment in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Current status and perspectives. Cancer Commun (Lond). 2021 May 6;41(5):361–70.

9. Holschneider CH, Petereit DG, Chu C, Hsu IC, Ioffe YJ, Klopp AH, et al. Brachytherapy: A critical component of primary radiation therapy for cervical cancer: From the Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Brachytherapy Society (ABS). Brachytherapy. 2019 Mar 1;18(2):123–32.

10. Rovirosa A, Arenas M, Tagliaferri L. Interventional Radiotherapy in Gynecological Cancer. Cancers. 2023 Jan;15(19):4804.

11. Glatzer M, Tanderup K, Rovirosa A, Fokdal L, Ordeanu C, Tagliaferri L, et al. Role of Brachytherapy in the Postoperative Management of Endometrial Cancer: Decision-Making Analysis among Experienced European Radiation Oncologists. Cancers. 2022 Jan;14(4):906.

12. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*. Virchows Arch. 2023 Jun 1;482(6):935–66.

13. Milazzotto R, Lancellotta V, Posa A, Fionda B, Massaccesi M, Cornacchione P, et al. The role of interventional radiotherapy (brachytherapy) in nasopharynx tumors: A systematic review. J Contemp Brachytherapy. 2023;15(5):383–90.

14. Ng WT, Soong YL, Ahn YC, AlHussain H, Choi HCW, Corry J, et al. International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2021 Jul;110(3):682–95.

15. Newton E, Valenzuela D, Foley J, Thamboo A, Prisman E. Outcomes for the treatment of locoregional recurrent nasopharyngeal cancer: Systematic review and pooled analysis. Head & Neck. 2021;43(12):3979–95.

16. Leung TW, Wong VYW, Sze WK, Lui CMM, Tung SY. High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy Boost for Early T Stage Nasopharyngeal Carcinoma{PRIVATE}. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2008 Feb;70(2):361–7.

17. Ren YF, Gao YH, Cao XP, Ye WJ, Teh BS. 3D-CT implanted interstitial brachytherapy for T2b nasopharyngeal carcinoma. Radiat Oncol. 2010 Nov 23;5(1):113.

18. Chao HL, Liu SC, Tsao CC, Lin KT, Lee SP, Lo CH, et al. Dose escalation via brachytherapy boost for nasopharyngeal carcinoma in the era of intensity-modulated radiation therapy and combined chemotherapy. J Radiat Res. 2017 Sep 1;58(5):654–60.

19. Rosenblatt E, Abdel-Wahab M, El-Gantiry M, Elattar I, Bourque JM, Afiane M, et al. Brachytherapy boost in loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Radiat Oncol. 2014 Mar 1;9(1):67.

20. Co LBA, Agas RAF, Jacinto JKM, Yu KKL, Mejia MA, Bacorro WR. Radiotherapy dose escalation in the primary treatment of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Annals of Nasopharynx Cancer [Internet]. 2019 Aug 6 [cited 2025 Dec 8];3(0). Available from: https://anpc.amegroups.org/article/view/4961

21. Zhou Q, Han F, Tai A, Prior P, Huang S, Li X, et al. Radiation-Induced Trismus After Re-irradiation With IMRT for Locally-Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013 Oct 1;87(2):S448–9.

22. Kong L, Lu JJ. Reirradiation of locally recurrent nasopharyngeal cancer: history, advances, and promises for the future. Chinese Clinical Oncology. 2016 Apr;5(2):26–26.

23. Yan H, Mo Z, Xiang Z, Rong D, Zhang Y, Chen G, et al. CT-guided 125I brachytherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. J Cancer. 2017 Jul 5;8(11):2104–13.

24. Kwong DLW, Wei WI, Cheng ACK, Choy DTK, Lo ATC, Wu PM, et al. Long term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. [cited 2025 Dec 11]; Available from:

https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20010315)91:6<1105::AID-CNCR1106>3.0.CO;2-Z

25. Cheah S, Lau FN, Md Yusof M, Phua V. Treatment Outcome with Brachytherapy for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2013 Nov 30;14:6513–8.

26. Lin Y, Ouyang Y, Lu Z, Liu Y, Chen K, Cao X. Long-Term Outcomes of Three-Dimensional High-Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Early T-Stage Nasopharyngeal Carcinoma. Front Oncol. 2019 Apr 26;9:278.

27. Liu YP, Wen YH, Tang J, Wei Y, You R, Zhu XL, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021 Mar 1;22(3):381–90.

28. Guinot JL, Bacorro W, Budrukkar A, Bussu F, Gonzalez-Perez V, Jaberi R, et al. GEC-ESTRO recommendations for head & neck cancer brachytherapy (interventional radiotherapy): 2nd update with focus on HDR and PDR. Radiotherapy and Oncology. 2024 Dec 1;201:110533.

29. Ren Y, Zhao Q, Liu H, Huang Y, Wang Z, Cao X, et al. 3D-image-guided HDR-brachytherapy versus 2D HDR - brachytherapy after external beam radiotherapy for early T-stage nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer. 2014 Nov 29;14(1):894.

30. Bacorro WR, Agas RAF, Cabrera SMR, Bojador MR, Sogono PG, Mejia MBA, et al. A novel applicator design for intracavitary brachytherapy of the nasopharynx: Simulated reconstruction, image-guided adaptive brachytherapy planning, and dosimetry. Brachytherapy. 2018 Jul 1;17(4):709–17.

31. 14 Nasopharynx Cancer [Internet]. [cited 2025 Dec 11]. Available from: https://user-swndwmf.cld.bz/Nasopharynx-Cancer-GEC-ESTRO-Handbook-of-Brachytherapy1/3/

32. Zhang X, Wu N, Zhao Z, Han D, He M, Yang W, et al. Fibre-optic endoscope-guided three-dimensional high-dose-rate interstitial brachytherapy for residual nasopharyngeal carcinoma after conventional external beam radiotherapy. J Contemp Brachytherapy. 2019;11(3):243–9.

33. Murakami N, Cheng G, Yoshimoto S, Itami J. Image-guided interstitial brachytherapy boost for nasopharyngeal carcinoma: technical aspects. J Contemp Brachytherapy. 2020;12(3):294–302.

34. Tagliaferri L, Bussu F, Rigante M, Gambacorta MA, Autorino R, Mattiucci GC, et al. Endoscopy-guided brachytherapy for sinonasal and nasopharyngeal recurrences. Brachytherapy. 2015 May 1;14(3):419–25.

35. Wan XB, Jiang R, Xie FY, Qi ZY, Li AJ, Ye WJ, et al. Endoscope-Guided Interstitial Intensity-Modulated Brachytherapy and Intracavitary Brachytherapy as Boost Radiation for Primary Early T Stage Nasopharyngeal Carcinoma. PLOS ONE. 2014 Mar 3;9(3):e90048.

36. Yan H, Mo Z, Xiang Z, Rong D, Zhang Y, Chen G, et al. CT-guided 125I brachytherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. J Cancer. 2017 Jul 5;8(11):2104–13.

37. Shen X, Li Y, Zhang Y, Kong J, Li Y. An analysis of brachytherapy with computed tomography-guided permanent implantation of Iodine-125 seeds for recurrent nonkeratin nasopharyngeal carcinoma. OncoTargets and Therapy. 2015 May 2;8:991–7.

38. Levendag PC, Keskin-Cambay F, de Pan C, Idzes M, Wildeman MA, Noever I, et al. Local control in advanced cancer of the nasopharynx: Is a boost dose by endocavitary brachytherapy of prognostic significance? Brachytherapy. 2013 Jan 1;12(1):84–9.

39. Guinot JL, Moya A, Santos MA, Peña M, Quiles B, Sanchez-Relucio JC, et al. Should high-dose-rate brachytherapy boost be used in early nasopharyngeal carcinomas? Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2020;25(4):479–83.

40. Lu JJ, Shakespeare TP, Kim Siang Tan L, Cher Goh B, Cooper JS. Adjuvant fractionated high-dose-rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in Tl and T2 nasopharyngeal carcinoma. Head & Neck. 2004;26(5):389–95.

41. Leung TW, Wong VYW, Sze WK, Lui CMM, Tung SY. High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy Boost for Early T Stage Nasopharyngeal Carcinoma{PRIVATE}. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2008 Feb 1;70(2):361–7.

42. Thiagarajan A, Lin K, Tiong CE, Tan LKS, Loh TKS, Goh BC, et al. Sequential External Beam Radiotherapy and High–Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy in T1 and T2 Nasopharyngeal Carcinoma: An Evaluation of Long-Term Outcome. The Laryngoscope. 2006;116(6):938–43.

Place de la chirurgie dans les carcinomes nasopharyngés

Alia Methnani, Rim Braham, Skander Kedous

Service ORL, Institut Salah Azaiez, Tunis

Les récidives posent la question du **traitement de rattrapage**, où la chirurgie retrouve un rôle croissant grâce aux progrès technologiques et à la mini-invasive des approches endoscopiques (2).

1.Traitement chirurgical des récidives locales du carcinome du nasopharynx

La chirurgie vise à **obtenir une exérèse complète (R0)** des lésions récidivantes ou radio-résistantes. Elle est également indiquée dans la prise en charge de **tumeurs histologiquement** peu sensibles à la radiothérapie (adénocarcinome, carcinome adénoïde-kystique), ou pour le **traitement chirurgical des complications post-irradiation** telles que les ostéoradionécroses et les nécroses de la base du crâne (3).

En 1951, **Wilson** a apporté une contribution majeure à la chirurgie du nasopharynx en décrivant les voies **transpalatines** (4).

Au cours des décennies suivantes, les avancées technologiques et l'amélioration des outils d'imagerie et d'endoscopie ont permis le développement de nouvelles approches chirurgicales, notamment la **voie de la fosse temporale**, la **voie de balancement maxillaire**, ainsi que les techniques plus récentes de **nasopharyngectomie endoscopique** et de **résection robot-assistée**.

- **Nasopharyngectomie par voie trans-palatine (Hard-palate approach)**

L'approche du palais dur, ou **voie transpalatine**, est une voie d'abord du nasopharynx à travers la cavité buccale. Elle repose sur la réalisation d'une **incision muqueuse médiane du palais dur**, suivie d'une **ostéotomie palatine** permettant d'exposer la voûte nasale postérieure et la paroi postérieure du cavum. Cette voie permet la **résection de petites tumeurs nasopharyngées** localisées et bien circonscrites (5).

Elle est principalement indiquée pour les **néoplasmes de petite taille** limités au toit ou à la paroi postérieure du nasopharynx, sans extension latérale significative ni envahissement de la base du crâne. Son principal avantage réside dans son **résultat esthétique favorable**,

puisqu'elle **évite toute incision cutanée externe**, réduisant ainsi les séquelles visibles et la morbidité esthétique postopératoire.

Depuis les années 2010, la **nasopharyngectomie endoscopique endonasale** a presque totalement **remplacé la voie transpalatine** dans la majorité des centres (5).

La voie transpalatine **demeure utilisée** dans certains cas particuliers (6) :

- **Tumeurs récidivantes médianes ou postérieures** du nasopharynx accessibles par la ligne médiane ;
- **Lésions bénignes** (ex. angiofibrome juvénile) lorsque l'exposition médiane est suffisante ;
- **Absence d'équipement endoscopique spécialisé** dans certains contextes hospitaliers.

Ses principales limites sont l'accès restreint aux zones latérales (fosse ptérygo-palatine, parapharynx), le risque de **fistule oro-nasale**, de **trouble de la phonation** et de **cicatrice palatine gênante**.

❖ **Nasopharyngectomie par voie infratemporale**

Historiquement, la **voie de la fosse infratemporale** décrite par **Fisch** dans les années 1970 représentait une approche **ouverte latérale de référence** pour l'exérèse des tumeurs du nasopharynx, de la base du crâne antéro-latérale et des lésions parapharyngées étendues (7). Elle permettait un contrôle vasculaire direct, notamment de la **carotide interne pétreuse**, au prix d'une morbidité importante (déficit du trijumeau, hypoacousie, paralysie faciale transitoire, trismus).

Avec l'évolution des techniques mini-invasives, cette voie est **aujourd'hui très rarement utilisée**. Les **approches endoscopiques endonasales élargies** ont progressivement remplacé l'abord infratemporal classique pour la majorité des tumeurs du nasopharynx et de la base du crâne (6).

❖ **Nasopharyngectomie par voie de balancement maxillaire (Maxillary swing approach)**

La voie de balancement maxillaire constitue une **approche chirurgicale ouverte de référence** pour la résection des tumeurs du nasopharynx récidivantes ou latéralisées non

accessibles par voie endoscopique. Elle permet une **exposition directe et complète de la paroi postérieure du cavum, de l'espace parapharyngé et de la base du sphénoïde**, tout en autorisant une **résection tumorale en bloc sous contrôle visuel direct** (8).

L'intervention débute par une **incision cervico-faciale de type Weber–Ferguson**, éventuellement prolongée vers le pli nasogénien et la lèvre supérieure afin d'exposer le massif maxillaire (9).

Des **ostéotomies du maxillaire supérieur** sont réalisées au niveau du processus frontal, du rebord infra-orbitaire et de la paroi latérale du nez, en avant du canal lacrymal et du foramen infra-orbitaire, puis prolongées horizontalement jusqu'au corps de l'os zygomatique. La section devient oblique vers le bas sur la face antérieure du sinus maxillaire, puis horizontale au-dessus des apex dentaires pour rejoindre la portion inféro-externe de l'orifice piriforme.

Avant de mobiliser le segment osseux, des **trous de contention transfixiants** sont pratiqués pour la fixation ultérieure par microplaques. La **cloison intersinusonasale** est fracturée à l'ostéotome, la **voie lacrymale sectionnée**, et le **volet maxillaire** est ensuite **basculé latéralement en bloc** ("balancement") afin d'exposer le cavum, la fosse ptérygo-palatine et la loge parapharyngée (9).

La **paroi postérieure du sinus maxillaire** est réséquée à la fraise diamantée ou à la pince de Kerrison, permettant d'identifier l'artère maxillaire interne et le (V2). Si nécessaire, la paroi latérale du sinus est également réséquée pour exposer la région rétromaxillo-zygomatique. Le **fraisage de la racine des ptérygoïdes** permet d'accéder au muscle ptérygoïdien médial et, plus en arrière, à la partie haute de l'espace parapharyngé. Le muscle ptérygoïdien latéral peut être récliné ou réséqué selon l'extension tumorale.

La **nasopharyngectomie** est alors réalisée sous contrôle direct, permettant une exérèse en bloc incluant les **muscles ptérygoïdiens médiaux**, la **portion postérieure du septum nasal** et la **paroi postérieure du nasopharynx**, jusqu'au **rebord médial de la fossette de Rosenmüller controlatérale**.

L'**examen extemporané peropératoire** guide l'étendue de la résection, poursuivie jusqu'à obtention de **marges saines**.

En fin de procédure, le **segment maxillaire est repositionné et fixé** à l'aide de **miniplaques et vis en titane**, assurant la restauration de l'architecture faciale et la stabilité du massif osseux (9–11).

Cette voie d'abord est particulièrement indiquée pour les **récidives locales et régionales s'étendant à l'espace para- ou rétropharyngé**, notamment lorsque la tumeur infiltre les muscles ptérygoïdiens ou la paroi postérieure du cavum.

Elle est recommandée pour les **stades rT3** et certaines **tumeurs rT4**, lorsque les approches endoscopiques ne permettent pas une exérèse complète.

Son intérêt principal réside dans la **large exposition anatomique** qu'elle procure, facilitant le **contrôle des marges tumorales** et la **visualisation complète de l'artère carotide interne**, garantissant une sécurité opératoire optimale (4).

La Maxillary Swing Approach reste donc indiquèe, même à l'ère des approches endoscopiques. Plusieurs auteurs et études récentes confirment que la voie de balancement maxillaire **garde sa place dans les récidives complexes** nécessitant un contrôle direct de la carotide interne ou une résection en bloc latérale (1,4,12,13)

- **Nasopharyngectomie endoscopique**

Depuis 2005, la **nasopharyngectomie endoscopique** est devenue la technique de référence pour les récidives localisées et les formes précoces (T1–T2) (14).
Cette chirurgie, réalisée par voie **transphénoïdale**, permet une résection précise sous contrôle optique HD 3D, avec un traumatisme minimal et une préservation maximale des tissus sains.

Une classification des voies d'abord endoscopiques a été proposée par Castelnuovo et al. (12) :

Les rhinopharyngectomies de type 1 intéressent les lésions de petite taille de la paroi postérieure du rhinopharynx. Aucune voie d'abord supplémentaire n'est requise lorsque la lésion peut être entièrement exposée et réséquée par la fosse nasale. L'exérèse de la partie postérieure de la cloison et du rostre sphénoïdal est néanmoins utile pour bien exposer la paroi postérieure du nasopharynx. La résection est effectuée en s'aidant d'une pointe monopolaire et ou d'un laser.

Les rhinopharyngectomies de type 2 intéressent les lésions médianes touchant le toit du rhinopharynx. La voie d'abord comprend une résection de la partie postérieure de la cloison,

du rostre et de l'ensemble de la paroi antérieure du sphénoïde associée ou non à une éthmoïdectomie postérieure bilatérale pour élargir le champ. L'exérèse emporte le plancher du sinus sphénoïdal.

Les rhinopharyngectomies de type 3 intéressent les lésions centrée ou étendue à la paroi latérale du rhinopharynx. La voie d'abord comprend une éthmoïdectomie complète, une résection de la cloison postérieure, une maxillectomie médiale ipsilatérale à la lésion, suivie d'une voie transmaxillaire et d'une voie transptérygoïdienne. Le fraisage de l'aile interne de l'apophyse ptérygoïde permet d'exposer le nerf vidien jusqu'au deuxième genou carotidien à la jonction portion pétreuses horizontale et verticale paraclivale, au-dessus du foramen lacerum. Le fraisage se fait en bas et en dedans par rapport au nerf vidien à fin d'éviter une plaie de la carotide interne dans sa portion intrapétreuse. Le fraisage de l'aile externe des ptérygoïdes est poursuivi de dedans en dehors jusqu'à exposition du muscle ptérygoïdien médial, qui est partiellement réséqué.

La dissection postérieure expose successivement le muscle tenseur, puis le muscle élévateur du voile du palais, qui sont sectionnés de manière séquentielle avant d'aborder la trompe auditive cartilagineuse.

La section de la trompe auditive doit être faite dans sa portion la plus médiale afin de prévenir toute lésion de l'artère carotide interne parapharyngée.

La carotide parapharyngée se projette en regard de la fossette de Rosenmüller une position qui peut être modifiée par la traction d'où l'intérêt de la sonde Doppler.

L'exérèse peut également s'étendre à l'ACI parapharyngée après une épreuve de clampage.

L'enjeu majeur de la nasopharyngectomie endoscopique est représentée par la section accidentelle de l'artère carotide.

La conduite à tenir immédiate repose sur la réalisation d'une compression locale aussi ciblée que possible, suivie d'un transfert immédiat du patient intubé en neuroradiologie interventionnelle. L'occlusion carotidienne peut s'avérer nécessaire exposant alors le patient à un risque de séquelle neurologique en présence de suppléances artérielles insuffisantes.

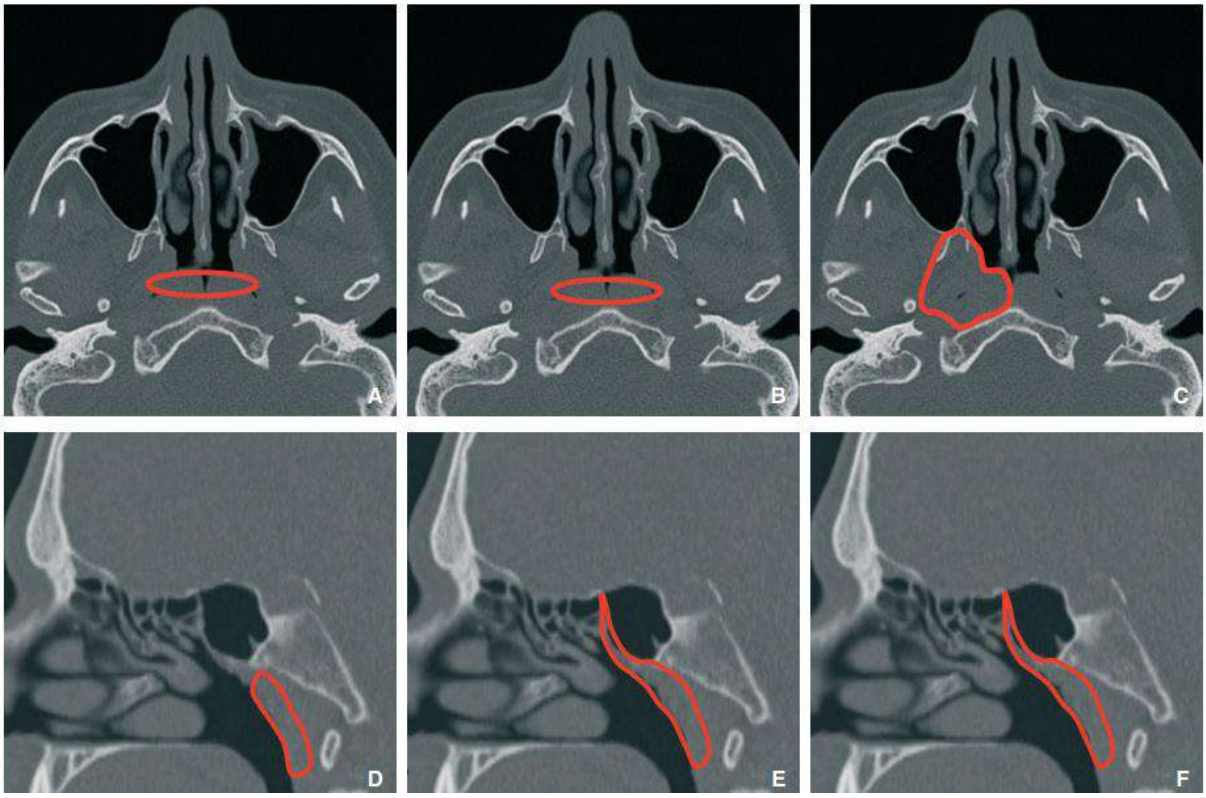


Figure 1 : ***Coupes TDM schématisant la nasopharyngectomie type 1(A,D) ,2 (B,E) et 3 (C,F)(8)***

Une reconstruction muqueuse par un **lambeau septal postérieur pédiculé** (flap de Hadad-Bassagasteguy) (15) améliore la cicatrisation et réduit le risque de nécrose. Il est pédiculé sur l'artère nasoseptale. Cette branche de l'artère sphénopalatine chemine depuis le foramen sphénopalatin jusqu'au septum en passant au-dessus de la choane, sur la face antérieure du sinus sphénoïdal.

Le prélèvement du lambeau débute d'avant en arrière sous la queue du cornet moyen, passe sur la choane à la limite du toit du cavum, sur le bord postérieur du rostre vomérien, puis se prolonge sur la partie basse de la cloison, au ras du plancher de la fosse nasale.

L'incision supérieur se fait sous l'ostium du sinus sphénoïdal au niveau de la queue du cornet supérieur. Elle se prolonge à la partie haute de la cloison sans dépasser le niveau de l'opercule des cornets supérieur, afin de préserver la muqueuse olfactive (15).

La dissection du lambeau se fait dans le plan sous-périosté/sous-périchondral permettant d'obtenir un maximum de mobilisation du lambeau.

Le recours au lambeau nasoseptal devient impossible en cas de section accidentelle ou de sacrifice de l'artère maxillaire ou de l'artère sphénopalatine, ou lorsqu'une résection postérieure du septum nasal a été réalisée.

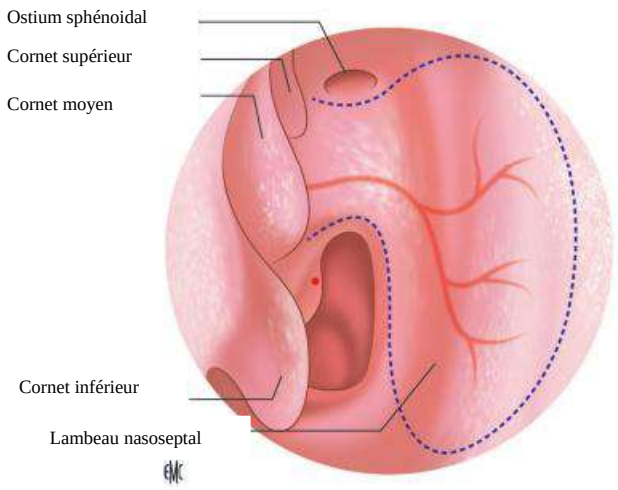


Figure 2 : Tracé du lambeau nasoseptal droit.

Le lambeau de fascia temporopariétal superficiel a été décrit dans son utilisation endonasale en 2007 (16). Il s'agit d'un lambeau du fascia situé entre le tissu sous-cutané et le fascia temporal profond, qui est vascularisé par l'artère temporale superficielle. Le prélèvement débute par une incision hémicoronale superficielle pour ne pas léser d'emblée le pédicule, qui est superficiel. Un décollement de la face superficielle du lambeau est réalisé sous les follicules pileux en regard de l'artère temporale superficielle. Les incisions du lambeau sont centrées sur le pédicule. Le lambeau est décollé du plan du fascia temporal profond puis tunnelisé via une incision du fascia temporal profond et la fenêtre réalisée au niveau de la paroi postérieure du sinus maxillaire. Le lambeau est maintenu par de la colle biologique, du Surgicel et/ou une plaque de Silastic laissée en place une quinzaine de jours.

- **Nasopharyngectomie assistée par robot (Robot-Assisted Nasopharyngectomy)**

L'introduction de la **chirurgie robotique** a profondément transformé la chirurgie de la tête et du cou, en particulier avec l'émergence de la **chirurgie robotique transorale (Transoral Robotic Surgery – TORS)**.

Les principaux atouts du TORS résident dans la **visualisation tridimensionnelle haute définition** offerte par la caméra robotique et dans la **grande dextérité instrumentale** permise par les bras articulés à poignet multidirectionnel. Ces caractéristiques facilitent la dissection précise dans les **espaces anatomiques confinés du nasopharynx**, tout en préservant les structures neurovasculaires critiques.

En cas d'extension tumorale nécessitant une **résection osseuse du sphénoïde ou du toit du cavum**, une approche **combinée transnasale endoscopique et transorale robot-assistée** s'avère particulièrement efficace (17).

Cependant, la nasopharyngectomie robotique présente certaines **limites techniques** : absence de **retour tactile**, **coût élevé du matériel**, et **courbe d'apprentissage importante**. Son indication demeure actuellement restreinte aux **tumeurs récidivantes de petite taille**, avec **invasion parapharyngée limitée** ou **atteinte isolée du ganglion rétropharyngé** (10,17,18).

Ainsi, la **TORS** occupe aujourd'hui une **place complémentaire** parmi les stratégies chirurgicales de rattrapage du NPC, offrant une **alternative mini-invasive efficace** dans des **cas soigneusement sélectionnés**, lorsque les approches endoscopiques conventionnelles ne permettent pas une exérèse complète sous contrôle visuel optimal.

2.Traitement chirurgical des récidives ganglionnaires

Chez les patients présentant une **récidive ganglionnaire cervicale isolée** après radiothérapie pour un carcinome du nasopharynx, la **prise en charge chirurgicale** représente une **option de rattrapage efficace**, en particulier lorsque la **ré-irradiation ou la chimiothérapie** ne sont plus envisageables. Cette indication est généralement réservée aux patients **sans métastases à distance** et présentant une **atteinte cervicale contrôlable sur le plan locorégional**.

Historiquement, le **curage ganglionnaire cervical radical** constituait la norme pour le traitement des récidives ganglionnaires post-radiques. Toutefois, l'expérience accumulée au cours des deux dernières décennies a conduit à une **désescalade chirurgicale progressive** vers des techniques plus conservatrices (4).

Plusieurs études récentes ont démontré qu'un **curage sélectif ou fonctionnel du cou** permettait d'obtenir des **résultats oncologiques comparables** à ceux du curage radical, tout en **réduisant la morbidité fonctionnelle** (notamment les troubles de l'épaule et les atteintes nerveuses accessoires) (4,11,19).

Les secteurs les plus touchées par les métastases ganglionnaires étaient les **niveaux II (79,7 %)**, suivis des **niveaux V, III, IV et I** (4,19). Le **niveau II** doit donc être **systématiquement inclus** dans le curage ganglionnaire, compte tenu de sa forte fréquence d'atteinte métastatique. En revanche, la **dissection des niveaux I et de la glande parotide** n'est indiquée qu'en présence d'une **atteinte clinique ou radiologique confirmée**, leur taux d'envahissement étant faible (respectivement **13 % pour le niveau I** et **4,6 % pour la**

parotide). L'élargissement du curage à ces zones, en l'absence de signe d'atteinte, **augmente la morbidité opératoire sans bénéfice oncologique démontré** (1,4,6,19).

Selon **Wang et al.**, le **curage ganglionnaire cervical de rattrapage** permet un **taux de contrôle local de 86,3 %**, avec une **survie globale à cinq ans** estimée entre **54 % et 57 %** (19).

Les travaux de **Liu et al.** ont identifié plusieurs **facteurs pronostiques défavorables**, notamment (20):

- La **présence d'extension extraganglionnaire (R+)**,
- > 2 **ganglions positifs (N+) à l'examen histologique**,
- L'**atteinte des secteursIV et Vb est** associée à une survie significativement réduite.

3.Récidives rétropharyngées et innovations techniques

Chez les patients présentant une **récidive isolée des ganglions rétropharyngés**, la **résection sélective** reste envisageable, souvent par voie **transorale endoscopique**. **Chan et al.** ont rapporté, dans cette indication, un **taux de contrôle local à cinq ans de 76 %** et une **survie sans maladie de 59 %** (21).

Plus récemment, l'émergence de la **chirurgie robotique transorale (TORS)** a permis d'élargir les possibilités de traitement, notamment pour les **curages rétropharyngés et parapharyngés**. Cette approche mini-invasive offre une **visualisation tridimensionnelle précise**, une **dissection plus fine** et une **récupération postopératoire améliorée**, tout en limitant le traumatisme tissulaire (22).

4.Indications de la chirurgie

La chirurgie occupe aujourd'hui une place **complémentaire** dans la prise en charge du **carcinome du nasopharynx,** essentiellement dans le **traitement de rattrapage** des **récidives locales ou ganglionnaires** après radiothérapie complète ou aux **formes radio-résistantes** (Adénocarcinome).

Elle doit être discutée en **RCP spécialisée** après bilan IRM-TDM et angiographie pour évaluer l'envahissement vasculaire.

La chirurgie est indiquée devant :

4.1. Récidive ou poursuite locale après radiothérapie

- **rT1–rT3** (voire certains **rT4 limités**), **sans métastases à distance**, et **non accessibles à une ré-irradiation sûre** (22).
- La chirurgie est préférée à la ré-irradiation en cas de (1,2,22):
  - **Ostéoradionécrose**,
  - **Toxicité cumulative élevée**,
  - **Récidive localisée** après dose maximale de RT.

Tableau 1 : Choix de la voie d'abord (selon extension tumorale (1,13,21–22)) :

	Indications principales	**Remarques**
Endoscopique	rT1-rT2, tumeurs limitées au nasopharynx	Méthode de choix : mini-invasive, bons résultats fonctionnels et cosmétiques
Robot-assistée (TORS)	Petites tumeurs récidivantes, rT1-rT2	Haute précision ; limite : absence de retour tactile
Voie transpalatine	Petites tumeurs postérieures du nasopharynx	Évitant incision externe ; risque de fistule oro-nasale
Voie transmaxillaire / Maxillary Swing	rT3-rT4, atteinte parapharyngée ou rétropharyngée	Large exposition ; complications : trismus, fistule palatine
Voie infratemporale ou ptérygo-palatine	Tumeurs envahissant la base du crâne ou la fosse correspondante	Réservée à des cas étendus et unilatéraux

4.2. Récidive ou poursuite ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est indiqué pour **récidive isolée ganglionnaire** après RT, en l'absence de métastases.

Curage sélectif privilégié sur le **niveau II systématique**, les **niveaux I** et **parotide** seulement si suspicion clinique/radiologique (faible taux d'atteinte : 13 % et 4,6 %) (20)

Curage robot-assisté rétropharyngé/parapharyngé : alternative mini-invasive émergente.

Références

1. Thamboo A, Patel VS, Hwang PH. 5-year outcomes of salvage endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Feb 17;50(1):12.

2. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Apr;32(4):452-65.

3. You R, Liu YP, Chen XZ, Chen JH, Yu J, Chan W, et al. Surgical treatment of nasopharyngeal cancer: a consensus recommendation from two Chinese associations. *Rhinology.* 2024;62(2):113-27.

4. Pandrangi VC, Liao JJ, de Almeida JR, El-Sayed IH, Hanna G, Su SY, et al. Current trends in the management of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2025;47(9):2611-21.

5. Yang J, Song X, Sun X, Liu Q, Hu L, Yu H, et al. Outcomes of recurrent nasopharyngeal carcinoma patients treated with endoscopic nasopharyngectomy: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):1001-11.

6. Shuman AG, Shah JP. Maxillary swing approach for removal of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Sep;25(3):248-53.

7. Wei WI, Ho CM. A new approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach. *Head Neck.* 1991;13(3):200-7.

8. Fisch U. Infratemporal fossa approach to tumours of the temporal bone and base of the skull. *J Laryngol Otol.* 1978 Nov;92(11):949-67.

9. Jr NRL, Chan JYW, Carrau RL. Transpalatal approaches to the skull base and reconstruction: indications, technique, and associated morbidity. *Semin Plast Surg.* 2020 May;34(2):99-105.

10. Vérillaud B, Salfrant M, Bedarida V, et al. Chirurgie de la fosse infratemporale et du rhinopharynx par voie antérieure. *EMC - Techniques chirurgicales, Tête et cou.* 2023.

11. Castelnuovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Bolzoni Villaret A, Gallo S, et al. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Sep;149(3):424-30.

12. Ding X, Liu YP, Hua YJ, Zou X, Wang ZQ, Xie YL, et al. Clinical advances in nasopharyngeal carcinoma surgery and a video demonstration. *Vis Cancer Med.* 2021;2:2.

13. Ozer E, Waltonen J. Transoral robotic nasopharyngectomy: a novel approach for nasopharyngeal lesions. *Laryngoscope.* 2008 Sep;118(9):1613-6.

14. Tsang RK, To VS, Ho AC, Ho WK, Chan JY, Wei WI. Early results of robotic-assisted nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2015 Jun;37(6):788-93.

15. Ding X, Lin QG, Zou X, Liu YP, Hua YJ, Xie YL, et al. Transoral robotic retropharyngeal lymph node dissection in nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph node recurrence. *Laryngoscope.* 2021 Jun;131(6):E1895-902.

16. Wang SY, Lou JL, Chen J, Zhang SZ, Guo L. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy: options of surgical methods and regions. *World J Surg Oncol.* 2016 Mar 25;14:89.

17. Liu SL, Tang LQ, Chen QY, Lin HX, Yang Q, Zhu Q, et al. The prognosis of neck residue nasopharyngeal carcinoma patients: results from a case-cohort study. *J Cancer.* 2018 Apr 19;9(10):1765-72.

18. Chan JYW. Surgical salvage of recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2015 Feb 17;17(3):8.

19. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope.* 2006 Oct;116(10):1882-6.

20. Fortes FSG, Carrau RL, Snyderman CH, Kassam A, Prevedello D, Vescan A, et al. Transpterygoid transposition of a temporoparietal fascia flap: a new method for skull base reconstruction after endoscopic expanded endonasal approaches. *Laryngoscope.* 2007 Jun;117(6):970-6.

21. Tang LL, Chen L, Hu CS, Yi JL, Li JG, He X, et al. CACA guidelines for holistic integrative management of nasopharyngeal carcinoma. *Holist Integr Oncol.* 2023 Jul 24;2(1):24.

22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers.* Version 2.2024. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2024.

Prise en charge de l'otite séro-muqueuse

Rania Kharrat, Syrine Ayadi, Moncef Sellami, Ilhem Charfeddine

Service ORL, CHU Habib Bourguiba, Sfax

Introduction

L'OSM est l'atteinte auditive la plus fréquente dans le cadre des carcinomes naso-pharyngiens (CNP) au moment du diagnostic, retrouvée chez 26% à 46% des patients (1). Elle est à l'origine d'une altération notable de la qualité de vie de ces patients (1). Elle peut être secondaire à un envahissement ou une compression extrinsèque de la trompe d'Eustache (TE) par la tumeur (2,3). L'OSM peut également s'aggraver ou apparaitre après la radiothérapie (RT), par l'altération ciliaire et la fibrose de la TE qu'elle induit (4,5).

La guérison spontanée de l'OSM liée au CNP reste difficile en raison de la mauvaise récupération de la fonction de la TE (6). L'OSM peut persister jusqu'à 5 ans après la fin de la RT dans 33% des cas (7). Elle peut même persister après 10 ans (6).

En plus, l'OSM peut récidiver après la RT. Hsin et al ont trouvé que les patients ayant une OSM au moment du diagnostic du CNP avaient un risque 3,4 fois plus élevé de développer une OSM après la RT (8).

Le traitement de l'OSM dans le cadre du CNP reste difficile et controversé. Actuellement, il n'existe aucun consensus pour sa prise en charge, car très peu d'essais contrôlés randomisés ont évalué l'efficacité de son traitement. Les options thérapeutiques habituellement utilisées devant toute OSM ont été étudiées chez les patients atteints d'un CNP (7,9,10).

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Traitement médical :

Le traitement médical de l'OSM peut faire appel aux corticoïdes intra-nasaux ou systémiques, aux antibiotiques, aux antihistaminiques, aux décongestionnants et aux mucolytiques (11). Les recommandations internationales ne préconisent pas leur utilisation systématique pour traiter l'OSM en raison du manque de preuves de leur efficacité à long terme, leurs effets indésirables potentiels et leur coût (12,13).

Cependant ces recommandations étaient basées principalement sur des études traitant l'OSM chez l'enfant dont la physiopathologie est différente de l'OSM dans le cadre du CNP (11). Ainsi, par leurs actions sur la surinfection de la nécrose tissulaire et la fibrose induite par la RT et la CT, les patients atteints d'un CNP peuvent bénéficier des antibiotiques et des corticoïdes visant la modulation du système inflammatoire local (11).

1.2. Traitement physiothérapeutique :

Le traitement de l'OSM peut passer par le rétablissement du bon fonctionnement de la TE. L'auto-insufflation par la manœuvre de Valsalva, par ballonnet nasal ou l'insufflation de Politzer est une approche thérapeutique non invasive et efficace qui peut améliorer la perméabilité de la TE et normaliser la pression dans l'oreille moyenne (14). Cependant dans le cadre du CNP et à cause des effets de la RT, ces méthodes classiques n'apportent que des bénéfices limités avec des taux de récidive élevés (11).

La combinaison de l'auto-insufflation et de l'administration de mucolytiques et de corticoïdes via un système d'aérosol manosonique automatique peut améliorer la distribution locale des médicaments et faciliter la restauration de la fonction de la TE et de la muqueuse intra tympanique. Des taux de rémission partielle de l'OSM chez 81% des patients, et complète chez 39% des patients, ont été rapportés après des cures de trois jours chez des patients atteints d'un CNP (15). D'autres études contrôlées randomisées sont nécessaires pour confirmer cet effet bénéfique.

La dilatation par ballonnet a été également proposée pour ces patients afin d'améliorer la fonction tubaire. Cependant, la perte de l'élasticité des tissus irradiés limite son efficacité dans le contexte particulier des patients traités pour un CNP. L'amélioration du dysfonctionnement tubaire n'est que de 14 % chez ces patients, alors qu'elle atteint 71 % chez les patients non atteints d'un CNP (11). En plus, la dilatation peut même se compliquer d'une TE béante. Aussi, sous l'effet de la RT, l'artère carotide pourrait devenir déhiscente et la dilatation pourrait être fatale dans cette situation (7).

1.3. Paracentèse et Aérateur transtympanique :

La plupart des controverses sont liées à la mise en place des ATT comparativement à des alternatives plus conservatrices (16). Bien qu'ils puissent soulager temporairement les symptômes auditifs et améliorer l'audition, ils sont associés à des taux de récidive élevés, à des bénéfices incertains à long terme et à des complications possibles telles que les infections, l'otorrhée et la perforation persistante de la membrane tympanique (11).

Une amélioration significative de l'audition à court terme après la mise en place d'ATT a été prouvée. Lau et al, dans une étude incluant 48 patients, ont trouvé que l'ATT (mis en place avant ou après la RT) a permis d'avoir une diminution significative du rinne (gain de 7 ± 11 dB et 10 ± 11 dB respectivement) (10). L'amélioration de l'audition à court terme lorsque l'ATT a été mis en place avant la RT, comparativement à la surveillance, n'était pas significative (17). Cependant lorsqu'il est mis en place après la RT, une amélioration significative des seuils en conduction aérienne avec les ATT comparativement à la surveillance à 6 mois a été démontrée (38,15 dB vs 52,04 dB, p = 0.01) (6). Toutefois, le maintien l'amélioration de l'audition à long terme n'a pas été démontré (6,10).

Concernant la résolution de l'effusion rétro-tympanique, la mise en place d'un ATT a permis une amélioration de la maladie mais la différence avec la surveillance n'était pas significative (53% vs 38%, p=NS) (18). Egalement, il n'y avait pas une différence entre les patients ayant eu un ATT avant ou après la RT (53% vs 54%) (18).

En plus, comparativement à la surveillance, l'ATT a été associé à une augmentation significative du risque de complications (53% vs 19%, p = 0,0497) (18). L'otorrhée constituait la complication la plus retrouvée, avec une fréquence qui peut atteindre 50% des cas (10, 18). La perforation résiduelle était moins fréquente (8,5% des cas) (18). Le risque de complications était légèrement plus élevé lorsque l'ATT a été mis en place avant la RT comparativement à sa mise en place après la RT (44% vs 38% pour l'otorrhée et 9% vs 8% pour la perforation résiduelle) (18).

Au total, lorsqu'ils sont mis en place après la RT, les ATT peuvent être associés à une meilleure amélioration de l'audition. Cependant, le maintien de l'effet sur l'audition à long terme et le résultat en terme de résolution de l'effusion rétro-tympanique n'ont pas été démontrés. En plus, le risque de complications reste important (6,18).

Tenant compte de l'incertitude quant aux bénéfices apportés par les ATT et du risque de complications, plusieurs auteurs encouragent la paracentèse au moment de la RT (6,18). Selon une revue de la littérature publiée en 2019, le risque de complications avec la paracentèse (6,7 à 20 %) était plus faible comparativement à l'ATT (32 à 60 %) (7). Cependant, la paracentèse est associée à un risque de fermeture rapide (1 à 2 jours) et donc un

effet transitoire sur l'audition (6). Dans le but de prolonger le délai de fermeture de la membrane tympanique, le laser CO2 avec une puissance de 15 W a été utilisé pour la réalisation de la paracentèse (19). Ainsi, l'ouverture tympanique peut être maintenue pendant 2 à 6 semaines (6).

De même, les paracentèses répétées ont été également proposées. Leurs effets bénéfiques sur la guérison de l'OSM, le risque de récidive et la survenue d'otite moyenne chronique ont été confirmés par une méta analyse (20).

Ainsi, une approche progressive a été préconisée par plusieurs auteurs, avec une prise en charge conservatrice initiale, suivie de paracentèses répétées et, en dernier recours, la mise en place d'un ATT si des symptômes gênants persistent (7,16,20). Cependant, son efficacité à long terme n'a pas été prouvée. Enfaite, l'effet sur l'audition n'a pas été évalué et seulement 17,6% des patients ont guéri de leurs OSM sans complications (21). Ces résultats ont prouvé que les lésions de la TE restaient irréversibles chez la plupart des patients après un suivi moyen de 2 ans (21).

1.4. Réhabilitation auditive :

Les prothèses auditives conventionnelles permettent d'améliorer à la fois la surdité de transmission liée à l'OSM et la surdité neurosensorielle sans avoir recours à des méthodes invasives. Elles sont recommandées particulièrement après le traitement du CNP (6). Cependant, elles peuvent entrainer des complications à type de traumatismes, d'ulcérations et d'ostéoradionécrose dans le conduit auditif (5).

Les aides auditives à ancrage osseux (BAHA) constituent une alternative pour ces patients, lorsque les aides conventionnelles ne peuvent pas être utilisées. Cependant, les BAHA ne sont pas dénudées de risques de complications, allant d'une simple inflammation dans le site de l'implant jusqu'à des problèmes de cicatrisation plus importants (cicatrices chéloïdes, mise à nu de l'os), et même le rejet et l'échec de l'ostéo-intégration de l'implant. Ces complications sont principalement liées aux effets de la RT et la CT sur l'os et les tissus sous-jacents (5,7,22,23). Dans une étude incluant 48 patients ayant bénéficié de BAHA, Nader et al ont trouvé que les patients qui ont eu une RT avaient un risque plus important de complications comparativement à ceux qui n'ont pas été irradiés (31.6% vs. 24.1%, $P > 0.05$). Le risque de complications majeures (mise à nu de l'os, rejet de l'implant, lésion nécessitant une reprise chirurgicale) était également plus élevé (26.3% vs. 3.4%, $P > 0.05$) (22).

Les prothèses auditives à conduction osseuse sans implantation peuvent être privilégiées dans ces conditions (7).

2.Indications thérapeutiques :

La prise en charge de l'OSM dans le cadre du CNP commence par la réalisation d'une otoscopie et d'une audiométrie de référence et l'éducation des patients sur les manœuvres d'auto-insufflation (11).

Les patients présentant une simple effusion et une perte auditive < 25 dB peuvent être traités de manière conservatrice par une surveillance attentive associée parfois à un traitement médical et aux aérosols manosoniques automatiques (11).

Si l'effusion persiste au-delà de 3 mois, en cas de perte auditive modérée ou sévère (≥30-40 dB), ou en cas de signes de complications telles qu'une surinfection ou une rétraction de la membrane tympanique, la paracentèse ou la mise en place d'un ATT peuvent être proposées. Une approche progressive reste la plus conseillée avec des paracentèses itératives en première intention, tandis que la pose des ATT est réservée aux patients présentant un épanchement persistant et à ceux qui ne tolèrent pas les interventions répétées. Un appareillage auditif peut être proposé comme alternative si l'hypoacousie persiste avec retentissement sur la qualité de vie du patient (11,20,24).

Conclusion :

- La prise en charge de l'otite séro-muqueuse (OSM) secondaire à un carcinome nasopharyngien doit être progressive.
- La surveillance attentive, les manœuvres d'auto-insufflation et parfois un traitement médical associé sont à privilégier en cas de perte auditive légère (< 25 dB) et en l'absence de complications.
- Le bénéfice des aérosols manosoniques automatiques a été rapporté dans une étude et reste à confirmer par des études de haut niveau de preuves.
- Les paracentèses itératives constituent l'option interventionnelle de première intention devant une OSM associée à une perte auditive modérée à sévère (≥30-40 dB)ou en cas de complications.
- La mise en place d'un aérateur transtympanique (ATT) doit être réservée aux situations d'OSM persistantes, ou aux patients qui ne tolèrent pas les interventions répétées.
- La réhabilitation auditive doit être envisagée lorsque la récupération post thérapeutique est insuffisante, avec un retentissement fonctionnel.

Références :

1- Dempster JH, Simpson DC. Nasopharyngeal neoplasms and their association with adult onset otitis media with effusion. Clin Otolaryngol. oct 1988;13(5):363-5.

2- Mo Y, Zhuo S, Tian L, Zhou J, Lu G, Zhang Y, et al. Functional MRI of the Eustachian Tubes in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: Correlation With Middle Ear Effusion and Tumor Invasion. Am J Roentgenol. mars 2016;206(3):617-22.

3- Sato H, Kurata K, Yen YH, Honjo I, Young YH, Hsieh T. Extension of Nasopharyngeal Carcinoma and Otitis Media With Effusion. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1 août 1988;114(8):866-7.

4- Young YH, Hsieh T. Eustachian tube dysfunction in patients with nasopharyngeal carcinoma, pre- and post-irradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol. juin 1992;249(4)

5- Christopher W, Rangabashyam M. Ear-Related Issues in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma. InTech Europe. 15, February,2012 : 155-177

6- Charusripan P, Khattiyawittayakun L. The effectiveness of myringotomy and ventilation tube insertion versus observation in post-radiation otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol. sept 2017;274(9):3283-90.

7- Nader ME, Gidley P. Challenges of Hearing Rehabilitation after Radiation and Chemotherapy. J NeurolSurg Part B Skull Base. avr 2019;80(02):214-24.

8- Hsin C, Chen T, Liang K, Tseng H, Liu W. Postirradiation otitis media with effusion in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy. The Laryngoscope. sept 2013;123(9):2148-53.

9- Lin C, Lin S, Weng S, Lin Y. Risk of developing sudden sensorineural hearing loss in patients with nasopharyngeal carcinoma: A population-based cohort study. Head Neck. févr 2014;36(2):203-8.

10- Lau SK, Wei WI, Sham J, Hui Y, Choy D. Effect of irradiation on middle ear effusion due to nasopharyngeal carcinoma. Clin Otolaryngol. juin 1992;17(3):246-50.

11- Jiang M, Li H, Chen C, Li Y, Zou X. Postirradiation Otitis Media With Effusion in Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Prevention. Int J RadiatOncol. nov 2025;123(4):1018-34.

12- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion (Update). Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154:S1-S41. 42.

13- Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, et al. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2018;135:S33-S39

14- Webster KE, Mulvaney CA, Galbraith K, et al. Autoinflation for otitis media with effusion (OME) in children. Cochrane Database Syst Rev 2023;9:CD015253

15- Zasadzinska-Stempniak K, Karwat B, Jarmo »owicz-Anio»kowska N, Zajaczkiewicz H. Resolution of otitis media with effusion in adults ¸ after a three-day course of treatment with a manosonic nebulizer-A pilot study. Medicina (Kaunas) 2023;59:201.

16- Schwarz Y, Manogaran M, Daniel SJ. Ventilation Tubes in Middle Ear Effusion Post–Nasopharyngeal Carcinoma Radiation: To Insert or Not? 2016;

17- Ho WK, Wei WI, Kwong DL, et al. Randomized evaluation of the audiologic outcome of ventilation tube insertion for middle ear effusion in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Otolaryngol 2002;31(05):287–293.

18- Morton RP, Woollons AC, McIVOR NP. Nasopharyngeal carcinoma and middle ear effusion: natural history and the effect of ventilation tubes. Clin Otolaryngol. déc 1994;19(6):529-31.

19- Kuo CL, Wang MC, Chu CH, Shiao AS. New therapeutic strategy for treating otitis media with effusion in postirradiated nasopharyngeal carcinoma patients. J Chin Med Assoc. juill 2012;75(7):329-34.

20- Saleh LM, Aly MG, Alhedaithy A, AlAli S. Tympanostomy Tube Insertion Versus Myringotomy or Observation in Managing Otitis Media With Effusion Following Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: An Updated Review. Cureus. 25 mars 2024

21- Liang KL, Su MC, Twu CW, Jiang RS, Lin JC, Shiao JY. Long-term result of management of otitis media with effusion in patients with post-irradiated nasopharyngeal carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. févr 2011;268(2):213-7.

22- Nader M, Beadle BM, Roberts DB, Gidley PW. Outcomes and complications of osseointegrated hearing aids in irradiated temporal bones. The Laryngoscope. mai 2016;126(5):1187-92.

23- Kiringoda R, Lustig LR. A Meta-analysis of the Complications Associated WithOsseointegrated Hearing Aids. OtolNeurotol. juill 2013;34(5):790-4.

24- Simo R, Robinson M, Lei M, Sibtain A, Hickey S. Nasopharyngeal carcinoma: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J LaryngolOtol. mai 2016;130(S2):S97-103.

Surveillance post-thérapeutique

Sabrine Tbessi, Sameh Tebra Mrad

Service Radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Le traitement d'un cancer du cavum repose principalement sur la radiothérapie, souvent associée à une chimiothérapie selon le stade. La phase de surveillance, ou suivi post-thérapeutique, est une étape cruciale et planifiée sur le long terme. Elle a des objectifs précis et repose sur un rythme et des examens bien définis.

1. Les Objectifs de la Surveillance

La surveillance n'est pas passive. Elle poursuit quatre objectifs majeurs pour garantir la meilleure prise en charge post thérapeutique et préserver la qualité de vie au patient.

- **Détecter précocement une récidive**

C'est l'objectif principal. Le risque de récidive est le plus élevé dans les 2 à 3 premières années suivant le traitement. La surveillance permet de la repérer quand elle est encore localisée et donc plus facile et accessible à traiter. On distingue :

Récidive locale : Au niveau du cavum lui-même.

Récidive régionale : Dans les aires ganglionnaires cervicales.

Récidive à distance (métastases) : Le plus souvent dans les os (1er site de métastase), les poumons ou le foie..

- **Prévenir et prendre en charge les séquelles du traitement**

La radiothérapie, bien que très efficace, peut entraîner des effets secondaires tardifs. La surveillance vise à les dépister et à les traiter au plus tôt pour limiter leur impact sur la qualité de vie du patient. Les séquelles les plus fréquentes sont :

Sécheresse buccale (xérostomie)

Troubles de l'audition (surdité, acouphènes)

Fibrose (raideur des muscles du cou)

Problèmes dentaires (caries multiples), ostéoradionécrose

Hypothyroïdie (dysfonctionnement de la thyroïde irradiée)

Troubles neurologiques ou visuels (plus rares)

- **Assurer un soutien psychologique et social.**

Le suivi est l'occasion d'offrir un espace d'écoute, de répondre aux questions du patient, de dépister des signes d'anxiété ou de dépression et d'orienter vers des structures d'aide si besoin.

- **Améliorer la qualité de vie**

En combinant la détection précoce des complications et le soutien global, la surveillance vise à permettre au patient de retrouver la meilleure qualité de vie possible.

2. Les Modalités de la Surveillance

Pour atteindre ces objectifs, le médecin dispose de plusieurs outils, utilisés de manière complémentaire.

- **L'Examen Clinique :**

La pierre angulaire C'est l'examen de référence, réalisé à chaque visite de suivi. Il comprend :

L'interrogatoire : Le médecin pose des questions précises sur les symptômes (douleurs, maux de tête, baisse d'audition, nez bouché, etc.).

L'examen de la tête et du cou : Palper attentivement les aires ganglionnaires du cou pour rechercher une masse.

La fibroscopie nasopharyngée : C'est un examen indolore réalisé avec une petite caméra flexible introduite par le nez. Elle permet de voir directement l'intérieur du cavum et de détecter toute anomalie, guide les biopsies en cas de suspicion de récidive.

- **Biologie :**

Sérologie virale EBV

Dosage de l'ADN du Virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le sang : C'est l'outil biologique le plus important pour le cancer du cavum dont l'oncogenèse est étroitement liée à l'infection par ce virus. En cas de récidive, la quantité d'ADN de l'EBV dans le sang augmente de manière très sensible, souvent avant même que les symptômes ou les signes à l'examen n'apparaissent. La surveillance aussi porte sur la recherche du taux des Anticorps IgA et IgG anti-EA, IgA etIgG anti-VCA, et IgG anti-EBNA-1.

Bilan sanguin

Standard : Bilan hormonal et endocrinologique (pour les tumeurs localement avancées***)***, évaluation du fonctionnement de la thyroïde (dosage de la TSH).

- **L'imagerie Médicale**

IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) du cavum et du cou : C'est l'examen de référence pour évaluer la région traitée avec une forte sensibilité permettant de différencier entre la fibrose post radique et la récidive. Une IRM de référence est souvent faite à 3 mois après la fin du traitement pour comparer les examens futurs.

Scanner thoraco-abdomino-pelvien : Recherche de métastases à distance en cas de signes d'appel.

TEP-TDM (Tomographie par Émission de Positons) : Très performant pour détecter une récidive locale ou des métastases, surtout si le taux d'ADN de l'EBV augmente ou si les autres examens ne sont pas concluants.

- **Les Examens Spécialisés :**

Bilan dentaire annuel : Indispensable après une radiothérapie du cavum.

Audiogramme : Pour surveiller l'audition, surtout si des médicaments potentiellement toxiques pour l'oreille (comme le cisplatine) ont été utilisés en association avec la radiothérapie de façon annuelle

Consultation ophtalmologique : Si nécessaire.

3. Le Rythme de la Surveillance

Le rythme est intensif au début, car le risque de récidive est le plus élevé, puis s'espace progressivement.

• Les 2 premières années : Période à haut risque

Fréquence : Toutes les 3 mois.

Contenu : Examen clinique complet avec fibroscopie.

Dosage de l'ADN de l'EBV chaque 6 mois.

Bilan dentaire et bilan thyroïdien chaque 6 mois

Imagerie : Une IRM de référence à 3 mois, puis selon les résultats cliniques et biologiques, chaque 6 mois pendant 3 ans puis de façon annuelle +- TEP/TDM au 18FDG en cas d'imagerie non concluante

• <u>De la 3ème à la 5ème année : Risque décroissant</u>

Fréquence : Tous les 6 mois.

Contenu : Examen clinique complet avec fibroscopie + dosage de l'ADN de l'EBV.

Imagerie : Souvent une IRM annuelle, ou en cas de symptôme/d'élévation de l'EBV.

• <u>Au-delà de 5 ans : Surveillance au long cours</u>

Fréquence : Une fois par an, à vie.

Contenu : Examen clinique complet avec fibroscopie. Le dosage de l'ADN de l'EBV peut être maintenu.

Imagerie : une IRM annuelle

Objectif principal : Dépister une récidive très tardive (rare) et surtout gérer les séquelles à long terme (thyroïde, dentition, ostéoradionécrose etc.).

Tableau 1 : la Surveillance post thérapeutique du cancer du cavum selon les recommandations de l'ESMO (European society of medical oncology)

IMAGERIE	- A 3mois de la fin du traitement puis chaque 6 mois pendant 3 ans puis de façon annuelle - IRM du cavum et du cou - PET scanner 18 FDG
NASOFIBROSCOPIE	- Chaque 3 mois pendant la première année puis chaque 6mois pendant 2 ans puis de façon annuelle
SEROLOGIE EBV/ ADN viral	- Tous les 6 mois pendant les deux premières années puis de façon annuelle
BILAN THYROÏDIEN ET BILAN HORMONAL	- Bilan thyroïdien 1 fois par an, bilan hormonal si signes d'appel

Facteurs pronostiques du carcinome indifférencié du nasopharynx non métastatique

N. Chraiet, Y. Jenzri, H. BenMansour, I. Nefzi, Z, Ghodhbeni, M. Ayadi, A. Mokrani, H. Raies

Département de médecine carcinologique

Institut Salah Azaiez. Tunis.

Introduction

Le carcinome indifférencié du cavum (UCNT, ou carcinome nasopharyngé de type 3 selon la classification de l'OMS) est une entité distincte des autres cancers des voies aérodigestives supérieures, fortement associée au virus d'Epstein-Barr (EBV) et présentant une distribution géographique endémique. Pour les stades non métastatiques, la prise en charge standard repose sur la radiothérapie, à laquelle est systématiquement associée la chimiothérapie pour les stades localement avancés. L'identification des facteurs pronostiques est cruciale pour adapter l'intensité du traitement, prédire le risque de récidive et améliorer les taux de contrôle local et de survie. Ces facteurs peuvent être classés en facteurs liés au patient, à la tumeur et au traitement.

1. Facteurs Pronostiques Liés au Patient

· **L'âge** : Un âge avancé (> 50-60 ans) est généralement associé à un pronostic moins favorable. La survie a 3 ans est de 84% vs 43% en faveur des patients jeunes Ceci est souvent lié à une moins bonne tolérance aux traitements agressifs (radio-chimiothérapie) et à la présence de comorbidités.

- **L'état général (Performance Status)** : Un mauvais état général est corrélé à une survie globale réduite.
- **Facteurs ethniques et géographiques** : Bien que non modifiables, l'incidence et peut-être le comportement biologique de la tumeur varient selon les régions (endémique en Asie du Sud-Est, en Afrique du Nord). L'origine ethnique peut influencer l'accès aux soins et les délais de diagnostic.

2.Facteurs Pronostiques Liés à la Tumeur

Ces facteurs, intégrés dans les systèmes de stadification, sont les plus puissants pour prédire l'évolution.

- **La stadification TNM (AJCC/UICC 8ème édition)** : C'est le facteur pronostique le plus important.
- Tumeur (T) : Le volume tumoral et l'extension locale notamment un envahissement des sinus, de l'os de la base du crâne, de l'orbite ou des nerfs crâniens, sont des éléments majeurs. Un stade T élevé (T3-T4) est associé à un risque accru de récidive locale et à une survie plus faible.
- **Adénopathies (N)** : L'envahissement ganglionnaire est très fréquent dans l'UCNT. Le pronostic se dégrade avec le volume, le nombre, le niveau (notamment l'extension aux niveaux IV ou V) et la bilatéralité des adénopathies. La présence d'adénopathies de plus de 6 cm (N3 selon la 8ème édition) est un facteur de mauvais pronostic.
- **Le stade global** : La combinaison des stades T et N détermine le stade global (I à IVA). Les stades avancés (III et IVA) ont un pronostic significativement moins bon que les stades précoces (I et II). La survie a 3 ans des stades T1–2 N0 et T1–2 N+ était de 83% chacun, vs 86% pour les T3–4 N0 et 60% pour les T3–4 N+.
- **Le volume tumoral** : Au-delà de la stadification T, la mesure précise du volume tumoral total (tumeur primitive + adénopathies) par imagerie (scanner, IRM) est un facteur pronostique indépendant. Un volume tumoral élevé est corrélé à un moins bon contrôle local et à une survie plus faible.

3.Facteurs Pronostiques Biologiques et Moléculaires

L'association étroite avec **l'EBV** a ouvert la voie à l'utilisation de biomarqueurs pronostiques puissants.

· **Niveau préthérapeutique de L'ADN de l'EBV circulant (EBV DNA)**: Une charge virale élevée avant traitement est fortement corrélée à la charge tumorale, au stade de la maladie et à un pronostic défavorable (survie sans récidive et survie globale réduites). Une charge > 1500 copies/ml est associée dans 43% des cas a une rechute et une survie a 4ans de 60.3%. Par contre, une charge < 1500colpies/ml est associée a une rechute dans seulement 17.5% et une survie a 4 ans de 93.1%.

- **Niveau post-thérapeutique de L'ADN de l'EBV circulant (EBV DNA)** : La clairance de l'ADN d'EBV après traitement (notamment après radiothérapie) est un marqueur puissant de l'efficacité thérapeutique. La persistance ou la réapparition d'un ADN d'EBV détectable après traitement est un indicateur très sensible de maladie résiduelle ou de récidive imminente. La détection d'une charge virale 1 semaine après la fin de la chimiothérapie est associée a un risque de rechute de 84.6% et une survie a 4 ans de 30.8%. De plus un temps de demi-clairance de la charge virale EBV t1/2 a été corrélée de façon significative a une meilleure réponse au traitement.
- . **Une sérologie EBV post thérapeutique :** les sérologies avec la détection par IFI des anticorps IgG/IgA antiVCA/EA reste une facteur pronostique prédictif de rechute après la fin du traitement en cas d'élévation. Un titre élevé d'IgG ZEBRA a 10 mois de la fin du traitement est associé à une mauvaise survie globale. L'élévation de ces taux peut se voir entre un a six mois avant la détection clinique d'une métastase.
- **L'index de prolifération (Ki-67)** : Une expression élevée de Ki-67, marqueur de prolifération cellulaire, est souvent associée à une agressivité tumorale accrue.
- **Autres marqueurs moléculaires** : L'expression de certains gènes et protéines est à l'étude (p53, VEGF pour l'angiogenèse, EGFR), mais leur valeur pronostique indépendante n'est pas encore standardisée en pratique clinique courante.

4.Facteurs Pronostiques Liés au Traitement

- **La réponse au traitement** : La réponse tumorale évaluée en imagerie (IRM, TEP-scanner) après la fin du traitement est un indicateur pronostique important. Une réponse complète est associée à un meilleur pronostic.
- **Les techniques de radiothérapie** : L'utilisation de techniques de précision comme la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) permet de délivrer des doses plus élevées à la tumeur tout en épargnant les organes à risque, améliorant ainsi le contrôle local et réduisant la toxicité à long terme.

Conclusion

Le pronostic du carcinome indifférencié du cavum non métastatique est multifactoriel. La stadification TNM reste la pierre angulaire de l'évaluation pronostique initiale. Cependant, l'intégration de facteurs biologiques, en particulier l'ADN de l'EBV circulant, a révolutionné la stratification du risque. La tendance actuelle est de développer des modèles pronostiques intégrés combinant données anatomocliniques (TNM, volume tumoral) et biologiques (EBV DNA) pour identifier les patients à haut risque qui pourraient bénéficier d'une intensification thérapeutique (chimiothérapie d'induction ou de consolidation), et ceux à faible risque pour lesquels une désescalade pourrait être envisagée afin de réduire la toxicité à long terme.

Références

1. Lee, A. W., et al. (2019). "Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective." Journal of Clinical Oncology, 37(7), 566-577.

2. Pan, J. J., et al. (2017). "Prognostic nomogram for refining the prognostication of the proposed 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy." Cancer, 123(15), 2838-2848.

3. Sun, X., et al. (2021). "Nasopharyngeal carcinoma: the role of the Epstein–Barr virus DNA in diagnosis, prognosis and follow-up." Infectious Agents and Cancer, 16(1), 61.

4. Amin, M. B., et al. (Eds.). (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). New York: Springer.

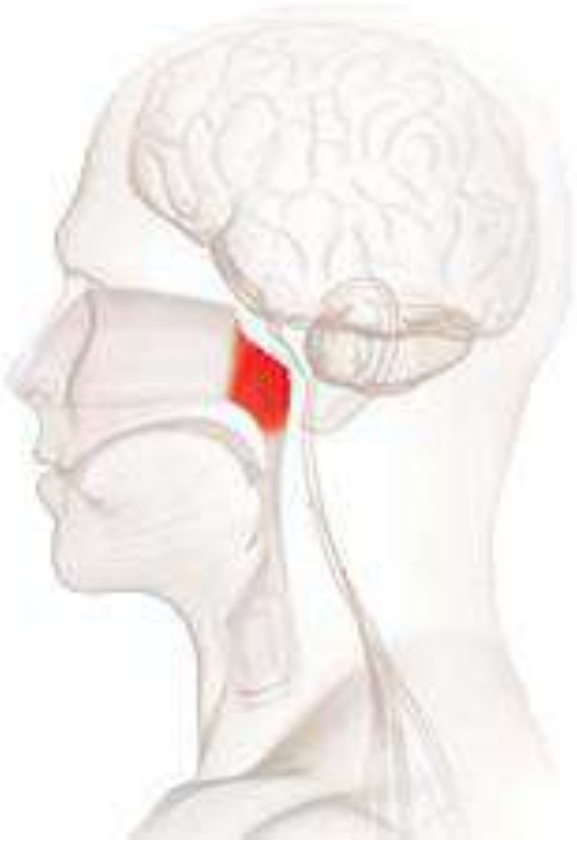
5. Chen, Y. P., et al. (2018). "Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline." Journal of Clinical Oncology, 36(24), 2491-2504.

6. Tang, L. Q., et al. (2016). "The prospective value of plasma Epstein-Barr virus DNA clearance in nasopharyngeal carcinoma patients: a long-term follow-up study." British Journal of Cancer, 114(8), 855-860.

7.Jin-Chin Lin et al. (2007) Long-term prognostic effects of plasma epstein-barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Aug 1;68(5):1342-8

8. Lin JC, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. New Engl J Med 350:2461–2470(2004)

9. Daniel Sidler et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT): a Swiss single-institutional experience during 1990–2005. swiss med wkly 2010;140(19–20):273–279
.



Chapitre X

Soins de support

Soins de support

Sommaire

Chapitre X : Soins de support 278

Prise en charge de la douleur : Une approche multimodale 278

Introduction 278

1. Etiologies de la douleur des cancers des vads 279
2. Evaluation de la douleur des vads 279
3. Les cancers des vads au diagnostic 281
4. Douleurs perioperatoires des cancers des vads 282
5. Douleurs liees a la radiotherapie 284
   - 5.1. Facteurs de risque lies au patient 284
   - 5.2. Facteurs de risque lies aux traitements 285
6. Recommendations pour la prise en charge de la douleur aigue 285
   - 6.1. La radiomucite 286
   - 6.2. Douleurs au site de la chirurgie 286
   - 6.3. Douleurs de l'epaule apres chirurgie radicale du cou 287
   - 6.4. Douleurs neuropathiques induites par la radiotherapie et la chimiotherapie 287
   - 6.5. Trismus 287
7. Support psychologique et soins palliatifs 288

Conclusions et perspectives 288

Références 289

Prise en charge psychologique dans la cancer du nasopharynx 295

Prise en charge de la douleur : Une approche multimodale

Samir Aloulou, Rayen Cherif
Service carcinologie médicale. CHU Mohamed Ben Sassi Gabès

Introduction

Le cancer est une maladie fréquente, l'incidence du cancer est en augmentation, en relation particulièrement avec le vieillissement de la population. La douleur est un symptôme fréquent associé au cancer au moment du diagnostic, mais peut persister au cours du traitement et même après [1,2]. Une revue systématique incluant des études publiées entre 2014 et 2021 révèle que l'incidence de la douleur liée au cancer est de 44 % [2]. La prévalence et l'intensité de la douleur semblent diminuer au cours de la dernière décennie. Cependant, une revue systématique incluant des études publiées entre 2014 et 2020 révèle une incidence élevée des douleurs mal contrôlées, estimée à 40 % [3].

La douleur est particulièrement fréquente dans les cancers de la tête et du cou, appelés aussi cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Cette douleur est source de morbidité, d'inconfort et d'altération de la qualité de vie [4]. L'évaluation rigoureuse de cette douleur est primordiale pour une prise en charge diagnostique et thérapeutique adéquate [5].

La douleur dans les cancers des VADS peut être classée en se basant sur l'analyse des sensations sensorielles douloureuses. Cependant, cette douleur est bien plus complexe, intégrant d'autres dimensions émotionnelles, psychologiques et socioculturelles [2,6]. Globalement, on distingue trois types de douleurs : les douleurs nociceptives causées par l'inflammation et les dommages tissulaires, les douleurs neuropathiques causées par des lésions nerveuses et enfin les douleurs nociplastiques, plus récemment décrites. Ces douleurs nociplastiques sont la conséquence d'un dysfonctionnement du signal douloureux à l'intérieur du système nerveux, survenant en l'absence d'inflammation ou de lésions nerveuses [7]. Cette classification, basée sur le mécanisme physiopathologique de la douleur, permet d'orienter la prise en charge thérapeutique [4].

La douleur des cancers des VADS est loin d'être simple. Les différents sous-types de douleurs peuvent être combinés. Les facteurs déclenchants et le mécanisme physiopathologique de cette douleur peuvent changer au cours de l'histoire des cancers des VADS [8].

Une meilleure connaissance de la douleur, de ses causes et des mécanismes physiopathologiques permet de définir une stratégie de prise en charge optimale et personnalisée [4,8].

L'objectif de cette mise au point est de préciser les spécificités de la douleur des cancers des VADS, l'aspect multidimensionnel de cette douleur incluant, en plus de la douleur physique, des composantes émotionnelles, psychologiques, socioculturelles, financières et spirituelles. Enfin, notre objectif est de définir les grandes lignes d'une approche stratégique multimodale de prise en charge.

1.Etiologies de la douleur des cancers des vads

La douleur est un symptôme fréquent des cancers des VADS, survenant dans plus de 80 % des cas [9]. Les causes et les mécanismes de cette douleur sont souvent multiples et intriqués. La douleur peut être causée par le cancer lui-même ou par ses traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) [9].

La douleur est le plus souvent liée à une lésion directe par le cancer, de type ulcération, infiltration, envahissement osseux, atteinte des parties molles de la base du crâne ou métastases [10].

La deuxième cause la plus fréquente de la douleur est la compression des troncs des racines nerveuses et des plexus. Cette atteinte induit des douleurs neuropathiques de type brûlures, dysesthésies inconfortables et douleurs systématisées [10]. À titre d'exemple, la névralgie faciale est la conséquence de l'atteinte du nerf trijumeau [9].

Enfin, la douleur des cancers des VADS peut être la conséquence des différents traitements : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, etc. [9].

2.Evaluation de la douleur des vads

L'évaluation de la douleur est une étape essentielle pour une prise en charge efficiente. La douleur est une sensation subjective, complexe et multidimensionnelle. Un interrogatoire minutieux et un examen clinique rigoureux sont indispensables pour caractériser le type de douleur et proposer un traitement antalgique.

L'interrogatoire va ainsi préciser les données suivantes [9] :

-Le site de la douleur

-Le mode d'installation et l'évolution : il distinguera la douleur aiguë, intermittente, chronique ou incidente

-La description de la douleur : il distingue les douleurs nociceptives et neuropathiques.

-L'intensité et la sévérité.

-Les facteurs aggravants et les facteurs soulageants

-Les traitements antérieurs et leur effet

-L'examen physique comportera un examen de la peau de la région de la tête et du cou ainsi qu'un examen oto-rhino-laryngologique complet [9].

Plusieurs échelles de mesure de la douleur ont été développées pour une meilleure caractérisation de celle-ci et pour une mesure objective et reproductible [11]. Différentes échelles sont proposées (Tableau I) :

-Échelle d'évaluation numérique : Numerical Rating Scale (NRS)

-Échelle verbale simple : Verbal Rating Scale (VRS)

-Échelle visuelle analogique : Visual Analog Scale (VAS)

Ces échelles permettent au clinicien d'évaluer rapidement et objectivement l'intensité de la douleur [11].

Enfin, une autre échelle, l'échelle de soulagement de la douleur (Pain Relief Scale ou PRS) quantifie l'amélioration de la douleur après une intervention thérapeutique [12].

Évaluer l'intensité de la douleur uniquement offre une caractérisation partielle de celle-ci. D'autres échelles sont proposées pour évaluer d'autres aspects de la douleur ainsi que ses conséquences.

Parmi ces échelles, le « Memorial Pain Assessment Card » (MPAC) offre une description rapide de la douleur en évaluant son intensité, la qualité du soulagement et l'humeur du patient liée à la douleur [13].

D'autres échelles sont décrites, telles que le questionnaire de la douleur de McGill « McGill Pain Questionnaire » utilisant plus de questions pour caractériser la douleur et évaluer ses conséquences [14]. L'échelle PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) offre également une caractérisation du type et de l'intensité de la douleur et de ses conséquences sur le patient [15].

Dans le cas des cancers des VADS, la douleur est souvent associée à d'autres symptômes. Plusieurs échelles vont évaluer la douleur et les symptômes associés. Parmi lesquelles nous citons : EORTC QLQ H&N35, le « M.D. Anderson Symptom Inventory Head and Neck Module » (MDASI-HN) et le « Vanderbilt Head and Neck Symptom Score » (VHNSS) [16,17,18].

Au-delà de la douleur physique, il est important de prendre en considération la détresse psychologique associée aux cancers des VADS. Plusieurs questionnaires tentent d'évaluer la dépression, l'anxiété et d'autres troubles psychologiques. L'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale » (HADS) ou le « Patient Health Questionnaire-9 » (PHQ-9) peuvent dépister rapidement l'anxiété et/ou la dépression chez un patient douloureux [19,20]. Ces troubles justifient une prise en charge spécifique appropriée [4].

Tableau 1 : Echelles d'évaluation de la douleur et des désordres psychologiques

Echelle	Description
Numerical Rating Scale (NRS)	De 0 à 10 0 : Absence de douleur 10 : Douleur la plus intense
Verbal Rating Scale (VRS)	Douleur : Absente, faible, modérée ou sévère
Visual Analogue Scale (VAS)	Echelle continue de 0 : Absence de douleur à 10 : Douleur la plus intense
Pain Relief Scale (PRS)	Evolution : Aggravation, stable ou résolution complète
Memorial Pain Assessment Card (MPAC)	04 échelles séparées : Intensité, description, soulagement, humeur
McGill Pain Questionnaire (MPQ)	Décrit qualité et intensité de la douleur
PROMIS Pain Instruments (Behavior, Interference, Intensity, Quality Neuropathic Pain, Quality Nociceptive Pain)	Caractérise la douleur et ses interférences avec les activités de vie quotidienne
EORTC QLQ H&N35	Evalue symptômes et qualité de vie Focus cancers tete et cou
MDASI-HN	Evalue sévérité des symptômes et impact sur les activités quotidiennes
HADS	Evalue anxiété et dépression : 14 items, 7 (anxiété) 7 (dépression)
PHQ-9	Dépister la dépression, évaluer sa DOULEUR sévérité (9 items)

3.Les cancers des vads au diagnostic

Plus de 80 % des patients atteints de cancers des VADS ont une douleur au diagnostic. Cette douleur est responsable d'inconfort et d'altération de la qualité de vie [4,21].

La nature de la douleur est variable. Il peut s'agir de douleurs neuropathiques décrites comme des brûlures ou des sensations de picotements, présentes chez la moitié des patients au diagnostic [22]. Ces douleurs neuropathiques sont dues à un envahissement nerveux ou une

extension périnerveuse. Le maximum de douleur se manifeste au niveau du site tumoral primitif. Cependant, des douleurs neuropathiques peuvent exister à distance du site tumoral primitif [23].

La meilleure façon de prendre en charge les douleurs liées aux cancers des VADS est de démarrer les traitements anti-tumoraux spécifiques. Mais en attendant l'initiation des traitements spécifiques, les traitements antalgiques selon les paliers de l'OMS (Tableau II) (paracétamol, anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, opioïdes faibles, opioïdes forts) doivent être initiés. La Gabapentine est prescrite en cas de douleurs neuropathiques [4]. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés à forte dose et courte durée en cas d'œdème important [4]. Une aggravation initiale des douleurs est classique suite aux traitements non chirurgicaux, tels que la radiothérapie, qui peut induire une inflammation.

4.Douleurs perioperatoires des cancers des VADS

La chirurgie des cancers des VADS est complexe. Les complications sont fréquentes et les douleurs postopératoires peuvent être intenses et nécessiter une prise en charge optimale en vue d'une résolution rapide de la symptomatologie douloureuse. La sévérité et la durée de la douleur sont variables en fonction des procédures chirurgicales. Elle serait faible à modérée et de courte durée (1 à 3 jours) pour les procédures chirurgicales endoscopiques. Par contre, elles sont modérées à sévères et d'une durée supérieure à 10 jours en cas de tonsillectomie ou de gestes chirurgicaux larges avec procédures de reconstruction [24].

Tableau 2 : Traitements de la douleur selon les paliers de l'OMS

Paliers OMS	Intensité de la Douleur	Traitements de Base	Traitements Adjuvants (Adaptés aux VADS)
PALIER I	Douleur légère	**Antalgiques non opioïdes** : • Paracétamol • AINS (Ibuprofène, Kétoprofène)	• Antidépresseurs/anticonvulsivants pour composante neuropathique • Corticostéroïdes pour œdème inflammatoire • Soins de bouche (bains de bouche) pour les mucites
PALIER II	Douleur modérée	**Opioïdes faibles** + Antalgiques de Palier I : • Tramadol • Codéine	• Gabapentine / Prégabaline pour douleurs neuropathiques • Anesthésiques locaux (lidocaïne buccal) • Physiothérapie pour le trismus et les raideurs
PALIER III	Douleur sévère	**Opioïdes forts** + Antalgiques de Palier I : • Morphine • Oxycodone • Fentanyl (patch)	• Traitements interventionnels (blocs nerveux) • Psychothérapies de soutien • Prise en charge nutritionnelle spécialisée • Radiothérapie/ chirurgie antalgique si indiqué

Les facteurs de risque d'exacerbation des douleurs en postopératoire sont : un niveau élevé de douleurs préopératoires, un besoin d'opioïdes préopératoires, l'anxiété ou des troubles psychologiques et le tabagisme [25,26]. D'autres facteurs sont liés à la tumeur et à ses traitements, tels que le site tumoral, le stade pathologique et la complexité de la chirurgie [27].

En cas de besoin en opioïdes en postopératoire, ceux-ci doivent être utilisés pendant une courte durée et à la dose minimale requise pour calmer les douleurs. L'analgésie multimodale,

utilisant des médicaments analgésiques non opioïdes, peut réduire les douleurs postopératoires immédiates et diminuer le recours aux opioïdes [28,29]. Les médicaments les plus utilisés en analgésie multimodale sont la gabapentine/la prégabaline, suivies des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'acétaminophène et des corticostéroïdes [9].

5.Douleurs liées à la radiotherapie

La radiothérapie occupe une place primordiale dans la prise en charge des cancers des VADS. Elle est indiquée à titre curatif, adjuvant postopératoire ou dans le cadre d'une stratégie de conservation d'organe. Elle peut également être indiquée à titre palliatif en cas de cancer localement avancé et/ou métastatique. Les structures touchées par la radiothérapie sont la peau, les parties molles, l'os, les glandes, les muscles, les nerfs et les muqueuses de la région de la tête et du cou. En conséquence, les toxicités observées peuvent être aiguës ou chroniques [9]. La douleur est fréquente au cours de la radiothérapie et justifie une prise en charge spécifique afin de soulager le patient et de renforcer l'observance du traitement [9].

La radiomucite est une cause majeure de douleurs liées à la radiothérapie. Ces douleurs induites par la radiomucite diffuse s'exacerbent à partir de la 2e semaine de radiothérapie. La douleur liée à la mucite atteint son maximum à la 5e semaine et persiste quelques semaines après la radiothérapie, jusqu'à résolution de la mucite. La mucite sévère aura aussi des conséquences nutritionnelles, imposant l'hospitalisation et une prise en charge nutritionnelle [30,31].

Une autre cause de douleurs liées à la radiothérapie est la dermatite radique. Celle-ci survient suite à l'irradiation d'une surface cutanée large par une dose supérieure à 50 Gy, par exemple suite à l'irradiation des aires ganglionnaires cervicales. La dermatite radique survient précocement au début de la radiothérapie. Elle se manifeste par un prurit, une peau sèche, ensuite par un érythème confluent. Une desquamation cutanée peut survenir à la fin ou après la radiothérapie. Les douleurs de la dermatite radique sont progressives et multifocales, attribuées principalement à l'inflammation [32].

5.1. Facteurs de risque liés au patient

Certains facteurs de risque liés au patient peuvent favoriser la survenue de douleurs au cours de la radiothérapie des cancers des VADS. Certains facteurs de risque sont modifiables, tels qu'une mauvaise hygiène bucco-dentaire, une longue histoire de tabagisme et/ou d'alcoolisme [33]. Les patients qui continuent à fumer durant la radiothérapie

seraient plus algiques que les non-fumeurs ou ceux ayant arrêté le tabagisme avant la radiothérapie. Le sevrage tabagique est fortement recommandé [34].

Les comorbidités, particulièrement la dépression, favorisent la survenue et l'exacerbation de la douleur pendant la radiothérapie des cancers des VADS. Dans ce contexte, la dépression est favorisée par un terrain anxiodépressif préalable, le diagnostic de cancer ORL, les thérapies anti-tumorales chirurgicales et/ou médicales et leurs effets secondaires, et les modifications neurocognitives [35,36]. La prise en charge des patients avec une composante dépressive nécessite une prise en charge multimodale, prenant en compte les douleurs nociceptives, neuropathiques et nociplastiques, et se basant sur des approches médicamenteuses et non médicamenteuses [37].

5.2. Facteurs de risque liés aux traitements

Les traitements spécifiques du cancer, par leur nature et leur intensité, peuvent causer des douleurs. Une chimiothérapie radiosensibilisatrice à base de sels de platine peut amplifier les douleurs liées à la radiothérapie et être à l'origine de neuropathies périphériques douloureuses [38]. La dose de radiothérapie et un volume cible large peuvent impacter la douleur. L'usage de nouvelles techniques, telles que l'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), permet le ciblage de la tumeur et l'épargne des tissus sains, ce qui réduit le risque de toxicités et, par conséquent, de douleur [39]. Des études récentes de désescalade thérapeutique portant sur des cancers oropharyngés HPV positifs ont été rapportées. Ces études explorent la désescalade de la radiothérapie en dose et en volume d'irradiation, de même que l'usage de la chimiothérapie [40].

Tout patient ayant un cancer des VADS et devant recevoir un traitement par chimiothérapie et radiothérapie est à risque de développer une mucite, avec un risque de surinfection par Candida ou par herpès simplex. Cette mucite aura pour conséquences la douleur et la dysphagie. L'usage de nouvelles techniques de radiothérapie permet de réduire le champ d'irradiation, par conséquent de réduire les toxicités et les douleurs associées [41].

6.Recommendations pour la prise en charge de la douleur aigue

La prise en charge des douleurs aiguës liées aux cancers des VADS est primordiale pour préserver la qualité de vie du patient, préserver l'alimentation et l'état nutritionnel, lutter contre les troubles de la déglutition, garantir l'observance thérapeutique, un bon résultat carcinologique et, par conséquent, une amélioration de la survie [31].

Cette prise en charge nécessite une évaluation objective de la douleur et des troubles anxiodépressifs préalable aux traitements spécifiques antinéoplasiques. De même, une évaluation de l'état nutritionnel et du contexte socioéconomique est utile [9].
Nous allons traiter dans ce chapitre les principes de prise en charge de la douleur des cancers des VADS en fonction de la cause de la douleur.

6.1. La radiomucite

Les douleurs de la mucite induite par la radiothérapie des cancers des VADS, ou radiomucite, constituent un vrai défi du fait de leurs conséquences. En effet, l'inflammation et les ulcérations de la muqueuse buccale sont source d'inconfort, de difficultés alimentaires, voire d'impossibilité de s'alimenter, de difficulté d'élocution et d'un risque infectieux élevé [42]. Cette complication fréquente peut être prévenue par l'usage de bains de bouche à base de bicarbonate de sodium dès le début de la radiothérapie. L'usage de bains de bouche prévient également le risque de surinfection. Progressivement, au cours du traitement par radiothérapie, les douleurs deviennent plus intenses, justifiant l'usage d'opioïdes par voie systémique [43]. L'usage d'opioïdes en cours de radiothérapie pour les cancers ORL est assez fréquent. L'usage de lidocaïne à 0,2 % dans le bain de bouche est recommandé [44].
Le traitement pharmacologique constitue une part primordiale du traitement. Le sucralfate, un médicament protecteur de la muqueuse, réduit l'inflammation et favorise la cicatrisation des ulcérations. La lidocaïne utilisée dans le bain de bouche exerce un effet anesthésique majeur ; son utilisation est suggérée [42,43]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou bien les corticoïdes peuvent être utilisés pour réduire l'inflammation. Également, l'amifostine, un agent radioprotecteur, peut réduire l'inflammation muqueuse induite par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie [42,45]. La cryothérapie peut être indiquée à titre préventif. Le laser à faible dose peut accélérer la régénération muqueuse et exercer un effet antalgique local [42]. Une prise en charge nutritionnelle, basée sur les conseils diététiques, une supplémentation en vitamines et minéraux et, au besoin, une alimentation parentérale, est nécessaire afin de maintenir le poids du patient [42].

6.2. Douleurs au site de la chirurgie

Des douleurs persistantes au site de la chirurgie sont habituelles et peuvent être traitées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les analgésiques du palier I et II de l'OMS et au besoin par les opioïdes. L'usage de techniques d'anesthésie locorégionale telles que l'anesthésie péridurale cervicale, les infiltrations locales peut induire une amélioration majeure de la symptomatologie et réduire le recours aux opioïdes [46,47].

6.3. Douleurs de l'épaule après chirurgie radicale du cou

Après une chirurgie radicale des aires ganglionnaires cervicales et une lésion concomitante du nerf accessoire spinal, il s'installe des douleurs et des troubles fonctionnels de l'épaule. La première ligne de traitement repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et sur une physiothérapie de renforcement musculo-scapulaire [48,49]. Ces exercices ont pour objectif le renforcement des muscles affaiblis de l'épaule et l'amélioration de l'alignement postural. En cas d'inefficacité de ces traitements, des procédures interventionnelles peuvent être proposées, telles que le bloc nerveux du spinal accessoire ou le bloc du ganglion stellaire ipsilatéral [42].

6.4. Douleurs neuropathiques induites par la radiothérapie et la chimiothérapie

La prise en charge des douleurs neuropathiques constitue un défi. Ces douleurs altèrent la qualité de vie et sont la conséquence de lésions nerveuses périphériques ou centrales liées à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie [50].

La stratégie thérapeutique comporte des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques. Les traitements pharmacologiques indiqués sont les antidépresseurs tricycliques, les anticonvulsivants (gabapentine ou prégabaline), la kétamine, la méthadone et les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (la venlafaxine et la duloxétine) [51]. En plus des médicaments, des procédures interventionnelles telles que le bloc nerveux ou les techniques de neurolyse peuvent soulager la douleur neuropathique. Les techniques de neuromodulation telles que la stimulation nerveuse périphérique, la stimulation du cordon médullaire et, plus récemment, la stimulation transauriculaire du nerf vagal ont été suggérées pour soulager les douleurs neuropathiques et améliorer la qualité de vie [42].

6.5. Trismus

Le trismus est une complication courante du traitement des cancers des VADS, particulièrement après la chirurgie et la radiothérapie des cancers de la cavité buccale et du maxillaire. Le trismus entraîne une altération de la capacité à s'alimenter et de l'élocution. La capacité à maintenir une hygiène bucco-dentaire est significativement atteinte. Les approches possibles pour traiter le trismus sont la physiothérapie, impliquant des exercices de la mâchoire, et le laser à faible dose [42,52]. La pentoxifylline a été suggérée pour traiter la fibrose radio-induite responsable du trismus [52]. Les injections de toxine botulique dans le

muscle masséter permettent de diminuer le niveau de la douleur et de la spasticité, et ainsi d'entraîner une amélioration du trismus [53].

7.Support psychologique et soins palliatifs

La composante psychologique associée aux douleurs aiguës et chroniques secondaires aux traitements des cancers des VADS est d'une importance capitale et doit faire l'objet d'une approche psychologique appropriée. Ainsi, l'intégration d'une approche psychologique est indispensable. Les thérapies cognitivo-comportementales sont proposées et peuvent corriger les troubles psychologiques et soutenir les traitements pharmacologiques de la douleur [54,55]. Une prise en charge palliative, comportant le traitement des symptômes, la prise en charge nutritionnelle, la rééducation de l'élocution et un accompagnement socioéconomique, joue un rôle pivot dans la prise en charge des douleurs liées aux cancers des VADS et de leurs traitements, et contribue à l'amélioration de la qualité de vie [56,57].

Conclusions et perspectives

La prise en charge des douleurs associées aux cancers des VADS est primordiale pour maintenir le confort et améliorer la qualité de vie des patients. Cette prise en charge implique tous les spécialistes concernés par le traitement de ces cancers (oncologues médicaux, chirurgiens ORL, radiothérapeutes, spécialistes de la douleur, etc.). L'approche thérapeutique est multimodale, reposant sur des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques tels que la physiothérapie et les procédures interventionnelles. Une meilleure connaissance de la sémiologie et des mécanismes physiopathologiques de la douleur permet de proposer une approche thérapeutique personnalisée.

La prise en charge des douleurs associées aux cancers des VADS est en perpétuelle évolution. De nouvelles techniques innovantes et émergentes telles que la neurostimulation, la radiofréquence et la neuromodulation sont en cours d'investigation. De même, de nouveaux traitements pharmacologiques ciblant les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont en cours d'évaluation.

Références

1.Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain. 2019 Jan;160(1):38-44. https://doi: 10.1097/j.pain.0000000000001363.

2. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2023 Jan 18;15(3):591. https://doi: 10.3390/cancers15030591.

3. Roberto A, Greco MT, Uggeri S, Cavuto S, Deandrea S, Corli, O, Apolone G. Living systematic review to assess the analgesic undertreatment in cancer patients. Pain Pract 2022 Apr;22(4):487-496. https://doi: 10.1111/papr.13098

4. Byrd HF, Kohutek ZA. Navigating the complexities of Head and Neck cancers pain. Oral Diseases, 2024; 0:1–12 https://doi.org/10.1111/odi.15150

5. Fink R. Pain Assessment: The Cornerstone to Optimal Pain Management. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2000 Jul;13(3):236-9. https://doi: 10.1080/08998280.2000.11927681.

6. Scribante A, Pellegrini M, Pulicari F, Ghizzoni M, Modugno FP, Spadari F. Pain Assessment in Oral Medicine Through Its Different Dimensions: A Comprehensive Review. Dent J (Basel) 2023 Oct 24;11(11):246. doi: 10.3390/dj11110246.

7. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. 2021. Nociplastic Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions. Lancet 2021 May 29;397(10289):2098-2110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5.

8. Khawaja S, Bavarian R, Abdul Rehman S, Hafeez H. Head and Neck Cancer-Related Pain: A Descriptive Analysis of the Pain Phenotypes." Journal of Pain Research. 2023 Aug 25;16:2919-2927. doi: 10.2147/JPR.S411285.

9. Ghei A, Khot S. Pain management in patients with Head and Neck carcinoma. Otorhinolaryngology clinics: January-April 2010; 2(1): 69-75.

10. Cherny NI, Foley KM. Current approaches to the management of cancer pain: a review. Ann Acad Med Singap. 1994 Mar;23(2):139-59.

11. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'Leary N, LeGrand SB et al. Cancer Symptom Assessment Instruments: A Systematic Review. J Clin Oncol. 2006 Mar 20;24(9):1459-73. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8332.

12. Lee JJ, Lee MK, Kim JE, Kim HZ, Park SH, Tae JH et al. 2015. Pain Relief Scale Is More Highly Correlated With Numerical Rating Scale Than With Visual Analogue Scale in Chronic Pain Patients. Pain Physician 2015 Mar-Apr;18(2):E195-200.

13. Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, Houde RW, Holland JC, Foley KM. The Memorial Pain Assessment Card. A Valid Instrument for the Evaluation of Cancer Pain. Cancer. 1987 Sep 1;60(5):1151-8. doi: 10.1002/1097-0142(19870901)60

14. Dworkin RH, Turk DC, Trudeau JJ, Benson C, Biondi DM, Katz NP et al. Validation of the Short-form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in acute low back pain. J Pain. 2015 Apr;16(4):357-66. doi: 10.1016/j.jpain.2015.01.012

15. Amtmann D, Cook KF, Jensen MP, Chen WH, Choi S, Revicki D et al. Development of a PROMIS Item Bank to Measure Pain Interference. Pain. 2010 Jul;150(1):173-182. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.025.

16. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 Country Field Study of the EORTC QLQ- C30 (Version 3.0) and the Head and Neck Cancer Specific Module (EORTC QLQ-H&N35) in Head and Neck Patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000 Sep;36(14):1796-807. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00186-6.

17. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M et al. Assessing Symptom Distress in Cancer Patients. Cancer 2000 Oct 1;89(7):1634-46.

18. Ridner SH, Rhoten BA, Niermann KJ, Murphy BA, Dietrich MS. Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey, Version 2.0: Clinical and Research Utility for Identification of Symptom Clusters and Changes in Symptoms Over Time. Oral Oncol 2018 Aug:83:25-31. doi: 10.1016/j.oraloncology

19. Zigmond AS and Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447

20. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 2001 Sep;16 (9): 606-13. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x.

21. Oliveira KG, von Zeidler SV, von Podestá JR, Sena A, Souza ED, Lenzi J et al. Influence of Pain Severity on the Quality of Life in Patients With Head and Neck Cancer Before Antineoplastic Therapy. BMC Cancer. 2014 Jan 24;14:39. doi: 10.1186/1471-2407-14-39.

22. Salwey L, L'Huillier V, Zaid M, Vené Y, Tavernier L, Mauvais O. Neuropathic Pain at Diagnosis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2020 Nov; 137 (5):377-380. doi: 10.1016/j.anorl.2020.03.004.

23. Ye Y, Cardoso DM, Kayahara GM, Bernabé DG. A Pilot Study to Improve Pain Phenotyping in Head and Neck Cancer Patients. Front Pain Res (Lausanne).2023 May 11; 4:1146667. doi:10.3389/fpain.2023.1146667

24. Schaller AKCS, Peterson A, Bäckryd E. Pain Management in Patients Undergoing Radiation Therapy for Head and Neck Cancer–A Descriptive Study.
Scand J Pain. 2020 Dec 10;21(2):256-265. doi: 10.1515/sjpain-2020-0067

25. Suffeda A, Meissner W, Rosendahl J, Guntinas-Lichius O. Influence of Depression, Catastrophizing, Anxiety, and Resilience on Postoperative Pain at the First Day After Otolaryngological Surgery: A prospective single center cohort observational study. Medicine (Baltimore) 2016 Jul;95(28):e4256. doi: 10.1097/MD.0000000000004256.

26. Anne S, Mims JW, Tunkel DE, Rosenfeld RM, Boisoneau DS, Brenner MJ et al. Clinical Practice Guideline: Opioid Prescribing for Analgesia After Common Otolaryngology Operations. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Apr;164(2_suppl):S1-S42. doi: 10.1177/0194599821996297.

27. Bianchini C, Malagò M, Crema L, Aimoni C, Matarazzo T, Bortolazzi S et al. Post- Operative Pain Management in Head and Neck Cancer Patients: Predictive Factors and Efficacy of Therapy. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016 Apr;36(2):91-6. doi: 10.14639/0392-100X-499

28. Go BC, Go CC, Chorath K, Moreira A, Rajasekaran K. Multimodal Analgesia in Head and Neck Free Flap Reconstruction: A Systematic Review
Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 May; 166(5):820-831. doi: 10.1177/01945998211032910

29. Go BC, Go CC, Chorath K, Moreira A, Rajasekaran K. Nonopioid Perioperative Analgesia in Head and Neck Cancer Surgery: A Systematic Review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2022 May 9; 8(2):107-117. doi: 10.1002/wjo2.62.

30. Sonis ST. The Pathobiology of Mucositis. Nat Rev Cancer. 2004 Apr;4(4):277-84. doi: 10.1038/nrc1318.

31. Iovoli AJ, Turecki L, Qiu ML, Khan M, Smith K, Yu H et al. Severe Oral Mucositis After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck
Cancer. JAMA Netw Open. 2023 Oct 2;6(10):e2337265. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.37265.

32. Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. Radiation-Induced Skin Injury: Pathogenesis, Treatment, and Management. Aging (Albany NY). 2020 Nov 16;12(22):23379-23393. doi: 10.18632/aging.103932.

33. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Med Sci (Basel). 2023 Jun 13;11(2):42. doi: 10.3390/medsci11020042

34. Logan HL, Fillingim RB, Bartoshuk LM, Sandow P, Tomar SL, Werning JW et al. Smoking Status and Pain Level Among Head and Neck Cancer Patients. J Pain. 2010 Jun;11(6):528-34. doi: 10.1016/j.jpain.2009.09.006.

35. Lydiatt WM, Moran J, Burke WJ. A Review of Depression in the Head and Neck Cancer Patient. Clin Adv Hematol Oncol. 2009 Jun;7(6):397-403.

36. Yadav P, Karkal R, Kakunje A, Mahatme N, Akhilesh M. Prevalence of Depressive Disorders Among Head-And-Neck Cancer Patients: A Hospital-Based, Cross- Sectional Study. Indian J Psychiatry 2019;61(4):409-414. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_511_18

37. Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. Nociplastic Pain and Central Sensitization in Patients With Chronic Pain Conditions: A Terminology Update for Clinicians. Braz J Phys Ther 2023 May-Jun; 27(3):100518. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100518.

38. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J. Maor M. Goepfert H et al. Outcome of Salvage Total Laryngectomy Following Organ Preservation Therapy: The Radiation Therapy Oncology Group Trial 91-11. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jan;129(1):44-9. doi: 10.1001/archotol.129.1.44.

39. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KCS. Intensity- Modulated Radiation Therapy in Head and Neck Cancers: An Update. Head Neck. 2007 Apr; 29(4):387-400. doi: 10.1002/hed.20332.

40. Kang JJ, Yu Y, Chen L, Zakeri K, Gelblum DY, McBride SM et al. Consensuses, Controversies, and Future Directions in Treatment Deintensification for Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer.
CA Cancer J Clin 2023 Mar;73(2):164-197. doi: 10.3322/caac.21758.

41. Pispero A, Lombardi N, Manfredi M, Varoni EM, Sardella A, Lodi G. Oral Infections in Oral Cancer Survivors: A Mini-Review. Front Oral Health. 2022 Oct 21;3:970074. doi: 10.3389/froh.2022.970074.

42. Imani F, Mohebbi S, Mohseni M, Karimi B, Rahimi S, Dikafraz shokooh GA. A Narrative review of pain management in Head and Neck cancer: Integrating Multimodal Analgesia and Interventional Procedures. Anesth Pain Med. 2024 June; 14(3): e146825. doi: 10.5812/aapm-146825.

43. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, Loprinzi CL, Rine G, Curtis A et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid
Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain.
JAMA. 2019 Apr 16;321(15):1481-1490. doi: 10.1001/jama.2019.3504.

44. Blanchard A, Yarom N, Levi L, Cheng KKF, Bossi P, Zadik Y et al. Clinicians' Experience With Topical Benzydamine and Morphine for the Management of Oral Mucositis: Adverse Effects and Barriers. Support Care Cancer 2022 Dec;30(12):10255-10262. doi: 10.1007/s00520-022-07443-2.

45. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of normal
tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin,
esophagus, and lung). Cancer J 2013 May-Jun;19(3):231-7. doi: 10.1097/PPO.0b013e31829453fb.

46. Ing JW. Head and Neck Cancer Pain. Otolaryngol Clin North Am. 2017 Aug;50(4):793-806. doi: 10.1016/j.otc.2017.04.001

47. Cardoso LR, Rizzo CC, de Oliveira CZ, dos Santos CR, Carvalho AL.

Myofascial pain syndrome after head and neck cancer treatment: Prevalence, risk factors, and influence on quality of life. Head Neck 2015 Dec;37(12):1733-7. doi: 10.1002/hed.23825.

48. Rodriguez AM, Komar A, Ringash J, Chan C, Davis AM, Jones J et al. A scoping review of rehabilitation interventions for survivors of head and neck cancer. Disabil Rehabil. 2019 Aug;41(17):2093-2107.
doi: 10.1080/09638288.2018.1459880.

49. Kim SY, Oh JS. Scapula muscle exercises using the Neurac technique for a patient after radical dissection surgery: a case report. Physiother Theory Pract 2020 Dec;36(12):1485-1492. doi: 10.1080/09593985.2019.1566940.

50. Rojo RD, Ren JL, Lipe DN, Badr H, Shete S, Hanna EY, et al. Neuropathic pain prevalence and risk factors in head and neck cancer survivors. Head Neck. 2022 Dec;44(12):2820-2833. doi: 10.1002/hed.27199.

51. Kouri M, Rekatsina M, Vadalouca A, Siafaka I, Vardas E, Papadopoulou E, et al. Pharmacological Management of Neuropathic Pain after Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review.
J Clin Med 2022 Aug 19;11(16):4877. doi: 10.3390/jcm11164877.

52. Karlsson O, Karlsson T, Pauli N, Andrell P, Finizia C. Jaw exercise therapy for the treatment of trismus in head and neck Cancer: a prospective three-year follow-up study. Support Care Cancer 2021 Jul;29(7):3793-3800. doi: 10.1007/s00520-020-05517-7.

53. Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus.
Am J Clin Oncol 2001 Aug;24(4):366-9. doi: 10.1097/00000421-200108000-00010.

54. Maindet C, Burnod A, Minello C, George B, Allano G, Lemaire A. Strategies of complementary and integrative therapies in cancer- related pain-attaining exhaustive cancer pain management. Support Care Cancer 2019 Aug;27(8):3119-3132. doi: 10.1007/s00520-019-04829-7.

55. Bossi P, Ghiani M, Argenone A, Depenni R. Is pain part of a systemic syndrome in head and neck cancer ?. Support Care Cancer. 2020 Feb;28(2):451-459. doi: 10.1007/s00520-019-05147-8

56. Lu R, Yu Q. Impact of Continuous Nursing on Quality of Life and Psychological Well-being in Advanced Lung Cancer Patients.
Altern Ther Health Med 2025 Jan;31(1):436-441.

57. Weaver A, Smith M, Wilson S, Douglas CM, Montgomery J, Finlay F.
Palliation of head and neck cancer: a review of the unique difficulties. Int J Palliat Nurs 2022 Jul 2;28(7):333-341. doi: 10.12968/ijpn.2022.28.7.333.

Prise en charge psychologique dans le cancer du nasopharynx

Rania Lansari, Amine Larnaout

Service de Psychiatrie D, Hôpital Razi, La Manouba

La détresse psychologique est fréquente chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé. La littérature, malgré une certaine hétérogénéité méthodologique, converge sur un constat clair : l'anxiété et la dépression sont des troubles fréquents dans cette population (1). Les études rapportent une prévalence d'**anxiété** variant entre 18 et 64 %, et de **dépression** entre 19 et 56 % (2,3). Le niveau global de détresse est généralement modéré à élevé, mais il diffère en fonction des caractéristiques des échantillons étudiés, de la temporalité (avant, pendant ou après la radiothérapie) et des outils d'évaluation employés.

De nombreux **facteurs** cliniques, thérapeutiques, démographiques et psychosociaux influencent la prévalence et l'évolution de la détresse psychologique chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé. L'identification précoce des groupes à haut risque permet de cibler plus efficacement les interventions. Dans l'ensemble, les taux les plus élevés sont observés au cours de la phase active de radiothérapie, mais des niveaux significatifs de symptômes persistent également chez les survivants à long terme (4). Les effets secondaires liés à la radiothérapie tel que la sécheresse buccale, la fatigue, la dysphagie ou la baisse de l'acuité auditive sont associés à une détresse accrue et à une altération de la qualité de vie chez les survivants (5). Sur le plan clinique, un stade tumoral avancé s'accompagne d'une altération de la santé mentale plus importante (1).

Certains facteurs sociodémographiques, tels que un âge avancé, le sexe féminin ou le tabagisme, constituent des prédicteurs indépendants de l'anxiété et de la dépression (6). La résilience et la perception d'un bon soutien social jouent un rôle médiateur protecteur dans la survenue de symptômes anxieux ou dépressifs (7). Par ailleurs, certains styles de coping dysfonctionnels, comme le désespoir ou la préoccupation anxieuse, sont plus fréquents chez les patients présentant une anxiété ou une dépression cliniquement significative (8).

Chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé, la détection de la détresse psychologique est parfois difficile. En effet, les symptômes liés au cancer, les effets indésirables liés aux traitements et les manifestations anxiodépressives s'entremêlent, rendant

difficile l'identification spécifique des troubles psychologiques. Néanmoins, certaines manifestations apparaissent plus discriminantes. Ainsi, **l'humeur triste, le manque d'énergie et la difficulté à se détendre** se révèlent être les symptômes les plus déterminants. Les troubles du sommeil, quant à eux, occupent une place particulière en constituant un **symptôme-pont** reliant les différents groupes de manifestations (9).

Parmi les instruments de dépistage disponibles, le **GAD-7** et le **PHQ-9** sont parmi les plus utilisés pour évaluer respectivement l'anxiété et la dépression. Leurs intérêts résident dans leur brièveté, leur facilité d'administration et leur bonne acceptabilité par les patients, ce qui en fait des outils adaptés à la pratique clinique en oncologie. Les lignes directrices de **l'American Society of Clinical Oncology** en recommandent l'utilisation systématique afin de dépister précocement les troubles anxiodépressifs et d'orienter la prise en charge (10). Dans le cas particulier du cancer du nasopharynx, plusieurs travaux ont confirmé la fiabilité et la validité de ces deux outils, permettant d'identifier des seuils adaptés à cette population. En outre, l'échelle **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** est également largement utilisée dans la recherche sur le carcinome nasopharyngé, elle a été appliquée dans plusieurs grandes cohortes et études longitudinales, apportant une documentation précieuse sur l'évolution de la détresse psychologique au fil du temps (4).

L'intégration de ces outils dans le suivi clinique constitue ainsi un moyen pertinent d'améliorer la détection précoce de la détresse psychologique et d'orienter une prise en charge ciblée, contribuant ainsi à une meilleure qualité de vie des patients atteints de cancer (9). Il est recommandé de réaliser le **dépistage à des moments clés** du parcours de soins : avant le début du traitement, au cours de la radiothérapie et à la fin du traitement ainsi que lors du suivi des survivants. Cette stratégie se justifie par l'augmentation notable de la prévalence des symptômes anxiodépressifs pendant la radiothérapie et par la persistance d'une morbidité psychologique parfois plusieurs années après la fin des traitements (5).

La prise en charge psychologique des patients atteints de carcinome nasopharyngé doit être envisagée de manière ciblée et multidimensionnelle. Un premier aspect consiste à contrôler les toxicités liées aux traitements, telles que la xérostomie, la dysphagie ou la fatigue, car la maîtrise de ces symptômes contribue à améliorer la qualité de vie et peut atténuer la détresse psychologique (11).

Un second axe repose sur **l'accompagnement psychologique** au cours de la radiothérapie, période où l'anxiété et la dépression atteignent fréquemment des niveaux élevés. Une attention particulière doit être portée aux patients identifiés comme plus vulnérables. Pour ces patients, l'intervention précoce d'équipes spécialisées en psycho-oncologie ou en soins infirmiers de soutien peut contribuer à réduire la charge émotionnelle et à renforcer les ressources d'adaptation (12).

Chez les patients atteints de carcinome nasopharyngé, **la prise en charge psychologique** repose sur des approches qui ont fait leurs preuves dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Plusieurs modalités peuvent être mobilisées, de façon complémentaire, en fonction des besoins et du parcours de soins de chaque patient (13).

La **psychoéducation** constitue un outil essentiel. Elle fournit au patient et à son entourage des informations claires et adaptées concernant le cancer, les traitements et leurs effets secondaires. Cette meilleure compréhension diminue l'incertitude, améliore l'adhésion thérapeutique et favorise un sentiment de contrôle sur la situation (14).

Les **thérapies cognitivo-comportementales** occupent une place centrale. Elles visent à identifier et à modifier les pensées négatives liées à la maladie, aux traitements et à leurs séquelles, telles que la xérostomie, la dysphagie ou encore les modifications de l'image corporelle (15). Elles permettent de réduire l'anxiété et la dépression tout en favorisant des stratégies d'adaptation plus fonctionnelles. Chez les survivants à long terme, l'accent doit être mis sur la prise en charge des médiateurs cognitifs, tels que la perception de la maladie ou le sens donné à l'expérience vécue (16).

Les psychothérapies fondées sur **la pleine conscience et l'acceptation**, telles que la mindfulness-based stress reduction (MBSR) ou l'acceptance and commitment therapy (ACT), aident les patients à mieux vivre avec les limitations imposées par la maladie. Elles favorisent une attitude d'acceptation, réduisent le stress perçu et apportent un soutien précieux dans la gestion de la douleur ou de la fatigue chronique (17).

Les **groupes de soutien** et les formats collectifs offrent, quant à eux, un espace d'échange et de partage entre patients. Ils contribuent à rompre l'isolement, à normaliser les émotions vécues et à renforcer la résilience grâce à l'appui du groupe et à l'expérience partagée (14).

Enfin, le **counseling psychosocial bref** peut être proposé dans les moments charnières du parcours : annonce du diagnostic, mise en route du traitement, gestion d'une rechute ou confrontation aux séquelles invalidantes. Ces interventions de courte durée apportent un soutien émotionnel ciblé et aident à traverser des périodes particulièrement éprouvantes (13).

Les formats à distance, tels que la **téléconsultation et les interventions téléphoniques**, offrent une alternative efficace lorsque les ressources en présentiel sont limitées (18). Ils permettent de réduire les inégalités d'accès, d'apporter une plus grande flexibilité organisationnelle et d'assurer la continuité du soutien psychologique, avec une efficacité comparable aux approches traditionnelles.

Le **traitement pharmacologique** de l'anxiété et de la dépression doit, en premier lieu, tenir compte, des interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie et la radiothérapie, de l'état général du patient, des effets secondaires et des fonctions hépatiques et rénales. Les inhibiteurs sélectifs (ISRS) de la recapture de la sérotonine tels que la sertraline, l'escitalopram, le citalopram et la fluoxétine sont les médicaments à prescrire de première intention vu leur efficacité, leur bonne tolérance générale et le bas risque d'interactions médicamenteuses avec les anticancéreux (19). Il faut néanmoins surveiller certains effets indésirables tels que la mauvaise tolérance digestive, le risque d'hyponatrémie et d'hypocoagulabilité sanguine. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) pourraient représenter aussi une option thérapeutique (20). À l'instar des ISRS, elles peuvent avoir un effet sur les douleurs neuropathiques post-radiques, mais une surveillance stricte de la tension artérielle, surtout en début de traitement, s'impose. La mirtazapine pourrait être indiquée en cas d'insomnie ou de perte de l'appétit (21). Les antidépresseurs tricycliques sont les molécules de dernier recours, recommandés en cas de résistance aux autres classes, et ceci à cause de leurs effets indésirables anticholinergiques (20). Néanmoins, à petites doses, elles peuvent être indiquées pour leur rôle antalgique. Les benzodiazépines, lorsqu'elles sont utilisées, doivent être d'usage ponctuel pour traiter un état anxieux aigu ou des troubles du sommeil. Leurs effets indésirables peuvent inclure le risque de détresse respiratoire, de sédation, d'interaction avec les opioïdes et la confusion mentale (22).

Ainsi, la prise en charge psychologique du carcinome nasopharyngé doit être envisagée comme un ensemble de modalités complémentaires, adaptées à la phase de la maladie, à l'intensité de la détresse et aux préférences du patient.

Sur le plan organisationnel, l'intégration de **parcours de dépistage** systématique dans le flux de soins oncologiques est essentielle. Les patients identifiés devraient être orientés vers des services spécialisés en psycho-oncologie, en gestion des symptômes ou vers des soins de support multidisciplinaires (23).

Enfin, chez les survivants, un suivi régulier, incluant la réévaluation périodique de la détresse psychologique, est nécessaire afin de détecter la persistance ou la réapparition de symptômes anxiodépressifs (24). De plus, une **réhabilitation** ciblée des séquelles de la radiothérapie, qu'il s'agisse de troubles fonctionnels, nutritionnels ou sensoriels, doit être proposée, car ces séquelles entretiennent souvent une morbidité psychologique durable. L'enjeu est ainsi d'assurer une continuité de la prise en charge, qui ne s'arrête pas à la fin du traitement mais accompagne le patient dans son parcours de survie après le cancer (13).

Références

1. Jimenez-Labaig P, Aymerich C, Braña I, Rullan A, Cacicedo J, González-Torres MÁ, et al. A comprehensive examination of mental health in patients with head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. JNCI Cancer Spectrum. 30 avr 2024;8(3): 031.

2. Bonafede M, d'Errico A, Rugarli S, Mensi C, Miligi L, Calisti R, et al. The psychological impact of diagnosis of sinonasal, nasopharyngeal, and laryngeal cancers: a systematic review. Front Psychol. 15 juill 2024;15:1355186.

3. Wang WX, Wu YS, Qi LP, Wu AMS, Zhu YY, Gong WJ, et al. Prevalence of mental disorders and their associations with age at diagnosis and time since diagnosis of nasopharyngeal cancer. Front Public Health. 3 déc 2024;12:1469001.

4. Wang C, Chen J, Su L, Hua Y, Ye J, Song X, et al. The psychological status in patients with nasopharyngeal carcinoma during radiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol. févr 2022;279(2):1035-42.

5. McDowell LJ, Rock K, Xu W, Chan B, Waldron J, Lu L, et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. oct 2018;102(2):340-52.

6. Rohde RL, Adjei Boakye E, Challapalli SD, Patel SH, Geneus CJ, Tobo BB, et al. Prevalence and sociodemographic factors associated with depression among hospitalized patients with head and neck cancer—Results from a national study. Psycho-Oncology. déc 2018;27(12):2809-14.

7. Ning J, Huang J, Liao Y, Long J, Zeng P. Trajectories and influencing factors of psychological distress in nasopharyngeal carcinoma patients receiving radiotherapy (incorporating genetic factors): a multicenter longitudinal study. Front Oncol. 27 août 2025;15:1640266.

8. Ghiggia A, Castelli L, Riva G, Tesio V, Provenzano E, Ravera M, et al. Psychological distress and coping in nasopharyngeal cancer: an explorative study in Western Europe. Psychology, Health & Medicine. 21 avr 2017;22(4):449-61.

9. Zhan ZJ, Huang HY, Xiao YH, Zhao YP, Cao X, Cai ZC, et al. Anxiety and depression in nasopharyngeal carcinoma patients and network analysis to identify central symptoms: A cross-sectional study from a high-incidence area. Radiotherapy and Oncology. août 2024;197:110324.

10. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, Gruman J, Champion VL, Massie MJ, et al. Screening, Assessment, and Care of Anxiety and Depressive Symptoms in Adults With Cancer: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation. JCO. 20 mai 2014;32(15):1605-19.

11. Lin N, Zhou X, Wang Y, Zhou J, Li Y, Tan K, et al. Effect of enhanced recovery after radiotherapy (ERAR) on the quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: A randomized controlled trial. Oral Oncology. mai 2025;164:107269.

12. Liu XL, Chen BZ, Lin YY, Chen ZX, Zhu QH. The Communication-Based Intervention Program Based on Narrative Medicine Theory Effectively Improves the Quality of Nursing Care for Nasopharyngeal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy. CMAR. sept 2025;Volume 17:1925-34.

13. Richardson AE, Broadbent E, Morton RP. A systematic review of psychological interventions for patients with head and neck cancer. Support Care Cancer. juin 2019;27(6):2007-21.

14. Anghel T, Melania BL, Costea I, Albai O, Marinca A, Levai CM, et al. Review of Psychological Interventions in Oncology: Current Trends and Future Directions. Medicina. 6 févr 2025;61(2):279.

15. Liu F, Fu S nan, Chen Y zhu, Yan O ying, Tong F, Peng W lian, et al. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety, Response Rates and Adverse Events in Patients with Locoregional Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Integr Cancer Ther. janv 2021;20:15347354211006179.

16. Liu F, Wang H, Jiang C, Wu X, Fan C, Ye X, et al. Long Term Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Late Toxicities, Depressive and Anxiety Symptoms in Patients with Locoregional Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy: A Randomized, Controlled Clinical Trial. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. oct 2024;120(2):S37.

17. Fashler SR, Weinrib AZ, Azam MA, Katz J. The Use of Acceptance and Commitment Therapy in Oncology Settings: A Narrative Review. Psychol Rep. avr 2018;121(2):229-52.

18. Qin M, Chen B, Sun S, Liu X. Effect of Mobile Phone App–Based Interventions on Quality of Life and Psychological Symptoms Among Adult Cancer Survivors: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Med Internet Res. 19 déc 2022;24(12):e39799.

19. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in patients with cancer. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of

Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 26 oct 2025]. p. CD011006. Disponible sur: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011006

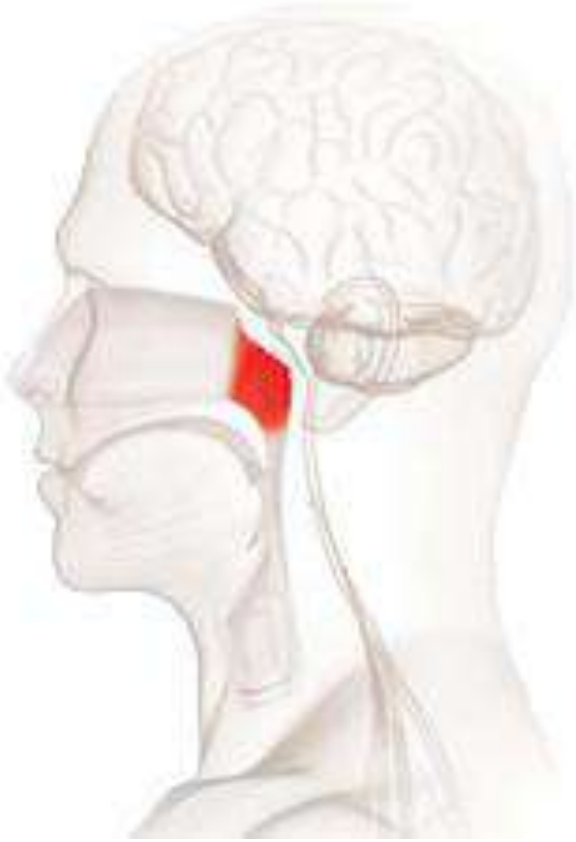
20. Ginsburg A. Cancer-Related Depression and Potential Pharmacologic Therapies. Baylor University Medical Center Proceedings. oct 2008;21(4):439-41.

21. Li M, Kennedy EB, Byrne N, Gérin-Lajoie C, Katz MR, Keshavarz H, et al. Management of Depression in Patients With Cancer: A Clinical Practice Guideline. JOP. août 2016;12(8):747-56.

22. O'Donnell SB, Nicholson MK, Boland JW. The Association Between Benzodiazepines and Survival in Patients With Cancer: A Systematic Review. Journal of Pain and Symptom Management. mai 2019;57(5):999-1008.e11.

23. Smith JD, Shuman AG, Riba MB. Psychosocial Issues in Patients with Head and Neck Cancer: an Updated Review with a Focus on Clinical Interventions. Curr Psychiatry Rep. sept 2017;19(9):56.

24. Humphris G. Psychological management for head and neck cancer patients: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. mai 2016;130(S2):S45-8.



Chapitre XI

Carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique

Carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique

Ines Lajnaf, Cyrine Belfekih, Mehdi Balti

Service carcinologie médicale Hôpital Militaire Tunis

Alia Mousli, Khadija Ben Zid, Chiraz Nasr

Service radiothérapie Institut Salah Azaiez Tunis

Sommaire

Chapitre XI : Carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique 176

1. Présentation clinique et histoire naturelle 305
   1.1 Sites métastatiques 305
   1.2 Métastases synchrones et métachrones 306
2. Facteurs pronostiques dans le carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique 306
   2.1 Facteurs cliniques et anatomiques 306
   2.2 Facteurs biologiques et tumoraux 307
   2.3 ADN EBV plasmatique 307
   2.4 Facteurs moléculaires 308
   2.5 Implications pronostiques et thérapeutiques 308
3. Prise en charge thérapeutique 308
   3.1 Chimiothérapie historique : Cisplatine + 5-Fluorouracile (PF) 308
   3.2 Étude pivot GEM20110714 : Gemcitabine–Cisplatine (GP) versus PF 309
   3.3 Du standard de la chimiothérapie à l'ère de l'immunothérapie 309
   3.4 Étude CAPTAIN-1st : Camrelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 310
   3.5 Étude JUPITER-02 : Toripalimab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 311
   3.6 Étude RATIONALE-309 : Tislelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP 312
   3.7 Immunothérapie en monothérapie dans l'UCNT métastatique 313
      3.7.1 Nivolumab – Étude CheckMate 358 313
      3.7.2 Pembrolizumab – Études KEYNOTE-028 et KEYNOTE-122 314
      3.7.3 Conclusion – Immunothérapie en monothérapie 315
4. Thérapies ciblées dans l'UCNT récidivant ou métastatique 315
   4.1 Place et données cliniques des thérapies ciblées 315
   4.1 Ciblage de l'EGFR 315
   4.2 Ciblage de l'angiogenèse (VEGF/VEGFR) 316
   4.3 Autres cibles moléculaires 316

4.4 Synthèse et positionnement actuel 316
5. Recommandations actuelles (ESMO / NCCN) – UCNT récidivant ou métastatique . 317
5.1 Première ligne (maladie récidivante non curable ou métastatique) 317
5.2 Deuxième ligne et au-delà (après progression sous platine) 318
5.2.1 Immunothérapie en monothérapie (anti-PD-1) 318
5.2.2 Chimiothérapie de rattrapage (si patient éligible) 318
5.2.3 Thérapies ciblées 319
5.3 Schéma décisionnel de prise en charge de l'UCNT récidivant ou métastatique 318
6. Place du traitement locorégional 319
7. Conclusion 320
Références 322

Le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) est une tumeur épithéliale rare à l'échelle mondiale mais endémique dans certaines régions, notamment l'Asie du Sud-Est, le Maghreb et l'Afrique du Nord. Étroitement associé au virus d'Epstein-Barr (EBV), il se distingue par une radiosensibilité et une chimiosensibilité marquées. Malgré les progrès thérapeutiques, le stade métastatique reste de pronostic réservé. Ces dernières années, l'émergence de l'immunothérapie, en particulier des inhibiteurs de PD-1, a profondément modifié la prise en charge en première ligne [1–5]. Ce chapitre fait le point sur les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des carcinomes nasopharyngés métastatiques, en s'appuyant sur les données des essais cliniques récents et les recommandations internationales.

1. Présentation clinique et histoire naturelle

Le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) est cara**ctérisé par une fort potentiel** métastatique, traduisant le caractère systémique et agressif de la maladie. Les métastases peuvent être synchrones, présentes dès le diagnostic initial, ou métachrones, survenant après un traitement locorégional pourtant optimal.

1.1 Sites métastatiques [1-6]

L'os constitue le site métastatique le plus fréquemment atteint, avec une incidence estimée entre 65 et 68 % [1]. Dans certaines séries africaines, cette proportion peut atteindre des valeurs plus élevées. Ces métastases sont souvent multiples et responsables de complications sévères (douleurs, fractures pathologiques, compression médullaire).

Le foie représente le second site métastatique viscéral le plus fréquent (30–41 %). L'atteinte hépatique est reconnue comme un facteur pronostique péjoratif, associée à une diminution de la survie globale.

Les métastases pulmonaires sont observées dans environ 25–30 % des cas.

Les atteintes ganglionnaires à distance concernent environ 30 % des patients métastatiques. Les localisations cérébrales restent exceptionnelles.

1.2 Métastases synchrones et métachrones

Les métastases synchrones sont rapportées chez environ 4 à 11 % des patients, tandis que les métastases métachrones surviennent chez 8 à 58 % des patients selon les séries [6].

Sur le plan pronostique, une différence significative de survie est observée entre ces deux situations :

- **UCNT métastatique synchrone** : survie globale médiane d'environ **23,3 mois**
- **UCNT métastatique métachrone** : survie globale médiane d'environ **36,7 mois**

Dans les séries de vie réelle hétérogènes, la survie globale médiane reste plus limitée, estimée à **10–13 mois**, soulignant l'impact du stade métastatique sur le pronostic.

Ces données confirment le **caractère systémique de la maladie**, même après un traitement locorégional optimal, et justifient une approche thérapeutique essentiellement systémique dès la phase métastatique.

2.Facteurs pronostiques dans le carcinome indifférencié du nasopharynx métastatique

Le pronostic du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) au stade métastatique est hétérogène et dépend de plusieurs facteurs cliniques, biologiques, tumoraux et moléculaires. L'identification de ces facteurs permet d'affiner l'évaluation pronostique et d'orienter la stratégie thérapeutique.

2.1 Facteurs cliniques et anatomiques [6]

- **Type de métastases**
  Les métastases synchrones sont associées à un pronostic plus défavorable que les métastases métachrones, avec une survie globale médiane plus courte.
- **Nombre de sites métastatiques**
  Une atteinte oligométastatique est associée à un meilleur pronostic comparativement aux métastases multiples.
- **Localisation des métastases**
  L'atteinte hépatique constitue l'un des facteurs pronostiques les plus péjoratifs dans le

UCNT métastatique, associée à une survie globale réduite.

Les métastases osseuses isolées ont un pronostic relativement plus favorable.

- **Performance status (PS)**

  Un PS ≥ 2 est associé à une survie diminuée et à une tolérance moindre aux traitements systémiques.

2.2 Facteurs biologiques et tumoraux

- **Charge tumorale**

  Une charge tumorale élevée, qu'elle soit évaluée par le nombre de métastases ou leur volume, est corrélée à un pronostic défavorable.
- **Volume tumoral élevé**

  Bien que principalement étudié dans les formes localisées, un volume tumoral initial important est également associé à un risque accru de progression et de dissémination métastatique.
- **Intensité de fixation au TEP-TDM**

  Une fixation tumorale élevée (SUVmax > 5) est rapportée comme facteur indépendant de mauvais pronostic, associée à une diminution de la survie sans progression et de la survie globale.

2.3 ADN EBV plasmatique [7]

L'ADN EBV plasmatique représente un biomarqueur central dans le UCNT métastatique.

- Un taux élevé au diagnostic est associé à une charge tumorale importante et à une survie réduite.
- Une diminution rapide ou une négativation sous traitement est corrélée à une meilleure réponse thérapeutique et à un pronostic plus favorable.
- Le suivi sériel de l'ADN EBV plasmatique permet une évaluation dynamique de la réponse et une détection précoce de la progression.

La variabilité des techniques de dosage limite cependant la définition d'un seuil universellement applicable.

2.4 Facteurs moléculaires

Lorsque les analyses moléculaires ou immunohistochimiques sont réalisées, certains marqueurs ont une valeur pronostique dans les formes métastatiques :

- Surexpression du VEGF
  Associée au stade métastatique, traduisant une angiogenèse tumorale accrue.
- Amplification du gène PIK3CA
  Corrélée à l'extension métastatique, à l'envahissement ganglionnaire et à une réduction de la survie globale.
- Surexpression de l'EGFR
  Fréquente dans les cancers du cavum, elle est associée à un pronostic défavorable, bien que son impact thérapeutique reste limité en pratique courante.

2.5 Implications pronostiques et thérapeutiques

L'ensemble de ces facteurs souligne le caractère systémique du UCNT métastatique et justifie une prise en charge reposant sur des traitements systémiques efficaces dès la première ligne, avec une place centrale de l'immunothérapie, en particulier chez les patients présentant une charge tumorale élevée et une forte immunogénicité liée à l'EBV.

3.Prise en charge thérapeutique

3.1 Chimiothérapie historique : Cisplatine + 5-Fluorouracile (PF)

Le doublet cisplatine + 5-fluorouracile (PF) a longtemps constitué le standard historique de la chimiothérapie palliative dans les formes récidivantes ou métastatiques du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT). Ce schéma a démontré une activité antitumorale significative, avec des taux de réponse objective rapportés autour de 60 à 70 % dans les séries historiques [8-9].

Cependant, l'efficacité de ce protocole restait limitée à long terme, avec une survie sans progression (PFS) d'environ 8 mois et une survie globale médiane estimée entre 10 et 12 mois.

Ces résultats ont motivé le développement de nouvelles stratégies.

3.2 Étude pivot GEM20110714 : Gemcitabine–Cisplatine (GP) versus PF

L'étude GEM20110714 est un essai de phase III, ayant inclus des patients atteints de carcinome du nasopharynx récidivant ou métastatique, traités en première ligne [1]. Les patients ont été randomisés entre un bras gemcitabine–cisplatine (GP) et un bras cisplatine–5-fluorouracile (PF). L'objectif principal de l'essai était la survie sans progression (PFS). L'étude a montré une réduction significative du risque de progression en faveur du bras GP, avec un Hazard ratio (HR) d'environ 0,55 ($p < 0,001$). Un bénéfice significatif en survie globale a également été observé, avec un HR de 0,72 ($p = 0,004$). La survie globale médiane était de 22,1 mois dans le bras GP contre 18,6 mois dans le bras PF. Au-delà du gain médian, l'essai a mis en évidence un impact majeur à long terme, avec une amélioration nette des taux de survie à 3 et 5 ans. Le bénéfice observé repose sur une réduction durable du risque de décès, traduite par une séparation prolongée des courbes de survie.

L'analyse des sous-groupes prédéfinis a montré un bénéfice cohérent du protocole GP dans l'ensemble des populations étudiées, sans interaction significative entre le traitement et les sous-groupes. L'efficacité du protocole GP était maintenue chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic, notamment une atteinte hépatique, une charge virale EBV élevée et une maladie polymétastatique. Ces résultats ont clairement établi le doublet gemcitabine–cisplatine comme nouveau standard de première ligne dans les formes récidivantes ou métastatiques du carcinome indifférencié du nasopharynx, constituant le socle thérapeutique sur lequel se sont appuyées les stratégies ultérieures, notamment l'intégration de l'immunothérapie.

3.3 Du standard de la chimiothérapie à l'ère de l'immunothérapie

L'introduction du doublet gemcitabine–cisplatine (GP) a marqué une avancée majeure dans la prise en charge du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) métastatique, en s'imposant comme le standard de première ligne pendant plus d'une décennie. Ce schéma a permis une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale par rapport aux protocoles historiques [1]. Cependant, malgré ces progrès, les résultats à long terme demeuraient insatisfaisants. En effet, les rechutes restaient fréquentes, et la survie prolongée demeurait limitée, traduisant le caractère systémique de la maladie métastatique. Ces limites ont mis en évidence la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques capables d'induire des réponses plus durables.

Dans ce contexte, une meilleure compréhension de la biologie tumorale de l'UCNT, notamment son lien étroit avec le virus d'Epstein-Barr et la richesse de son micro-environnement immunitaire, a ouvert la voie à l'évaluation de l'immunothérapie, en particulier des inhibiteurs de PD-1, en association à la chimiothérapie de référence.

Cette évolution a profondément modifié la stratégie thérapeutique de l'UCNT métastatique, faisant de l'immunochimiothérapie le nouveau standard de première ligne.

3.4 Étude CAPTAIN-1st : Camrelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP

L'étude CAPTAIN-1st est un essai de phase III conduit en Chine, ayant évalué l'ajout du camrelizumab, un inhibiteur de PD-1, à la chimiothérapie standard gemcitabine–cisplatine (GP) en première ligne du carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) récidivant ou métastatique [2]. Des patients présentant un UCNT récidivant ou métastatique non préalablement traité par chimiothérapie systémique ont été inclus. Les patients avaient un statut ECOG 0–1 et ont été randomisés entre deux bras de traitement :
– Bras expérimental : camrelizumab associé à gemcitabine–cisplatine, suivi d'une maintenance par camrelizumab ;

– Bras contrôle : placebo associé à gemcitabine–cisplatine, suivi d'une maintenance par placebo.
L'objectif **principal** de l'étude était **la survie sans progression (PFS).** Les **objectifs secondaires** comprenaient la **survie globale (OS),** le **taux de réponse objective (ORR) et la tolérance**. L'étude a montré une **amélioration significative de la survie sans progression** en faveur du bras camrelizumab. La **PFS médiane** était de **9,7 mois** dans le bras **camrelizumab + GP**, contre **6,9 mois** dans le bras **GP seul**, correspondant à un **Hazard ratio (HR) de 0,54**. Cela se traduit par une **réduction de 46 % du risque de progression ou de décès** avec l'ajout du camrelizumab.

bénéfice en PFS était **cohérent dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis**, incluant la présence ou non de métastases hépatiques, le niveau d'ADN EBV circulant (élevé versus bas), la maladie de novo versus récidivante, ainsi que le statut ECOG (0 versus 1). Aucune interaction significative entre le traitement et les sous-groupes n'a été observée, et l'ensemble des **Hazard ratios favorisait le bras camrelizumab + GP,** sans hétérogénéité majeure. Concernant la **survie globale**, l'analyse intermédiaire montrait une **tendance favorable** en

faveur du bras camrelizumab, bien que les données restaient **immatures** au moment de la publication, ne permettant pas de conclure de manière définitive sur un bénéfice en OS à ce stade.
Il est important de noter que, dans cette étude, **l'expression de PD-L1 n'a pas été identifiée comme facteur prédictif de réponse,** suggérant que le bénéfice de l'immunochimiothérapie est observé indépendamment du statut PD-L1.

Ces résultats ont établi l'association **camrelizumab + gemcitabine–cisplatine** comme une **option thérapeutique majeure de première ligne,** marquant une étape clé dans l'évolution vers **l'immunochimiothérapie** comme nouveau standard dans le traitement du UCNT métastatique.

3.5 Étude JUPITER-02 : Toripalimab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP

L'étude JUPITER-02 est un essai de phase III, randomisé et multicentrique, ayant évalué l'ajout du toripalimab (anti-PD-1) à la chimiothérapie standard gemcitabine–cisplatine (GP) en première ligne chez des patients atteints de carcinome du nasopharynx récidivant ou métastatique [3]. Il a inclus 289 patients avec un statut ECOG 0–1, et randomisés entre :
– Toripalimab + GP, suivi d'une maintenance par toripalimab ;
– Placebo + GP, suivi d'une maintenance par placebo.
Le **critère principal** était la **survie sans progression (PFS).** Les critères secondaires incluaient notamment la **survie globale (OS),** le taux de réponse et la **tolérance**. Lors de l'analyse finale de la PFS, l'ajout du toripalimab a permis une **amélioration majeure de la PFS**. La réduction du risque de progression est apparue **cohérente**, sans signal de perte d'efficacité majeur selon les sous-groupes, y compris selon le niveau d'expression de **PD-L1**, ce qui suggère l'absence de valeur prédictive robuste du PD-L1 dans ce contexte. Avec un suivi médian d'environ **36 mois**, une **amélioration significative de la survie globale** a été mise en évidence en faveur du toripalimab: **p = 0,008.** La **médiane d'OS n'était pas atteinte** dans le bras toripalimab, contre **33,7 mois** dans le bras placebo [4]. Sur le plan de la tolérance, l'incidence des événements indésirables, y compris les toxicités de grade ≥ 3, était globalement **comparable** entre les deux groupes, confirmant un profil de sécurité compatible avec une utilisation en première ligne. Ces résultats ont consolidé l'immunochimiothérapie par toripalimab + GP comme une stratégie de référence de première ligne dans l'UCNT récidivant ou métastatique, et constituent un argument majeur dans les

recommandations internationales récentes associant un anti-PD-1 à la chimiothérapie à base de gemcitabine-cisplatine.

3.6 Étude RATIONALE-309 : Tislelizumab + Gemcitabine–Cisplatine versus GP

L'étude RATIONALE-309 est un essai de phase III, randomisé et multicentrique, ayant évalué l'ajout du tislelizumab (anticorps anti-PD-1) à la chimiothérapie standard gemcitabine–cisplatine (GP) en première ligne chez des patients atteints d'UCNT récidivant ou métastatique [5]. Les patients n'avaient reçu aucun traitement systémique préalable pour la maladie métastatique, avaient un statut ECOG 0–1, et ont été randomisés entre :
– Bras expérimental : tislelizumab + gemcitabine–cisplatine, suivi d'une maintenance par tislelizumab ;
– Bras contrôle : placebo + gemcitabine–cisplatine, suivi d'une maintenance par placebo.

Le critère principal de jugement était la PFS.
L'essai a montré une amélioration significative, robuste et durable de la PFS en faveur du tislelizumab. Après un suivi médian 15,5 mois, la PFS médiane était de 9,6 mois dans le bras tislelizumab + GP contre 7,4 mois dans le bras GP seul, correspondant à une réduction d'environ 50 % du risque de progression ou de décès.
Le bénéfice en PFS était globalement cohérent dans presque tous les sous-groupes analysés, indépendamment :
– de la présence de métastases hépatiques ;
– du niveau initial d'ADN EBV circulant ;
– du niveau d'expression tumorale de PD-L1, le bénéfice étant maintenu quel que soit le statut PD-L1, ce qui ne permet pas de considérer PD-L1 comme un facteur prédictif discriminant dans cette étude.

Ainsi, RATIONALE-309 confirme, de manière complémentaire à CAPTAIN-1st et JUPITER-02, l'intérêt de l'ajout d'un inhibiteur de PD-1 à la chimiothérapie par Gemcitabine-Cisplatine en première ligne dans l'UCNT récidivant ou métastatique, consolidant le concept d'immunochimiothérapie comme stratégie de référence dans cette situation. Le tableau suivant récapitule les principaux résultats de l'immunochimiothérapie dans le traitement de première ligne du cancer du cavum métastatique

Anti-PD1 + Cisplatine + Gemcitabine :

Schéma thérapeutique	Étude de référence	ORR (%)	PFS médiane (mois)	SG médiane (mois)	Intensité de dose / remarques
Camrelizumab + GP	CAPTAIN-1st (Yang et al., *Lancet Oncol* 2021)	**87,3 %**	**9,7**	NR	>4 cycles : 80 % ; 6 cycles : 69 %
Toripalimab + GP	JUPITER-02 (Mai et al., *Nat Med* 2021 / JAMA 2023)	**77,4 %**	**11,7**	NR (OS améliorée, médiane non atteinte)	Médiane de cycles : 6
Tislelizumab + GP	RATIONALE-309 (Xu et al., *Lancet Oncol* 2023)	**69,5 %**	**9,6**	**17,2 vs 10,6**	Données d'intensité CT non rapportées
Chimiothérapie seule (GP)	Bras comparateurs	**55,3–80,6 %**	**6,9–8,0**	10–18,6	>4 cycles : 78 % ; 6 cycles : 66 %

3.7 Immunothérapie en monothérapie dans l'UCNT métastatique

3.7.1 Nivolumab – Étude CheckMate 358

L'étude **CheckMate 358** est un essai multicohorte de phase I/II évaluant le Nivolumab dans plusieurs tumeurs associées à des virus oncogènes (EBV ou HPV), incluant une cohorte de patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique [10].
Dans cette cohorte, le Nivolumab en monothérapie a montré une **activité clinique modérée,** avec :

- **Taux de réponse objective ≈ 20,8 %**
- **Taux de contrôle de la maladie ≈ 45 %**
- **Survie sans progression médiane ≈ 2,4 mois**
- **SG** non atteinte à l'analyse initiale

Le traitement était globalement bien toléré, avec un profil de toxicité conforme aux données connues des inhibiteurs de PD-1. Toutefois, le faible effectif et l'absence de randomisation limitent le niveau de preuve et ne permettent pas de positionner le Nivolumab en monothérapie comme standard thérapeutique.

3.7.2 Pembrolizumab – Études KEYNOTE-028 et KEYNOTE-122

KEYNOTE-028

KEYNOTE-028 est une étude de phase Ib, non randomisée, multicohorte (« basket trial »), incluant une cohorte de patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique PD-L1 positif [11].

Le Pembrolizumab en monothérapie a montré :

- **ORR ≈ 25–26 %**
- Réponses partielles durables chez certains patients
- **Taux de contrôle élevé de la maladie**
- Tolérance globalement favorable

Ces résultats suggèrent une activité antitumorale réelle, mais reste exploratoire et insuffisant pour établir un standard en monothérapie.

KEYNOTE-122

KEYNOTE-122 est un essai de phase III randomisés comparant le Pembrolizumab en monothérapie à une chimiothérapie standard chez des patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique prétraité par platine [12].

- **Critère principal : survie globale (SG)**
- **SG médiane** :
    - Pembrolizumab : **17,2 mois**
    - Chimiothérapie : **15,3 mois**
    - **HR = 0,90 ; p = 0,2262**

L'étude n'a pas montré de bénéfice significatif en survie globale. En revanche, le Pembrolizumab présentait une **meilleure tolérance**, avec moins d'événements indésirables sévères, ce qui peut représenter une option chez des patients fragiles ou en rechute tardive.

3.7.3 Conclusion – Immunothérapie en monothérapie

Dans l'UCNT récidivant ou métastatique, l'immunothérapie en monothérapie par inhibiteurs de PD-1 montre une activité antitumorale réelle mais inférieure à celle observée avec l'immunochimiothérapie en première ligne. En l'absence de bénéfice démontré en survie globale, elle ne constitue pas un standard thérapeutique et doit être réservée à des situations sélectionnées, principalement en lignes ultérieures ou chez des patients non éligibles à une chimiothérapie cytotoxique.

4.Thérapies ciblées dans l'UCNT récidivant ou métastatique

4.1 Place et données cliniques des thérapies ciblées

Dans le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) récidivant ou métastatique, plusieurs stratégies de thérapies ciblées ont été évaluées au cours des deux dernières décennies, principalement **en association à la chimiothérapie ou en situation de rechute après échec des traitements standards**. Ces approches ont visé essentiellement les voies de signalisation de l'EGFR et de l'angiogenèse (VEGF/VEGFR), fréquemment activées dans ce type tumoral.

4.1 Ciblage de l'EGFR

L'EGFR est surexprimé dans une proportion élevée des UCNT, ce qui a conduit à l'évaluation d'anticorps monoclonaux anti-EGFR, notamment le **Cetuximab** et le **Nimotuzumab**, en combinaison avec la chimiothérapie.

Plusieurs études de phase II et des analyses rétrospectives ont rapporté une **activité antitumorale encourageante** de ces associations, avec des taux de réponse objective supérieurs à ceux observés avec la chimiothérapie seule dans certaines séries. Une méta-analyse récente incluant des patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique a montré que l'ajout d'un anti-EGFR à la chimiothérapie était associé à une **amélioration des taux de réponse objective et de la survie sans progression,** avec une

toxicité cutanée et muqueuse généralement gérable [13]. Cependant, ces résultats reposent principalement sur des études non randomisées ou de faible effectif, et aucun essai randomisé de phase II n'a démontré à ce jour un bénéfice clair en survie globale. En conséquence, malgré une activité clinique démontrée, les anti-EGFR ne peuvent être considérés comme un standard thérapeutique dans l'UCNT métastatique.

4.2 Ciblage de l'angiogenèse (VEGF/VEGFR)

L'angiogenèse joue un rôle central dans la progression tumorale de l'UCNT, ce qui a motivé l'évaluation d'agents anti-VEGF, notamment le **Bevacizumab**, ainsi que de **plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinases (TKI)** ciblant le VEGFR. Les données disponibles proviennent principalement d**'études de phase I/II** et d'analyses rétrospectives. L'ajout du Bevacizumab à une chimiothérapie systémique ou à un traitement multimodal a montré une **activité anti-tumorale modérée**, avec des réponses partielles et une amélioration modeste de la survie sans progression dans certaines cohortes. Les inhibiteurs de tyrosine kinases ciblant le VEGFR ont également montré une activité clinique en seconde ligne, avec un bénéfice variable sur la PFS et parfois sur la survie globale, mais au prix d'une toxicité non négligeable [14]. Toutefois, aucun agent antiangiogénique n'a été validé par un essai randomisés de phase III dans l'UCNT récidivant ou métastatique, et aucun bénéfice robuste en survie globale n'a été démontré.

4.3 Autres cibles moléculaires

D'autres cibles moléculaires, telles que HER2/HER3 ou la voie PI3K/AKT/mTOR, ont été explorées de manière plus marginale dans des études précoces. Ces approches restent **hautement exploratoires**, avec des niveaux de preuve insuffisants pour une application clinique en pratique courante.

4.4 Synthèse et positionnement actuel

En l'état actuel des connaissances, **aucune thérapie ciblée (anti-EGFR, anti-VEGF ou inhibiteurs de tyrosine kinases) ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) formelle** dans le traitement de première ligne des carcinomes nasopharyngés métastatiques. Leur utilisation demeure **non standard**, limitée à des situations sélectionnées, le plus souvent **dans le cadre d'essais cliniques ou de stratégies compassionnelles.**

Le **traitement de référence** dans l'UCNT récidivant ou métastatique reste **l'immunochimiothérapie associant Gemcitabine–Cisplatine et un inhibiteur de PD-1**, conformément aux recommandations internationales actuelles (ESMO, NCCN) [15-16].

5.Recommandations actuelles (ESMO / NCCN) – UCNT récidivant ou métastatique

5.1 Première ligne (maladie récidivante non curable ou métastatique)

Standard de base : Gemcitabine + cisplatine (GP).

Le doublet **GP** reste la référence en 1re ligne, historiquement validée par l'essai de phase III GEM20110714 (GP > PF).

Standard actuel : immunochimiothérapie = anti-PD-1 + GP, puis maintenance par anti-PD-1 (selon protocoles).

Plusieurs essais pivots de phase III (CAPTAIN-1st, JUPITER-02, RATIONALE-309) ont montré un **gain robuste de PFS** avec l'ajout d'un anti-PD-1 à GP, et les données de suivi (notamment JUPITER-02) soutiennent un bénéfice clinique majeur, ce qui a conduit à considérer **anti-PD-1 + GP** comme **nouveau standard de 1re ligne** dans les régions endémiques, en cohérence avec les recommandations internationales.

Molécules / schémas validés dans les essais pivot :

- **Camrelizumab + GP** (CAPTAIN-1st) puis **maintenance camrelizumab**.
- **Toripalimab + GP** (JUPITER-02) puis **maintenance toripalimab**.
- **Tislelizumab + GP** (RATIONALE-309) puis **maintenance tislelizumab**.

Points pratiques (guidelines / essais)

- Le **statut PD-L1 n'est pas requis** pour sélectionner les patients dans ces stratégies d'immunochimiothérapie (bénéfice observé quel que soit PD-L1 dans RATIONALE-309).
- Durée : chimiothérapie GP typiquement **4–6 cycles**, puis **maintenance anti-PD-1** jusqu'à progression/toxicité (selon essais).

5.2 Deuxième ligne et au-delà (après progression sous platine)

5.2.1 Immunothérapie en monothérapie (anti-PD-1)

L'immunothérapie seule est une **option de ligne ultérieure**, notamment :

- Chez des patients **progressant après platine**,
- Et/ou **non éligibles** à une chimiothérapie cytotoxique.

Toripalimab dispose d'une indication réglementaire **en monothérapie après progression sous platine**, et aussi **en association 1re ligne avec GP**.

Pembrolizumab : Dans KEYNOTE-122, pembrolizumab n'améliore pas significativement la SG vs chimiothérapie, avec un profil de tolérance plus favorable.

Nivolumab : activité clinique démontrée (phase II), mais preuve non randomisée.
Études de phase II (ex. NCI-9742 ; CheckMate-358) : ORR ~20% avec contrôle de maladie chez une partie des patients, PFS courte (~2–3 mois), pouvant soutenir l'usage en lignes ultérieures selon disponibilité/accès.

Synthèse pratique : anti-PD-1 en monothérapie = option en 2e ligne ou plus (ou patients fragiles), mais pas un standard "supérieur" en SG sur base des essais randomisés disponibles (KEYNOTE-122).

5.2.2 Chimiothérapie de rattrapage (si patient éligible)

En cas de progression après GP ± anti-PD-1, les recommandations retiennent classiquement une **chimiothérapie de rattrapage** (choix selon exposition antérieure, délai de rechute, toxicités, comorbidités) :

- **Taxanes, Capécitabine**, autres schémas cytotoxiques, ou ré-utilisation de platine si contexte favorable (rechute tardive, bonne tolérance antérieure). (l'objectif est surtout le contrôle tumoral et la qualité de vie.)

5.2.3 Thérapies ciblées

À ce jour, **aucune thérapie ciblée** (anti-EGFR, anti-VEGF/VEGFR, TKI…) n'a démontré un bénéfice de phase III suffisant pour devenir un **standard** (usage surtout **exploratoire ou dans le cadre d'essais cliniques).**

5.3 Schéma décisionnel de prise en charge de l'UCNT récidivant ou métastatique

- **1re ligne : anti-PD-1 + gemcitabine/cisplatine** (puis maintenance anti-PD-1)

  GP seul si immunothérapie non disponible/contre-indiquée

- **2ème ligne et plus:**
  - Anti-PD-1 en monothérapie (option, surtout post-platine / patients fragiles ; preuve randomisée KEYNOTE-122 négative en SG), ou
  - **Chimiothérapie de rattrapage** (adaptée au patient et aux traitements déjà reçus), ou
  - **Essais cliniques** à privilégier dès que possible.

6.Place du traitement locorégional

Chez les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx métastatique d'emblée (stade M1 de novo), la prise en charge thérapeutique a considérablement évolué au cours des dernières années. Traditionnellement, le traitement reposait essentiellement sur une chimiothérapie systémique palliative. Cependant, des données de plus en plus solides suggèrent qu'une approche combinée intégrant un traitement locorégional agressif peut améliorer significativement le pronostic de ces patients sélectionnés.

Dans ce contexte, l'irradiation locorégionale de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires cervicales est recommandée chez les patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP), selon les critères RECIST, après une chimiothérapie systémique initiale. L'objectif de cette stratégie est double : améliorer le contrôle locorégional de la maladie et, surtout, prolonger la survie globale.

Cette approche est soutenue par plusieurs études prospectives et rétrospectives récentes. En particulier, un essai clinique randomisé multicentrique de phase III a apporté un niveau de preuve élevé en faveur de cette stratégie. Dans cette étude, des patients atteints de carcinome

du nasopharynx métastatique de novo ayant répondu à une chimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracil ont été randomisés entre poursuite de la chimiothérapie seule et ajout d'une radiothérapie locorégionale. Les résultats ont montré un bénéfice significatif en survie globale à 24 mois dans le bras combiné (76,4 % versus 54,5 %), avec un hazard ratio de 0,42 (p = 0,004). De plus, une amélioration significative de la survie sans progression (PFS) a également été observée, confirmant l'intérêt d'un contrôle locorégional intensifié même en situation métastatique [17].

À l'ère actuelle de l'immunothérapie, notamment avec l'introduction des inhibiteurs de PD-1 en association à la chimiothérapie (immunochimiothérapie), la question de l'intégration de la radiothérapie locorégionale reste particulièrement pertinente.

Plusieurs études rétrospectives multicentriques récentes ont montré que l'ajout d'une radiothérapie après obtention d'une réponse à l'immunochimiothérapie est associé à une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à l'immunochimiothérapie seule.

Ce bénéfice semble particulièrement marqué chez certains sous-groupes de patients, notamment ceux présentant une faible charge tumorale, évaluée par un faible taux d'ADN circulant du virus Epstein-Barr (EBV DNA), ainsi que chez les patients présentant une atteinte oligométastatique. Chez ces derniers, la maladie est potentiellement plus contrôlable par une approche multimodale agressive, incluant parfois également un traitement local des sites métastatiques.

En conclusion, chez les patients atteints de carcinome du nasopharynx métastatique de novo, l'ajout d'une radiothérapie locorégionale après réponse à une chimiothérapie ou à une immunochimiothérapie représente désormais une stratégie thérapeutique clé, permettant d'améliorer significativement les résultats oncologiques. Des études prospectives supplémentaires, notamment à l'ère de l'immunothérapie, sont toutefois nécessaires pour mieux définir les indications optimales et affiner la sélection des patients susceptibles d'en tirer le plus grand bénéfice

Conclusion

Le carcinome indifférencié du nasopharynx récidivant ou métastatique demeure une pathologie agressive, caractérisée par une forte dissémination systémique et un pronostic globalement défavorable, malgré une chimiosensibilité reconnue. Pendant de nombreuses années, la chimiothérapie à base de platine, en particulier le doublet gemcitabine–cisplatine, a constitué le standard thérapeutique, permettant une amélioration modérée de la survie sans

progression et de la survie globale, sans toutefois modifier de manière significative le devenir à long terme des patients [1].

L'introduction des inhibiteurs de PD-1 a profondément transformé le paysage thérapeutique. Les essais pivot de phase III, notamment CAPTAIN-1st, JUPITER-02 et RATIONALE-309, ont démontré de manière concordante qu'une stratégie d'immunochimiothérapie en première ligne permettait une amélioration robuste et reproductible de la survie sans progression, avec des signaux en faveur d'un bénéfice en survie globale [2–4]. La cohérence de ces résultats, observée indépendamment des populations et des molécules, renforce la validité externe de cette approche et justifie son adoption comme standard thérapeutique [16].

Un élément notable est l'absence de valeur prédictive du statut PD-L1 dans ces essais. Contrairement à d'autres tumeurs solides, le bénéfice de l'immunothérapie dans l'UCNT semble indépendant de l'expression de PD-L1, suggérant un rôle majeur du microenvironnement tumoral immunogène, probablement lié à l'infection par l'EBV [2–4].

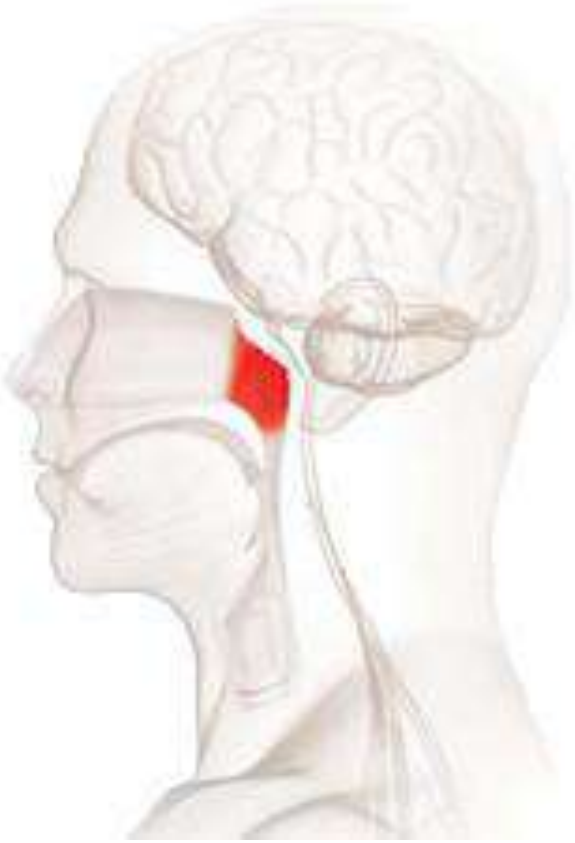
Dans ce contexte, l'ADN EBV plasmatique apparaît comme un biomarqueur prometteur, avec une valeur pronostique et dynamique démontrée. Sa diminution sous traitement est associée à une meilleure réponse et à une amélioration de la survie [7]. Toutefois, l'absence de standardisation limite encore son utilisation en pratique clinique.

Malgré ces avancées, plusieurs défis persistent. La majorité des patients progressent après une immunochimiothérapie de première ligne, et les options thérapeutiques ultérieures restent limitées. Les inhibiteurs de PD-1 en monothérapie présentent une activité modérée, sans bénéfice significatif en survie globale dans les essais randomisés [12]. De même, les thérapies ciblées n'ont pas démontré de bénéfice robuste en survie globale.

Enfin, l'hétérogénéité pronostique des UCNT métastatiques suggère l'existence de sous-groupes biologiquement distincts, nécessitant une approche personnalisée. L'identification de biomarqueurs prédictifs fiables et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques constituent des enjeux majeurs pour améliorer le pronostic.

Références

1. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a randomised phase 3 trial. Lancet. 2016;388:1883–1892.
2. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st). Lancet Oncol. 2021;22:1162–1174.
3. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma (JUPITER-02). Nat Med. 2021;27:1536–1543.
4. Mai HQ, et al. Overall survival update of toripalimab plus chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (JUPITER-02). JAMA Oncol. 2023; 330(20):1961-1970
5. Yang Y, Pan J, Wang H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*. 2023; 41: 1061-1072.e4.
6.. Toumi N, Ennouri S, Charfeddine I, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 Mar-Apr;88(2):212-219.
7. Tang LL, Chen YP, Mao YP, et al. EBV DNA prognostic biomarker. J Natl Cancer Inst. 2018;110: 1119–1127.
8. Wang TL, Tan YO. Cisplatin and 5-Fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Acad Med Singapore. 1991; 20(5):601-3
9- Au E, Ang PT. A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatinum in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 1994; 5(1):87-9
10. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. Nivolumab in nasopharyngeal carcinoma (CheckMate 358). J Clin Oncol. 2017;35:4050–4056.
11. Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Pembrolizumab in recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma (KEYNOTE-028). J Clin Oncol. 2018;36:1412–1418.
12. Chan ATC, Lee VHF, Hong RL, et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy in platinum-pretreated, recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KEYNOTE-122): an open-label, randomized, phase III trial. Ann Oncol. 2023;34(3):251–261.
13. Ni X, Zhang J, Zhu D, Du Q, Yang J, Yue H. Cetuximab or nimotuzumab in combination with chemotherapy for treating recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis and systemic review. Oncol Lett. 2023; 25(5): 204
14. Zhang HJ, Yuan GL, Liang QL, Peng XX, Cheng SA, Jiang L. Addition of bevacizumab to systemic therapy for locally advanced and metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oncol Lett. 2018 May;15(5):7799-7805
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 2026
16. Bossi I, Chan ATC, Even C, et al. ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment for recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol*. 2023;34(3):247-250
17. You, R, Liu, YP.; Huang, PY, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy with Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2020, *6* (9), 1345–1352.



Chapitre XII

Carcinomes du nasopharynx de l'enfant

Carcinomes du nasopharynx de l'enfant

Nabil Toumi, Afef Khanfir
Service carcinologie médicale CHU Habib Bourguiba Sfax
Lilia Ghorbal, Lotfi Kochbati
Service radiothérapie, Hôpital Abderrahmen Mami Ariana
Samia Zarraa, Chiraz Nasr
Service radiothérapie, Institut Salah Azaiez Tunis

Sommaire

Chapitre XII : Carcinomes du nasopharynx de l'enfant..... 338

Introduction : 323
1. Epidémiologie : 323
2. Etiopathogénie : 324
3. Anatomopathologie : 324
4. Histoire naturelle : 325
5. Traitement : 326
   5-1 Formes non métastatiques 326
      5-1-1 Chimiothérapie 326
      5-1-2 Radiothérapie 327
      5-1-3 Indications thérapeutiques 328
   5-2 Formes métastatiques 328

Conclusion : 329
Références : 330

Introduction :

Les cancers pédiatriques sont dominés par les tumeurs embryonnaires qui prennent naissance soit au niveau du système lymphohématopoeitique soit au niveau du système neuroendocrine.
Le cancer du nasopharynx (CNP) constitue une exception notable et représente une des tumeurs épithéliales les plus fréquentes de l'enfant [1].
La première description de cette maladie a été faite en Tunisie il y'a plus de 50 ans [2]. Depuis, plusieurs autres cas ont été rapportés dans les autres pays du Maghreb et du pourtour méditerranéen (Algérie, Maroc, Grèce, Turquie) [3, 4, 5]. De même les CNP juvéniles ont été décrits dans certains pays asiatiques et chez les noirs américains [6,7].
Cette entité présente certaines spécificités épidémiologiques, anatomocliniques, biologiques et évolutives qui les distinguent du cancer du cavum de l'adulte. Cependant les principes du traitement sont les mêmes et sont basés sur la radiothérapie externe. Les résultats thérapeutiques sont généralement équivalents au prix d'une toxicité notamment tardive beaucoup plus importante chez l'enfant [8]. Toutefois l'amélioration des techniques d'irradiation a permis de réduire ces toxicités

1. Epidémiologie :

L'incidence mondiale du cancer du cavum est faible (0,5-2/100000 habitants/an) [9]. Cependant elle présente des variations considérables en fonction de l'ethnie et l'origine géographique. L'incidence annuelle est élevée (15-50/100000 habitants) en Asie du sud-est, intermédiaire (1,6-9/100000 habitants) dans les pays du pourtour méditerranéen essentiellement les pays de l'Afrique du nord et faible (< 1/100000 habitants) dans les pays occidentaux [10].
Dans les pays endémiques le pic de fréquence se voit après 40 ans et la forme juvénile est très rare et ne représente que moins de 1% de l'ensemble des cancers pédiatriques [11]. Dans les régions à risque intermédiaire, on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 20 ans et un second entre 40 et 60 ans [4, 6-8]. Dans le sud Tunisien, le CNP juvénile représente 18% de l'ensemble des cancers du cavum [8]. Dans les pays du Maghreb le CNP constitue 10% de l'ensemble des cancers pédiatriques et représente le premier cancer des adolescents âgés de 15 à 20 ans [12]. L'atteinte masculine est plus fréquente et le sex-ratio est de 2-3 :1 [3-6, 8].

2.Etiopathogénie :

Les variations géographiques et ethniques du cancer du cavum ont suggéré la présence d'agents infectieux, de facteurs environnementaux et génétiques responsables de la maladie. Ces facteurs sont retrouvés aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant avec certaines particularités pour ce dernier :

- **Facteurs infectieux :**

Le profil sérologique anti-EBV associe une élévation des Ig G et Ig A anti EA (Early Antigen), Ig G et Ig A anti VCA (Viral capsid antigen) et Ig G anti EBNA.
Chez les jeunes patients, le taux de ces anticorps est souvent peu élevé par rapport à celui observé chez les patients adultes témoignant ainsi du faible pourcentage de cellules tumorales entrant dans le cycle lytique de l'EBV [13]. De même le taux de cellules exprimant la LMP1 est beaucoup plus élevé dans cette population pédiatrique [14].

- **Marqueurs de prolifération et d'apoptose :**

L'étude, par immunohistochimie, de plusieurs protéines impliquées dans la prolifération cellulaire et l'apoptose a montré l'implication de ces protéines dans la genèse des CNP et la variation de leur expression en fonction de l'âge. En effet les CNP juvéniles nord africains sont caractérisés par une forte expression de LMP1 [14] et de c kit [15], et d'une faible expression de bcl2 [16] ce qui les fait distinguer de la forme adulte. L'expression d'LMP1 est étroitement corrélée à celle de la COX-2 aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [17]. De même la protéine p53 est surexprimé dans les CNP de l'adulte (80%) alors qu'elle n'est présente que dans 38% des CNP juvéniles [18]. Sur le plan génomique la présence d'une homozygotie Proline-Proline dans le codon 72 du gène P53 est associée à une augmentation du risque de CNP [19].

3.Anatomopathologie :

Dans les CNP juvéniles, l'UCNT (OMS III) représente le type histologique le plus fréquent (70-100%) [3, 6, 20]. Par ailleurs, en Tunisie, le carcinome épidermoïde différencié non kératinisant (OMS II) est aussi fréquent et représente 50 à 60% de l'ensemble des CNP pédiatriques [8, 16].
L'étude immunohistochimique (IHC) est d'un grand apport dans la confirmation du diagnostic de carcinome indifférencié en montrant une positivité constante pour la cytokératine et l'antigène de membrane épithéliale (EMA) et permettant d'éliminer les autres diagnostics différentiels notamment les lymphomes fréquents aussi chez l'enfant.

4.Histoire naturelle :

Les adénopathies cervicales représentent la circonstance de découverte la plus fréquente des CNP suivies par les signes rhinologiques, otologiques et neurologiques [9].

Dans la population pédiatrique, 80-100% des patients présentent une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic, cette atteinte est le plus souvent sous forme d'un « Bulky » cervical (N3) [3, 8, 21-23]. Cependant, ce taux n'excède pas les 70% chez les adultes atteints de CNP [8, 9].

En plus de l'examen du cavum et du cou, l'examen clinique doit aussi apprécier l'état général et rechercher des symptômes suggestifs de métastases ou de syndromes paranéoplasiques [22].

Le bilan d'extension permet de rechercher les métastases à distance. En effet, plus de 15% des jeunes atteints de CNP sont métastatiques au diagnostic notamment au niveau osseux [8, 21, 22].

Par ailleurs, ce taux ne dépasse pas les 10% dans la population adulte atteinte de CNP [9]. Au terme de ce bilan, la maladie est classée selon la classification TNM AJCC.

Les CNP juvéniles sont caractérisés par une extension locorégionale très importante. En effet, 50 à 85% des patients se présentent avec une tumeur classée T3-T4 et/ou N2-N3 [3, 8, 21-23].

L'évolution après traitement est caractérisée par un excellent contrôle local et par des rechutes métastatiques fréquentes et assez précoces. En effet, dans une série du sud tunisien, 33% des patients ont présenté une rechute métastatique notamment osseuse dont 84% à la première année du diagnostic. Ce taux ne dépassait pas les 25% chez la population adulte traitée durant la même période [8]. Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés pour les CNP de l'adulte. Dans la population juvénile, l'atteinte ganglionnaire cervicale massive (N3) ainsi que l'extension endocranienne et de la fosse infratemporale ont été retrouvées comme facteurs pronostiques indépendants aussi bien pour la survie globale que la survie sans maladie [22,23]. Par ailleurs, dans une analyse récente du SEER, les tumeurs localement avancées et les tumeurs métastatiques sont associées de façon significative à un plus mauvais pronostic [24].

5.Traitement :

5-1 Formes non métastatiques

Depuis plusieurs années, la radiothérapie externe constitue la base du traitement des patients atteints de CNP. Cependant pour les stades localement avancés, les résultats sont décevants avec des taux de rechute locorégionale et à distance assez élevés incitant à introduire d'autres moyens thérapeutiques notamment la chimiothérapie [9].

5-1-1 Chimiothérapie

La chimiothérapie a prouvé son intérêt dans le cancer du cavum métastatique avec des taux de réponses objectives dépassant les 75% [25]. Sa place dans la prise en charge des CNP non métastatiques de l'adulte a été étudiée dans plusieurs essais randomisés. Pour la forme juvénile et vu la rareté de la maladie, la majorité des études publiées sont des analyses rétrospectives avec souvent un faible effectif [3, 8, 21-23]. Par conséquent, les recommandations de la prise en charge thérapeutique des carcinomes du nasopharynx chez l'enfant sont dictées par analogie à celles de la forme adulte du fait de l'absence d'études randomisées et le faible nombre d'études prospectives dédiées à la forme juvénile [26, 27].

L'association d'une chimiothérapie néoadjuvante à la radiothérapie a prouvé sa supériorité par rapport à la radiothérapie seule en terme de survie sans récidive mais pas en terme de survie globale [28, 29]. Les forts taux de réponses objectives à la chimiothérapie première aussi bien dans la population adulte [30, 31] que dans la population pédiatrique [4, 8, 22, 23] ont amené les investigateurs à proposer cette stratégie pour les jeunes patients avec des tumeurs localement avancées afin de réduire les masses cervicales avant la radiothérapie et d'agir précocement sur la maladie micrométastatique [6, 8, 21, 32].

Plusieurs études randomisées ont démontré une amélioration significative aussi bien de la survie globale que de la survie sans maladie avec la chimioradiothérapie concomitante associée ou non à une chimiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie exclusive dans les CNP de l'adulte [33-36]. Ceci a été confirmé par la méta-analyse de Baujat qui a démontré le bénéfice apporté par la chimio-radiothérapie concomitante [37]. La supériorité de la chimiothérapie première suivie de chimio radiothérapie concomitante par rapport à la chimioradiothérapie concomitante seule a été démontrée par plusieurs études et confirmée par la méta-analyse de Tan [38]. Dans la population pédiatrique, cette stratégie a donné des résultats encourageants à travers des essais prospectifs mais non randomisés [39-41].

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été utilisés dans le traitement des CNP de l'enfant, tous à base de cisplatine et 5FU plus ou moins associé au Méthotrexate ou au Docétaxel avec des taux de réponses variant de 76 à 98% [20, 32,41]. L'ajout du Docétaxel n'a pas amélioré la survie sans évènement ni la survie globale [41]. De ce fait l'association de 5FU et Cisplatine reste le protocole standard pour la chimiothérapie première dans les CNP de l'enfant selon les recommandations européennes récentes [42, 43].

5-1-2 Radiothérapie

La radiothérapie des tumeurs du nasopharynx, à l'instar des autres tumeurs de la sphère ORL, a bénéficié des avancées techniques. La radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT/VMAT) est devenue le standard thérapeutique et est disponible dans tous les centres tunisiens. Elle permet d'assurer une couverture optimale du volume cible et d'épargner les organes à risque adjacents. L'IMRT couplée au guidage par l'image (IGRT) est nécessaire pour garantir un meilleur taux de contrôle local. Ce dernier varie de 65 à 75% pour les enfants irradiés à des doses > 65 Gy. La dose optimale de radiothérapie chez l'enfant reste toujours controversée notamment lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie. Aucune étude randomisée comparative en terme de niveau de doses n'a été menée dans la population juvénile. L'irradiation est souvent associée à une toxicité aigüe et tardive non négligeable qui peut altérer la qualité de vie de ces jeunes patients [8]. Certaines études rétrospectives et prospectives ont testé une désescalade de la dose d'irradiation en cas de bonne réponse à la chimiothérapie d'induction. Les doses prescrites étaient de 59,4 Gy en étalement et fractionnement classiques au niveau de la tumeur et des aires ganglionnaires cervicales atteintes. Les aires ganglionnaires cervicales non atteintes étaient irradiées à une dose prophylactique de 45 Gy [44-45]. L'évaluation après chimiothérapie d'induction par IRM est requise. Toutefois, l'évaluation par PET TDM au FDG est fortement recommandée si l'examen est disponible [43].

Le profil des toxicités aigues et tardives de la radiothérapie des cancers du nasopharynx a nettement changé depuis le recours aux nouvelles techniques d'irradiation telle que l'IMRT et la VMAT [46]. L'impact est important en terme de diminution des radiomucites en cours de traitement avec réduction des interruptions durant le traitement. Quant aux effets secondaires tardifs, l'incidence de la xérostomie et de l'hypoacousie a aussi diminué avec l'IMRT en comparaison avec la radiothérapie classique ou 3D. Les taux de séquelles tardives endocriniennes chez l'enfant notamment l'hypothyroïdie et les troubles de croissance sont variables selon les anciennes séries [8, 47]. Les résultats des séries utilisant l'IMRT sont

probants mais manquent de recul suffisant pour démontrer l'impact à long terme dans la population juvénile.

5-1-3 Indications thérapeutiques

Le consensus européen propose une désescalade de dose pour les patients non métastatiques en bonne réponse à la chimiothérapie d'induction. Les doses d'irradiation sont en étalement et fractionnement classique [43] :

* En cas de réponse complète ou de réponse supérieure à 80% aussi bien au niveau de la tumeur que les aires ganglionnaires cervicales atteintes, une dose totale de 54 Gy est prescrite.

* En cas de réponse partielle (réponse entre 50% et 80%), une dose de 54 Gy est prescrite sur le volume initial. Le volume résiduel post-chimiothérapie sera irradié à une dose de 59,4 Gy.

* En cas de maladie stable ou en progression locale, une dose de 59,4 Gy est prescrite sur le volume initial. Le volume résiduel post-chimiothérapie sera irradié à une dose de 66,6 Gy.

Dans tous les cas, les aires ganglionnaires cervicales non initialement atteintes seront traitées avec une dose prophylactique de 45 Gy.

Afin d'améliorer les résultats thérapeutiques, surtout pour les formes localement avancées, et en connaissant la relation intime des CNP avec l'infection à EBV, certains auteurs ont associé l'immunothérapie par l'interféron bêta à la chimio-radiothérapie et ont rapporté des taux de survie globale intéressants dépassant les 90% [48-49].

Selon les nouvelles recommandations du consensus européen [43], les tumeurs T1N0M0 sont traitées par radiothérapie exclusive. Les tumeurs de stade IIN0 sont traitées par radio-chimiothérapie concomitante, les tumeurs localement avancées (stade II N1-IVA) sont traitées par une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chimioradiothérapie concomitante. Un traitement de maintenance par l'interféron bêta peut être proposé pour les patients en stabilité ou en progression après la chimiothérapie première. Cette dernière comporte 3 cycles de chimiothérapie à base de Cisplatine généralement associé au 5FU. L'association du Cisplatine avec du Docétaxel ou avec la Gemcitabine peut constituer une option. Cette chimiothérapie permet d'adapter les volumes et les doses de radiothérapie en fonction de la réponse et d'agir précocement sur la maladie micrométastatique.

5-2 Formes métastatiques

Pour les formes d'emblée métastatiques, le traitement repose sur la chimiothérapie suivie en cas de bonne réponse de chimioradiothérapie concomitante notamment pour les formes

oligométastatiques [44]. Dans ce cas, la radiothérapie est indiquée aussi bien sur la tumeur primitive que les sites métastatiques [44]. Ailleurs, la radiothérapie peut être indiquée a visé symptomatique notamment en cas de compression médullaire ou à visé hémostatique en cas de saignement. Pour les formes secondairement métastatiques le traitement repose aussi sur la chimiothérapie, plusieurs combinaisons ont été évaluées notamment à base de sels de platines avec des taux de réponses objectives dans les 50% [20].

Récemment, des essais de phase II ont rapporté des taux de réponse très encourageants variant de 20 à 79% avec l'immunothérapie en deuxième ligne et plus dans le cancer du cavum métastatique. Il s'agit soit des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire soit des CTL anti-EBV [50-52].

Conclusion :

Les CNP juvéniles constituent une entité particulière et se distinguent de ceux de l'adulte par des voies de cancérogenèse probablement différentes, une présentation initiale localement avancée, et par un génie évolutif caractérisé surtout par la fréquence des métastases à distances et par les toxicités tardives du traitement.

Malgré l'excellent contrôle locorégional des CNP juvéniles avec la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie, les rechutes métastatiques constituent la cause principale de décès chez ces jeunes patients. Les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie peuvent avoir un apport considérable. En effet, le groupe allemand GPOH est en cours d'évaluation du Nivolumab (anti PD1) en association avec la chimiothérapie d'induction suivie de chimioradiothérapie concomitante dans le cancer du cavum localisé EBV positif à travers un essai de phase II prospectif. Les résultats sont en cours d'attente [53]. Les nouvelles techniques d'irradiations ont permis de réduire de façon significative les toxicités tardives ce qui permet d'améliorer la qualité de vie de ces jeunes patients.

Références :

1- Deutsch M, Mercado R, Person JA. Cancer of the nasopharynx in children. *Cancer* 1978 ; 41:1128-1133.

2- Ellouz R, Cammoun M, Zaouche A, Ben Attia R. Cancers of the rhinopharynx in Tunisia. Epidemiological and anatomo-clinical aspects. *Bull Cancer* 1975 ; 62(3):295-306.

3- Sahraoui S, Acharki A, Benider N, Bouras N, Kahlain A. nasopharyngeal carcinoma in children under 15 years of age: A retrospective review of 65 patients. *Ann Oncol* 1999; 10:1499-1502.

4- Ayan I, Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol biol Phys* 1996; 35: 485-492.

5- Polychronopoulou S, Kostarudou S, Panagiotou JP, Stefanaki K, Papadakis V, Florentin L, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: A single institution's experience with treatment modalities during the last 15 years. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:393-402.

6- Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA,Ghosh S, Bhalla V, Banavali S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years' experience at the TATA Memorial Hospital, Mumbai. *Int J Radiat Oncol biol Phys* 2004; 58: 189-195.

7- Richey LM, Olshan AF, George J, Shores CG, Zanatian AM, Cannon T, et al. Incidence and survival rates for young blacks with nasopharyngeal carcinoma in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1035-1040.

8- Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, Ghorbel A, Jlidi R, Drira MM, Frikha M. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. *Eur J cancer 2003*; 39:2349-2354.

9- Hasbini A, Raymond E, Cvitkovic E, Eschwege F, Armand JP. Les carcinomes du nasopharynx. *Bull cancer* supplément FMC N°5 2000 :21-25.

10- HO JHC. An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol biol Phys* 1978 ; 4: 183-188.

11- Cannon T, Zanation AM, Lai V, Weissler MC. Nasopharyngeal carcinoma in young patients: a systematic review of racial demographics. *Laryngoscope* 2006; 116:1021-1026.

12- Cammoun M, Houissa T, Ellouz R, Ben jilani S, Ben Attia R, Tabbene F, et al. Le cancer de l'enfant en Tunisie; Fréquence relative des différents types histologiques. A propos de 582 observations. *Tunis med* 1976 ; 5 :765-771.

13- Karray H, Ayadi W, Fki L, Hammami A, Daoud J, Drira MM, et al. Comparison of three different serological techniques for primary diagnosis and monitoring of nasopharyngeal carcinoma in two age groups from Tunisia. *J Med Virol* 2005; 75:593-602.

14- Khabir A, Karray H, Rodriguez S, Rosé M, Daoud J, Frikha M, et al. EBV latent membrane protein I abundance correlates with patient age but not with metastatic behaviour in North African nasopharyngeal carcinomas. *Virology Journal* 2005, 2:39.

15- Charfi S, Khabir A, Ayadi L, Mseddi M, Makni H, Ghorbel A, et al. Expression de C-Kit dans les carcinomes nasopharyngés nord africains, correlation avec l'âge et LMP I. *Cancer radiother* 2007 ; 11 : 247-251.

16- Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, Drira MM, Laplanche A, et al. Similar BclX but différent Bcl2 levels in the two groups of north africain nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Detec Prev* 2003; 27:250-255.

17- Fendri A, Khabir A, Hadhri-guiga B, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, et al. Overexpression of Cox-2 and LMP1 are correlated with lymph node in Tunisian NPC patients. Oral Oncol. 2008 Jul ;44(7) :710-15

18- Khabir A, Sellami A, Sakka M, ghorbel A, Daoud J, Frikha M, et al. Contrasted frequencies of P53 accumulation in the two age groups of north African nasopharyngeal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 3932-3936.

19- Hadhri-Guiga B, Toumi N, Khabir A, Boudawara T, Ghorbel A, Daoud J, Frikha M, et al. Proline homozygosity in codon 72 of TP53 is a factor of susceptibility to nasopharyngeal carcinoma in Tunisia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 178:89-93.

20- Dourthe M-E, Bolle S, Temam S, Jouin A, Claude L, Reguerre Y et al. Childhood nasopharyngeal carcinoma: state-of-the-art, and questions for the future. *J PediatrHematol Oncol*. 2018;40(2):85-92.

21-Kupeli S, Varan A, Ozyar E, Atahan L, Yalcin B, Kutluk T, et al. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood cancer* 2006; 46:454-458.

22- Frikha M, Toumi N, Ghorbel L, Ben Salah H, Khabir A, Karray H et al. Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune : aspects anatomo-cliniques, thérapeutiques et particularités évolutives. *Cancer/Radiothérapie* 14 (2010) 169–175

23- S. Zarraa, S. Jebali, M.Ben Jdira, G. Noubbigh, A. Mousli, S.Yahyaoui, S.Gritli, C.Nasr. Nasopharyngeal carcinoma in children: a challenging disease in a middle-income country, Tunisia. Iran J Ped Hematol Oncol. 2024, Vol 14, No 2, 133-147

24- Yi S, Yang W, Jiezhi H, Yinjie L et Wenyuan L. Prognosis of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescent. A population based analysis. *BMC Pediatrics* (2025) 25:310

25- Boussen H, Cvitkovic E, Wendling JL, Azli N, bachouchi M, mahjoubi R, et al. Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluoro-uracil. *J Clin Oncol* 1991; 9:1675-1681.

26- Kontny U, Franzen S, Behrends U, Bührlen M, Christiansen H, Delecluse H et al. Diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents–recommendations of the GPOH-NPC study group *Klinische Pädiatrie*, 2016 ;3 :105-12.

27- Claude L, Jouglar E, Duverge L, Orbach D. Update in pediatric nasopharyngeal undifferentiated carcinoma. *Br J Radiol*. 2019; 1102:20190107

28- International nasopharyngeal cancer study group. Preliminary Results of A Randomised Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy (BEC) plus Radiotherapy (RT) vs Radiotherapy alone stage

IV (≤ N2M0) Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: A positive effect on progression free survival. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1996; 35:463-69.

29- Chua DTT, Ma J, Sham JST, Mai HQ, Choy DT, Hong MH, et al. Long term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23: 1118-24.

30- Frikha M, Bouaziz M, Daoud J, Ghorbel A, Elloumi M, Boudaya M et al. Evaluation de la réponse tumorale et ganglionnaire à la chimiothérapie néoadjuvante dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx. *Bull cancer* 1997; 84 (3): 273-6

31- Daoud J, Frikha M. carcinoma of the nasopharynx. Radiotherapy modalities and combined radiotherapy and chemotherapy: State of the art and perspectives. *Cancer radiother* 2001; 5:195s-200s.

32- Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castelberry RP, Swanson GP, London WB, Fontanesi J et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatine, 5-fluorouracil and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma: results of pediatric oncology group study 9486. *Cancer* 2005; 103: 850-857.

33- Al-Sarraf M, Le Blanc M, Giri P G, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomised intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16:1310-7.

34- Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. 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; 21:631-637.

35- Chan ATC, Leung SF, Ngan RK, Teo PM, Lau WH, Kwan WH, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 536-539.

36- Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with americain joint committee on cancer/international union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730-38.

37- Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan AT, Onat H, Chua DT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol P*hys. 2006 Jan 1; 64(1):47-56.

38- Tan T, Soon Y, Cheo T, Ho F, Wong L, Tey J et al. Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology 129 (2018) 10–17*

39- Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cecchetto G, Di Cataldo A, Basso E et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: The Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer*. 2012 ;118(10):2718-2725.

40- Rodriguez-Galindo C, Krailo MD, Krasin MJ, Huang L, McCarville M, Hicks M et al. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3369-3376

41- Casanova M, Özyar E, Patte C, Orbach D, Ferrari A, Veyrat-Follet C et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 ;77(2):289-298.

42- Ben Ami T. Nasopharyngeal Carcinoma in children: Current treatment approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2024; 46:117-124.

43- Ben-Ami T, Kontny U, Surun A, Brecht I, Almara R, Dragomir M et al. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(Suppl 4): e29018.

44- Habrand J, Valls DG, Petras S et al. 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; S247191

45- Orbach D , Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: Radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 4:849-53.

46- Taifeng Du [1], Jiefeng Xiao [1], Zhaolong Qiu [1], Kusheng Wu. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One 2019 Jul 10;14(7):e0219611*

47- Daoud J, Siala W, Guermazi F, Besbes M, Frikha M, Ghorbel A, et al. Hypothyroidie après irradiation cervicale dans le traitement des cancers du nasopharynx et du sein: etude prospective à propos de 84 patients. *Cancer Radiother* 2005; 9:140-147.

48- Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucsky 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 : 1083-1089.

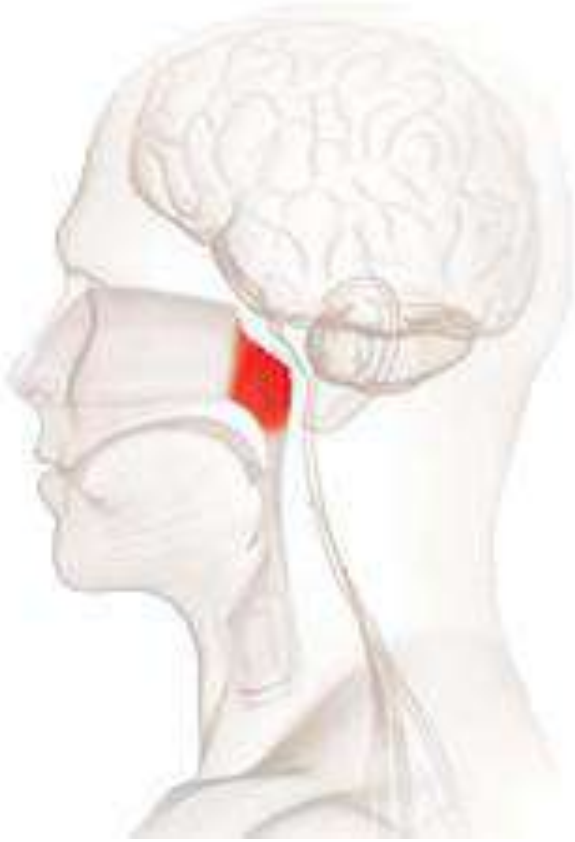
49- Masmoudi A, Toumi N, Khanfir A, Karray H, Daoud J, Frikha M. Ebstein-Barr virus targeted immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:499-505.

50- Yeo BSY, Song H, Soong YL, Chua MLK, Ang MK, Lim DWT et al. Efficacy of anti-PD1 blockade in treating recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*.2023; 136:106242.

51- Masterson L, Howard J, Gonzalez-Cruz J, Jackson C, Barnette C, Overton L et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced nasopharyngeal carcinoma: beyond an era of chemoradiation? *Int J Cancer*. 2020;146: 2305–2314.

52- Huang J, Fogg M, Wirth LJ, Daley H, Ritz J, Posner MR et al. Epstein-Barr virus-specific adoptive immunotherapy for recurrent, metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2017;123: 2642–2650.

53- Tristan R, Christian V, Gundula S, Felix M M, Hans C, Michael R et al. Combination of nivolumab with standard induction chemotherapy in children and adults with EBV-positive nasopharyngeal carcinoma: Protocol of a prospective multicenter phase 2 trial. *HNO* 2024 Jun;72(6):423-439



Chapitre XIII

Prise en charge du cancer du nasopharynx récurrent

Prise en charge du cancer du nasopharynx récurrent

Rim Abidi, Asma Ghorbel, Najla Attia, Alia Mousli
Service Radiothérapie Institut Salah Azaiez, Tunis

Sarra Sghaier
Service Radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

Sommaire

Chapitre XIII : Prise en charge du cancer du nasopharynx récurrent 323

Introduction : 335
1. Définitions : 335
2. Diagnostic positif : 335
3. Modalités thérapeutiques : 338
   3.1. Le traitement chirurgical : 338
      3.1.1. La chirurgie de rattrapage du cavum : 338
      3.1.2. Le traitement chirurgical au niveau ganglionnaire : 339
   3.2. La radiothérapie externe : 340
   3.3. La curiethérapie : 344
   3.4. Le traitement systémique : 345
   3.5. Algorithme thérapeutique : 348
Conclusion : 350
Références : 351

Introduction :

La radiothérapie (RT) constitue le traitement de référence du cancer du nasopharynx (CNP). L'intégration de modalités thérapeutiques combinées, notamment l'association de la RT à la chimiothérapie (CT) et, plus récemment, aux thérapies ciblées, a permis d'améliorer de manière significative les résultats oncologiques. Ainsi, les taux de survie globale à 5 ans atteignent actuellement 50 à 64%. Toutefois, malgré ces avancées, 10 à 20% des patients présentent encore une récidive ou une progression de la maladie après le traitement initial.[1–3]

La stratégie thérapeutique optimale pour les patients atteints de CNP récurrent est devenue, ces dernières années, une préoccupation majeure des oncologues et des spécialistes ORL. En effet, la récidive demeure l'un des principaux défis de la prise en charge du CNP, compromettant à la fois la survie à long terme et la qualité de vie des patients.[4,5]

1. Définitions :

La récidive locorégionale du CNPse définit par la réapparition de la tumeur dans le nasopharynx (récidive locale) ou dans les ganglions lymphatique régionaux (récidive régionale), au moins 6mois après le traitement initial ayant entraîné une régression complète du cancer.[6,7]

Il est important de distinguer la récidive de la maladie résiduelle :

- **Récidive (ou rechute)** : La maladie réapparaît après avoir été considérée comme complètement éliminée.
- **Maladie résiduelle** : La tumeur ou les ganglions ne disparaissent jamais complètement dans les trois mois suivant la fin du traitement primaire.

2.Diagnostic positif :

La détection précoce du CNP récurrent, grâce à l'identification de signes cliniques pertinents et à l'utilisation d'outils diagnostiques précis, est essentielle pour orienter la prise en charge thérapeutique et améliorer le pronostic.

Signes cliniques : La récidive locorégionale est suspectée lors des visites de suivi régulières[8].Une anamnèse rigoureuse à la recherche de nouveaux symptômes associée à un examen clinique complet comportant la palpation des aires ganglionnaires et un examen des paires crâniennes permettent de détecter rapidement la récidive.[7,98]

Contrairement au CNP primitif, qui se manifeste souvent par une tuméfaction cervicale, la récidive locale du CNP est fréquemment associée à des symptômes plus subtils, notamment l'épistaxis ou la présence de sang dans les expectorations.[2,10,11]

En outre, des signes de dysfonctionnements des nerfs crâniens, comme des troubles de la vision, des douleurs faciales, ou des anomalies de la mobilité du palais, peuvent survenir à mesure que la tumeur se propage localement et touche les structures adjacentes. De plus, les patients ayant présenté des métastases ganglionnaires cervicales au moment du diagnostic initial sont plus susceptibles de développer une récidive avec une masse cervicale.

Délai d'apparition : la majorité des récidives locales surviennent au cours des deux ou trois premières années suivant la fin du traitement initial.[6] Le délai médian de rechute est d'environ 25 à 32 mois.[6,7]Cependant, contrairement à d'autres cancers de la tête et du cou, les récidives tardives (au-delà de 5ans après le traitement initial) ne sont pas rares pour le CNP.[9]

Sites anatomiques touchés : Les sites anatomiques fréquemment touchés par les récidives sont la fosse ptérygopalatine, l'espace para-pharyngé, et dans certains cas, les sinus paranasaux. L'artère carotide interne peut également être affectée, ce qui augmente le risque d'hémorragie massive due à la possibilité de sa rupture par envahissement tumoral (carotid blowout).[2,10–13]

Endoscopie nasopharyngée : C'est l'examen de première intention pour visualiser directement la muqueuse du nasopharynx. Elle permet de repérer les lésions suspectes et de guider les biopsies.[8] Il est crucial de noter que l'endoscopie seule est insuffisante. Une part significative des récidives, notamment celles qui surviennent tardivement, se développent dans la base du crane ou au niveau de la sous muqueuse, qui peut paraître normale à l'examen endoscopique.[9] Une étude a révélé que 30% des récidives locales au niveau de la base du crane n'étaient pas détectables par endoscopie.[9]

Confirmation histologique : Le diagnostic de référence du CNP récurrent repose sur l'examen anatomopathologique.[14]Toutefois, contrairement au CNP primitif, la lésion siège fréquemment dans des zones difficiles d'accès où la biopsie trans-nasale classique est moins appropriée. Dans ces conditions, l'imagerie occupe une place essentielle pour orienter le diagnostic du CNP récurrent.

Imagerie morphologique et métabolique : L'imagerie est la pierre angulaire du bilan d'extension pour une récidive. Elle permet de surmonter les limites de l'endoscopie et d'évaluer l'infiltration en profondeur.[2]

- **Tomodensitométrie du cavum et du cou :** Le scanner de haute résolution permet une analyse précise de l'érosion osseuse et aide à différencier les récidives tumorales, généralement localisées, des nécroses post-radiques, plus diffuses et spongieuses.[2,8]
- **Imagerie par résonnance magnétique du cavum et du cou :** C'est l'examen de choix pour l'évaluation de l'extension locorégionale. Elle est supérieure au scanner pour évaluer l'extension à la base du crâne, l'envahissement des nerfs crâniens ainsi que l'extension endocrânienne.[2,8]

  Sa principale difficulté est de distinguer une véritable récidive tumorale des remaniements post-radiques, car les deux peuvent présenter un signal élevé après injection du produit de contraste.[8,15]
- **Tomographie par émission de positron :** Elle est de plus en plus utilisée et s'avère souvent supérieure aux autres modalités diagnostiques. Elle détecte les zones hypermétaboliques, caractérisant les tissus tumoraux. Une étude a montré que le TEP-TDM a une sensibilité significativement plus élevée que l'IRM pour détecter les récidives locorégionales, avec une spécificité comparable.
- Grâce à cette sensibilité supérieure, cet examen permet de détecter plus précocement les récidives locorégionales. Ce dernier représente aussi l'examen de choix dans le cadre de bilan d'extension à distance permettant la détection des métastases.[2,16,17]
- **Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse :** si le TEP-TDM n'est pas disponible, un scanner TAP et une SO peuvent être réalisés.[8]
- **Des approches innovantes**, telles que la radiomique et les modèles basés sur l'intelligence artificielle, commencent à démontrer leur intérêt pour affiner le diagnostic différentiel et fournir des données pronostiques, même si leur application clinique reste encore limitée.[18]

Marqueurs biologiques : Le dosage dans le sang de l'ADN plasmatique du virus d'Epstein-barr est un outil de surveillance de plus en plus utilisé. Une élévation de son taux peut précéder de plusieurs mois la détection radiologique de la récidive.[8,9]

Au terme de ce bilan d'extension, l'établissement d'un nouveau stade de la maladie (rTNM) permet d'orienter le choix du protocole thérapeutique de rattrapage.

Evaluation complémentaires pré-thérapeutique : Une fois la récidive est confirmée, d'autres paramètres sont nécessaires à prendre en considération pour le protocole thérapeutique[8] :

- **Evaluation des effets indésirables des traitements antérieurs**

- Evaluation dentaire : indispensable si une réirradiassions est envisagée pour prévenir le risque d'ostéoradionécrose.

- Evaluation de l'état nutritionnel et de la déglutition.

- Audiogramme : surtout si une nouvelle irradiation est prévue.

En résumé, le bilan d'extension pour une récidive de CNP est un processus complet qui va bien au-delà d'un simple examen. Il s'appuie fortement sur l'imagerie multimodale (en particulier l'association IRM et TEP-TDM) pour une cartographie précise de la maladie, indispensable avant toute décision thérapeutique.

3.Modalités thérapeutiques :

La prise en charge de la récidive locorégionale du CNP est complexe et constitue un défi majeur, car les tissus ont déjà été irradiés. La décision thérapeutique est prise au cas par cas lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en tenant compte de la résécabilité de la tumeur, de l'intervalle libre entre la fin de traitement initial et la rechute, de l'état général du patient, des traitements antérieurs et du plateau technique disponible.

Les deux piliers du traitement de rattrapage sont la chirurgie et la ré irradiation, parfois associées à un traitement systémique.

3.1. Le traitement chirurgical :

3.1.1. La chirurgie de rattrapage du cavum :

Le traitement chirurgical pour la récidive du CNP a connu une révolution majeure, passant d'une option rare et très invasive à la modalité de choix pour les cas résécables, principalement grâce aux avancées de la chirurgie endoscopique.

Rationnel : la récidive après une RT est souvent due à la persistance de clones cellulaires radio résistants. Une résection chirurgicale permet de retirer directement ces tumeurs, ce qui est souvent plus efficace qu'une seconde irradiation.[3,19]

Objectif : les buts principaux de ce traitement sont doubles :

-Obtenir une résection complète avec des marges chirurgicales saines, ce qui est le facteur pronostique le plus important.[1,8]

-Minimiser la morbidité post-opératoire et préserver la qualité de vie, un avantage majeur par rapport à la réirradiation.[1,19]

Sélection des patients : Le succès de la chirurgie dépend d'une sélection rigoureuse des patients. Elle est principalement réalisable et efficace pour les tumeurs de volume limité et accessible :

- ❖ La majorité des récidives de stade rT1 (confinées à la muqueuse nasopharyngée)
- ❖ Les récidives de stade rT2 précoces (extension aux espaces parapharyngés)
- ❖ Un groupe très sélectionné de patients avec des tumeurs rT3 (invasion osseuse limitée)

Une analyse a montré que seuls 22,4% des patients en récidive sont éligibles à une chirurgie de rattrapage, soulignant l'importance d'une sélection stricte des patients.[1]

La chirurgie est contre-indiquée lorsque la tumeur envahit des structures critiques :[1,3,8,20]

- ❖ Invasion étendue de la base du crane.
- ❖ Envahissement du sinus caverneux, de la dure-mère ou du parenchyme cérébral.
- ❖ Atteinte des foramens de la base du crane ou des nerfs crâniens.
- ❖ Infiltration de l'artère carotide interne, bien que cela devienne une contre-indication relative dans les centres experts.

Le succès à long terme de la chirurgie dépend principalement de deux facteurs :

- Le stade tumoral au moment de la récidive : les patients avec des tumeurs rT1-rT2 ont un meilleur pronostic.[23]
- Les marges chirurgicales : l'obtention de marges négatives est le facteur le plus important pour la survie sans progression locale.[2,24]

Si les marges de résection sont positives (R1), une RT post opératoire est généralement pour réduire le risque d'une nouvelle récidive.[1,10]

3.1.2. Le traitement chirurgical au niveau ganglionnaire :

Indication : Le curage ganglionnaire cervical de rattrapage ("salvage neck dissection") est une option thérapeutique de premier plan pour une récidive ganglionnaire, mais sa faisabilité et sa pertinence dépendent de critères stricts.

Critères de résécabilité : L'intervention n'est possible que si la maladie est techniquement résécable, c'est-à-dire sans envahissement de structures vitales comme la base du crâne ou l'artère carotide, et en l'absence de métastases à distance.[1,3] Bien que le curage soit recommandé, sa réalisation pratique peut être limitée. Dans un cou fortement irradié, les risques de déficits fonctionnels et de complications peuvent être si élevés que certains centres privilégient la réirradiation, même si la chirurgie est techniquement possible. Une étude a rapporté qu'aucun de leurs patients n'a eu de curage en raison de ces risques élevés.[7]

3.2. La radiothérapie externe :

La réirradiation est une modalité de traitement cruciale, potentiellement curative, pour les récidives locales et locorégionales du CNP, en particulier lorsque la chirurgie de rattrapage n'est pas réalisable ou préférée.[19]

Indications : Maladie non résécable ou chirurgie non envisageable : la réirradiation est principalement recommandée pour les patients qui présentent une récidive locale et pour lesquels la chirurgie de rattrapage est techniquement difficile, refusée par le patient ou le plateau technique n'est pas disponible.[1,26]

-rT1-rT2 : la réirradiation par IMRT est option thérapeutique permettant une réponse locale acceptable avec une toxicité relativement acceptable.[27]

-rT3-rT4 : la réirradiation reste une option thérapeutique avec une faible probabilité de réponse et un risque de toxicité très élevé.[27,28]

Efficacité du traitement : L'efficacité de la réirradiation, mesurée en termes de survie globale, est étroitement liée à la bonne sélection des patients et à la précision de la technique d'irradiation. La survie globale à 5 ans après réirradiation varie entre 37-41% dans la littérature.[19,29]

Sélection des patients : La sélection des patients est un facteur déterminant pour la réussite de la ré-irradiation. Les facteurs pronostiques favorables incluent :

-Bon état de performance.[8]

-Faible stade rT: rT1-rT2.[1,26]

-Faible volume tumoral : GTVr : ~~U~~n volume plus petit (<30–38 cm^3) prédit de meilleurs résultats et moins de toxicité.[1,19,26]

-Long intervalle de temps en la RT initiale et la récidive (>36 mois est favorable, <6-12 mois est une contre-indication relative).[10,29]

-Faible taux plasmatique d'ADN viral d'EBV au moment de la récidive.

-Absence de toxicité sévère antérieure (Grade >= 3) aux organes a risque après la RT initiale.[1,10,27]

Techniques de RT externe : Le choix final de la technique de RT dépend de la disponibilité du plateau technique et de l'expertise de chaque établissement :

- **La RT conformationnelle tridimensionnelle (3D)** : La technique 3D n'est pas adaptée aux cibles irrégulières, en particulier les lésions généralement concaves entourant le tronc cérébral ou la moelle épinière.

- **La RT conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)** : Avec l'avènement de l'IMRT, cette technique a largement remplacé la RT3D. L'IMRT est la technique standard recommandée car elle permet une escalade de dose sur la cible tout en assurant une meilleure épargne des tissus normaux par rapport aux techniques 2D ou 3D. [10,19,27,29]. Les études récentes rapportent, après ré-irradiation par IMRT, un taux de survie à 5 ans de 28 à 60 %, avec des résultats nettement meilleurs pour les stades précoces.[4,30]
- **La RT stéréotaxique :** La RT stéréotaxique ne convient généralement qu'aux petites tumeurs récidivantes, où des doses élevées peuvent être administrées en toute sécurité sans compromettre les organes critiques voisins. Cette approche présente l'avantage radiobiologique théorique de mieux neutraliser les clones de cellules tumorales radiorésistantes que le fractionnement conventionnel. Les doses utilisées dans la littérature varient de fractions uniques de 11 Gy à 14 Gy, de 18 Gy en 3 fractions à 30 Gy en 5 fractions, et enfin de 48 Gy en 6 fractions. En général, la plupart des études portaient sur un petit nombre de patients et des périodes de suivi courtes de 1 à 3 ans. Les taux de contrôle local à 3 ans rapportés variaient de 52% à 89,4%, avec des taux de toxicité tardive généralement acceptables. Cependant, plusieurs toxicités tardives étaient sévères, certains patients ayant développé une hémorragie fatale et une nécrose du tronc cérébral.
- **La protonthérapie/ thérapie par ions carbone :** Au-delà de l'IMRT, des techniques innovantes comme la protonthérapie montrent un potentiel prometteur pour améliorer le contrôle tumoral tout en minimisant les effets secondaires des d'organes à risque (OAR) en particulier dans les zones proches des structures critiques. Toutefois, leur utilisation reste limitée par des coûts élevés et un nombre restreint de centres spécialisés disposant de l'infrastructure nécessaire pour ces traitements.[1,31]

Dose totale et fractionnement : En pratique, la dose totale optimale se situe généralement entre 60 et 68 Gy. En dessous de 60 Gy, le contrôle tumoral est insuffisant, tandis qu'au-delà de 68 Gy, le gain de survie n'est pas significatif et le risque de complications potentiellement fatales augmente.[10]L'indice pronostique PRANCIS a montré que le taux de risque de décès était de 1,42 (p = 0,03) lorsque la dose totale dépassait 68 Gy. [32]

L'autre point à considérer est le fractionnement optimal pour l'administration de la dose. Pour le traitement du CPN de novo, le standard est une administration de dose de 2 à 2,2 Gy par fraction. Ces dernières années, l'attention s'est portée sur l'administration de dose hyperfractionnée dans les cas de réirradiation de la tête et du cou, y compris du CPN. Les protocoles hyperfractionnés consistent à administrer une petite fraction de 1,1 à 1,5 Gy,

administrée deux fois par jour avec une pause d'au moins 6 heures. Ceci est radiobiologiquement avantageux pour les organes à réponse tardive tels que la moelle épinière, le cerveau, et les muqueuses, réduisant ainsi les toxicités tardives de la réirradiation, tout en permettant l'administration de doses curatives suffisamment élevées.

Bien qu'il existe des justifications biologiques à l'utilisation d'une dose plus faible par fraction et de l'hyperfractionnement, les données cliniques concernant ces schémas de fractionnement sont rares dans le cancer du CNP récurrent. Une étude rétrospective menée sur 20 patients, rapportée par Lee et al., a montré que l'hyperfractionnement à une dose totale de 64,8 Gy (à raison de 1,2 Gy par fraction, deux fois par jour) permettait d'obtenir une survie globale similaire avec une diminution substantielle des hémorragies (30 % contre 0 %, p = 0,06) par rapport à 60 Gy en 30 fractions.[33]

Scanner en position de traitement de radiothérapie : Les patients sont placés en décubitus dorsal les bras le long du corps immobilisés avec un masque thermoplastique recouvrant la tête et la partie supérieure du cou. Une tomodensitométrie de planification est réalisée depuis le bord crânien du sinus frontal jusqu'au bord inférieur de la clavicule, avec une épaisseur de coupe de 3 mm et une injection du produit de contraste iodé si la fonction rénale est correcte.

Volume cible : Globalement, les principes de délimitation diffèrent d'un centre à l'autre en cas de récidive locale de CPN.[34]La délinéation des volumes cibles doit être plus restreinte que pour le traitement primaire.

- **GTVr** : C'est le volume tumorale macroscopiquement visible, défini par l'imagerie, l'endoscopie et l'examen clinique. Un recalage des images du scanner en position de traitement avec l'IRM ou le PET-SCAN est recommandé pour mieux définir le GTVr.

-CTVr : La définition du CTVr dans les CPN localement récidivantes est controversée, et il n'existe pas de norme uniforme pour le CTVr. Dans la majorité des études, Le CTVr était défini par un GTVr + marge de 5 à 10 mm.[34–37]Dans une recommandation internationale pour le traitement des CNP récurrents publiée en 2020, 79% des experts ont préconisé une extension géographique du GTVr de 5 mm.D'autres ont suggéré une marge plus étroite et acceptent 0 mm lorsque la tumeur est adjacente à des OAR critiques.[10]

-PTVr : La marge pour le volume cible de planification varie selon la technique d'irradiation, les moyens de positionnement, la présence d'un système d'imagerie embarquée et les habitudes du service. Il est recommandé de prendre une marge de 3 à 5 mm par rapport au rCTV. Lorsque le GTVr ou le CTVr est proche du tronc cérébral ou de la moelle épinière, le PTVr peut être généré avec une marge inférieure à 1 mm.[10]

Les OAR comprennent le tronc cérébral, la moelle épinière, le chiasma optique, les nerfs optiques, l'hypophyse, le cristallin, les yeux, l'hippocampe, l'articulation temporo-mandibulaire, la mandibule, le lobe temporal, les glandes parotides et les artères carotides.

L'irradiation ganglionnaire : En cas de récidive ganglionnaire, le traitement de première intention est la chirurgie avec un curage ganglionnaire. Mais dans certaines situations ou la chirurgie est impossible, les possibilités thérapeutiques sont limitées. La CT reste une option valide dans le but est de réduire le volume de l'adénopathie afin de pouvoir l'opérer.[27] La réirradiation ganglionnaire est aussi une option thérapeutique dans un but curatif, mais elle est étroitement encadrée par des contraintes de dose strictes visant à minimiser le risque élevé de complications vasculaires.[27]

Dosimétrie : La ré-irradiation du nasopharynx impose une vigilance particulière du fait de la proximité d'OAR hautement radiosensibles. Les contraintes de dose doivent être strictement définies, en particulier pour le tronc cérébral, la moelle cervicale et le chiasma optique, tandis que des contraintes « souhaitables » sont proposées pour les nerfs optiques, les artères carotides internes et les lobes temporaux [37–39] **(Tableau I)**. La capacité de récupération des tissus varie selon l'organe, la dose initiale et l'intervalle entre les irradiations, ce qui conditionne le risque de toxicités tardives.

Tableau 1 : Contraintes de dose des oar

Contraintes de dose	OAR	Hypothèse	Dose limite
Dose limite absolue	-Moelle épinière -Tronc cérébral -Chiasma optique	En supposant qu'une récupération de 50% soit faite pour une période de 12 mois	BED cumulé 135Gy2 Dmax cumulée <79Gy D1% cumulé<=78Gy Dmax cumulée <=78Gy
Dose limite souhaitable	-Nerf optique -Artère Carotide -Lobe temporal	En supposant qu'une récupération de 50% soit faite pour une période de 12 mois EQD2 cumulé<=120Gy	Dmax cumulée <=78Gy Eviter 1.5Gy biquotidien si RTCT D1cc cumulé<=84.5Gy

EQD2 : équivalent de dose en 2 Gy par fraction, Dmax : Dose maximale reçue par un OAR,BED : dose équivalente biologique, D1% : dose la plus élevée reçue par 1% de l'OAR, D1cc : dose la plus élevée reçue par 1cc de l'OAR

Les effets indésirables : La toxicité est la principale limitation de la réirradiation, en raison de la dose cumulée élevée et de la proximité des OARs.

- Effets indésirables aigus :
  - ❖ Nécrose nasopharyngée : principale cause de décès.[28]
  - ❖ Atteinte cérébrale (nécrose du lobe temporal, encéphalopathie).[1,3]
  - ❖ Rupture/ fistule carotidienne qui peuvent être responsable d'une hémorragie massive [10,19]
- Effets indésirables tardifs : La réirradiation est associée à des complications tardives importantes, notamment la surdité, le trismus et la xérostomie.[1,3]

3.3. La curiethérapie :

Indications : La curiethérapie n'est généralement pas le traitement de rattrapage de première intention, mais elle occupe une place définie, notamment dans les centres spécialisés. En cas de récidives de petit volume (rT1 et rT2), la curiethérapie endocavitaire est considérée comme une option thérapeutique pour les petites lésions confinées au nasopharynx. Elle peut améliorer le contrôle local lorsqu'elle est utilisée avec la RT externe.[6,7]

Exclusive ou complément de dose : Elle peut être administrée comme traitement exclusif pour les petites tumeurs et en absence de possibilité chirurgicale.[40] Elle peut également être administrée comme complément de dose après une réirradiation externe ou après une chirurgie de rattrapage en cas de marge chirurgicale positive pour assurer un contrôle local optimal.[6,41]

Techniques : Deux techniques sont décrites :

-endocavitaire : c'est la modalité la plus courante pour les récidives confinées au cavum. Elle nécessite la création d'un moule personnalisé ou l'utilisation d'un applicateur (comme l'Augsburg nasopharyngeal applicator en développement[42]) positionné dans la lumière du cavum, sous guidage endoscopique.[6,40]L'applicateur doit être adapté anatomiquement pour améliorer la précision et l'épargne des OAR adjacents.[42]

- interstitielle : l'implantation de particules radioactives (Ir192 ou Iode125) a été utilisée pour certaines formes de récidive, notamment en association à la chirurgie.[23,41,43]

Modalités : le haut débit de dose (HDR) est la forme moderne utilisée ; bien que le faible débit de dose (LDR) soit mentionné dans des contextes historique.[8,23]

Dose :La dose dépend de l'indication (exclusive ou boost) et de la technique (HDR ou LDR ou implants). La dose totale au niveau du site de récidive seule ou en combinaison, pour la réirradiation est >= 60Gy en équivalent biologique.[1,6]En Boost HDR , des doses de 12 Gy en 4 fractions ou 18 Gy en 6 fraction ont été suggérées dans les recommandation GEC-ESTRO.[44]En traitement exclusif , des doses totales de 32 Gy à 40 Gy en fractions de 4 Gy ; deux fois par jour, ont été utilisées dans la littérature.[45] Une étude a utilisé l'Iode-125 seule pour le CNP récurrent, avec une dose totale variant entre 100 Gy et 140 Gy.[43]

3.4. Le traitement systémique :

Le traitement systémique joue un rôle crucial dans la gestion du CNP récurrent, en particulier pour les patients présentant des récidives locales non résécables ou des métastases à distance. Les options de traitement systémique incluent principalement la CT, l'immunothérapie, et dans certains cas, des thérapies ciblées.

La CT d'induction : Le rôle majeur de la CT d'induction est de rendre le traitement local plus sûr et plus efficace, surtout en présence de gros volumes tumoraux ou d'une courte latence de récidive.

- **Les objectifs** :
  - ❖ Réduction du volume tumoral (Downstaging) : pour les récidives localement avancées (rT3-rT4). [1,10]
  - ❖ Pont thérapeutique (Bridging treatment) : la CT d'induction agit comme une thérapie temporaire pour les patients ayant une récidive précoce (moins de 9 à 12 mois après RT initiale). Elle permet de prolonger le temps de récupérations des OAR qui ont déjà reçu des doses élevées, avant la réirradiation.[1,10]

- ❖ Amélioration du contrôle à distance : elle agit sur les micrométastases et réduit le risque de dissémination à distance.[46]
- ❖ Sélection des patients : une bonne réponse à la CT d'induction peut confirmer la radiosensibilité du cancer et guider l'équipe multidisciplinaire vers une stratégue curative, potentiellement chirurgicale ou radiothérapeutique avec un meilleur pronostic.[1,47]

- **Les indications :** La CT d'induction est recommandée principalement dans les cas de récidives localement avancées ou complexes :
  - ❖ Stades Avancés ($rT3 - rT4$) : C'est dans ce sous-groupe que l'IC est la plus souvent envisagée avant la réirradiation, car ces lésions sont difficiles à traiter localement en toute sécurité.[10]
  - ❖ Récidives volumineuses : La CT permet le débulking de la tumeur, optimisant la distribution de dose pour la réirradiation.[10]
  - ❖ Taux de Réponse : Les études rétrospectives et les essais de phase II ont montré des taux de réponse partielle (PR) élevés (allant de 64% à 75%) avec des régimes de CT d'induction, notamment à base de Gemcitabine et Cisplatine, avant la réirradiation.[1]
- **Protocoles thérapeutiques :**
  - ❖ Gemcitabine + cisplatine ou Nedaplatine: c'est le doublet le plus souvent utilisé dans la rechute locorégionale.[1,2,10,46]
  - ❖ Docetaxel, Cisplatine et 5-Fluorouracile (5-FU) : ce triplet puissant ayant montré de bons taux de réponse, est considéré comme un choix judicieux pour une réirradiation efficace etrelativementsure.[2,10,28]

La CT concomitante : La place de la CT concomitante à la RT en cas de réirradiation est complexe, faisant l'objet de débats et de controverses. Contrairement au traitement initial du CNP avancé où la CCRT est le traitement standard, son rôle lors de la réirradiation est limité par la toxicité cumulée et des données d'efficacité non uniformes dans la littérature.

- **Recommandation et indications générales :** L'utilisation de la CT concomitante lors de la réirradiation est une option thérapeutique, mais n'est pas recommandée de manière systématique pour tous les cas de récidive en raison des risques accrus.[27,48]Le choix repose sur l'appréciation du clinicien et le bilan multidisciplinaire.[3]

  Pour les Stades Avancés ($rT3 - rT4$) et N+ : Le consensus international d'experts est élevé pour recommander l'intégration d'une thérapie systémique (souvent une séquence

incluant du concomitant après induction) pour les récidives de stade avancé ($rT3-rT4N0$ et $rT1-4N+$) afin de potentialiser l'effet de la RT et d'éradiquer les micro-métastases potentielles.[10]

Pour les Petites Récidives ($rT1-rT2N0$) : L'ajout d'une thérapie systémique concomitante est souvent jugé inutile, car la réirradiation seule est souvent jugée suffisante pour ces petites lésions.[10]

- **Agents utilisés** : Lorsque la CT concomitante est utilisée en réirradiation, le cisplatine seul est l'agent le plus privilégié.[8,10] Le carboplatine ou le cétuximab sont des alternatives lorsque le cisplatine est contre-indiqué ou si la récidive est trop rapide après un traitement primaire à base de platine.[8,10,26]
- **Facteurs limitants :**

  Risque élevé de toxicité : La réirradiation, même avec des techniques modernes comme l'IMRT, est déjà associée à une morbidité et une mortalité significatives.[19] L'ajout de CT concomitante augmente le risque de toxicité sévère (Grade ≥ 3) et de complications tardives potentiellement mortelles, telles que la nécrose du nasopharynx, la nécrose du lobe temporal, la stomatite et les complications vasculaires.[1,8,27]

  Manque de radiosensibilisation : l'effet radiosensibilisateur de la CT concomitante (à base de platine) pourrait être moins important sur des tissus déjà irradiés et traités antérieurement par des agents à base de platine.[7]

Les thérapies ciblées : Les thérapies ciblées représentent une autre approche émergente pour le CNP récurrent, en particulier dans le cadre des cancers associés à des mutations spécifiques. Les médicaments ciblant des voies de signalisation telles que EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) sont en cours d'étude. Ces thérapies ont montré un certain succès dans la réduction de la taille tumorale et dans le prolongement de la survie des patients, mais elles sont encore limitées par des effets secondaires spécifiques et la résistance des tumeurs au traitement.[49]

L'immunothérapie : Ces dernières années, l'immunothérapie a émergé comme une option prometteuse dans le traitement du CNP récurrent, particulièrement dans les formes résistantes à la CT. L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (comme le pembrolizumab, nivolumab et atezolizumab) est actuellement explorée dans les essais cliniques pour les patients présentant des récidives ou des formes métastatiques du CNP. Ces agents agissent en bloquant les points de contrôle immunitaires comme PD-1/PD-L1, permettant ainsi aux lymphocytes T de reconnaître et d'attaquer plus efficacement les cellules

tumorales. Les premières études sur l'immunothérapie ont montré des résultats prometteurs, notamment dans les récidives avancées, où la CT seule ne permettait plus d'obtenir des résultats satisfaisants. L'efficacité de ces traitements est particulièrement observée dans les CNP associés au virus Epstein-Barr (EBV), qui joue un rôle majeur dans la pathogenèse du CNP.[50,51]

Agents anti-angiogéniques : Enfin, l'usage d'agents anti-angiogéniques dans ce contexte est fortement limité par un risque hémorragique majeur, en particulier en cas d'invasion vasculaire tumorale, et leur utilisation reste confinée aux formes métastatiques. En résumé, le traitement systémique du CNP récurrent repose sur une combinaison raisonnée de CT, de thérapies ciblées et d'immunothérapie, intégrée ou non à la ré-irradiation ou à la chirurgie. Les progrès récents de l'immunothérapie ouvrent de nouvelles perspectives, mais la sélection des patients et la gestion des toxicités demeurent des enjeux cruciaux.[1,4]

3.5. Algorithme thérapeutique :

La gestion du CNP récurrent repose sur un traitement multimodal, où les choix thérapeutiques sont dictés par plusieurs facteurs, tels que la localisation de la récidive, le stade tumoral, l'état général du patient, et les antécédents thérapeutiques. Le traitement est souvent combiné entre la chirurgie, la ré-irradiation, et les traitements systémiques (CT, immunothérapie, thérapies ciblées), selon le type et le stade de la récidive.

En cas de récidive localisée (rT1, rT2), l'option thérapeutique principale est la chirurgie qui reste la première ligne de traitement pour les récidives localisées et résécables. Si la résection est complète et les marges sont négatives, aucun traitement complémentaire n'est nécessaire dans la plupart des cas. Cependant, un suivi rapproché est requis pour détecter toute récidive précoce. L'autre option thérapeutique est la ré-irradiation de préférence avec IMRT ou protonthérapie. Elle est indiquée en cas de récidive localisée mais non résécable. Dans certains cas, une chirurgie associée à la ré-irradiation peut être envisagée si des résidus tumoraux sont laissés après la résection chirurgicale.

En cas de récidive avancée (rT3, rT4), l'option thérapeutique principale est la chirurgie associée avec la ré-irradiation. Pour les récidives localisées mais plus avancées (rT3–rT4), une chirurgie combinée à de la ré-irradiation est souvent envisagée pour les patients dont la récidive reste localisée, mais qui envahit des structures adjacentes telles que les ganglions lymphatiques ou la base du crâne. La chirurgie peut permettre de réduire la masse tumorale avant une ré-irradiation, mais les risques de complications sont plus élevés, notamment la dysphagie, la dysphonie, et des troubles neurologiques. Une deuxième option thérapeutique

est le traitement systémique. La CT avec des combinations de cisplatine et de 5-FUpeut être utilisée pour contrôler la répartition tumorale. Les récidives avancées ou les formes métastatiques nécessitent un ajustement du traitement systémique. Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme le pembrolizumab ou le nivolumab sont de plus en plus utilisés en combinaison avec la RT et la chirurgie, montrant des résultats prometteurs dans les formes réfractaires et métastatiques du CNP.

En cas de récidive ganglionnaire (N+), l'option thérapeutique principale est la chirurgie combinée à la RT. Pour les récidives ganglionnaires isolées, une chirurgie des ganglions (lymphadénectomie) peut être réalisée, suivie d'une ré-irradiation pour traiter les éventuels résidus tumoraux. Cela est particulièrement efficace dans les récidives cervicales isolées où l'envahissement ganglionnaire est limité. Si la chirurgie est impossible ou insuffisante, la ré-irradiation peut être utilisée en combinaison avec un traitement systémique comme la CT ou l'immunothérapie. L'autre option thérapeutique est l'immunothérapie ; Des agents comme le pembrolizumab sont en cours d'évaluation pour traiter les récidives ganglionnaires associées à des mutations de l'EBV (virus Epstein-Barr), avec des résultats encourageants, notamment pour les patients présentant des récidives résistantes aux traitements classiques.

En cas de récidive avec métastases à distance (M+), l'option thérapeutique principale est la CT et immunothérapie. Les métastases à distance nécessitent un traitement systémique intensif. Les protocoles de CT incluant le cisplatine et le 5-FU sont utilisés dans les formes métastatiques et réfractaires, mais l'efficacité diminue au fil des récidives. L'immunothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires est de plus en plus intégrée dans les protocoles de traitement des formes avancées ou métastatiques du CNP. Ces thérapies permettent de réactiver le système immunitaire du patient pour lutter contre la tumeur, notamment pour les tumeurs associées à l'EBV. En deuxième option, les thérapies ciblées comme celles ciblant EGFR ou d'autres voies de signalisation tumorale sont également en exploration pour les patients ayant des récidives multiples ou des formes résistantes. Ces traitements offrent des résultats prometteurs, mais nécessitent encore des études pour mieux déterminer leur efficacité dans le cadre du CNP récurrent .[10,52,53]

Suivi : Après traitement radical, le suivi repose sur les recommandations internationales (NCCN, ESMO), associant un examen clinique complet du nasopharynx et du cou, une évaluation des nerfs crâniens, une endoscopie souple et un dépistage des symptômes systémiques. La fréquence recommandée est trimestrielle pendant les deux premières années, semestrielle entre la 3ème et la 5ème année, puis annuelle. L'IRM est réalisée tous les 6–12

mois afin de surveiller la récidive locale et de dépister précocement les complications tardives. Le suivi doit également inclure une prise en charge multidisciplinaire de support, impliquant orthophonistes, audiologistes, nutritionnistes et soins infirmiers spécialisés pour la réhabilitation fonctionnelle (déglutition, audition, alimentation).[54,55]

Conclusion :

En conclusion, bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans le traitement du CNP récurrent, de nombreux défis demeurent, notamment la gestion des toxicités associées aux traitements, la résistance aux thérapies systémiques et la détection précoce des récidives. Le futur de la prise en charge du CNP reposera sur une approche individualisée, utilisant à la fois des traitements innovants, des stratégies multimodales et des technologies de pointe pour améliorer les résultats et la qualité de vie des patients.

Références :

(1) Poh, S. S.; Soong, Y. L.; Sommat, K.; Lim, C. M.; Fong, K. W.; Tan, T. W.; Chua, M. L.; Wang, F. Q.; Hu, J.; Wee, J. T. Retreatment in Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Current Status and Perspectives. *Cancer Commun (Lond)***2021**, *41* (5), 361–370. https://doi.org/10.1002/cac2.12159.

(2) Peng, Z.; Wang, Y.; Fan, R.; Gao, K.; Xie, S.; Wang, F.; Zhang, J.; Zhang, H.; He, Y.; Xie, Z.; Jiang, W. Treatment of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Sequential Challenge. *Cancers***2022**, *14* (17), 4111. https://doi.org/10.3390/cancers14174111.

(3) Liu, Y.-P.; Wen, Y.-H.; Tang, J.; Wei, Y.; You, R.; Zhu, X.-L.; Li, J.; Chen, L.; Ling, L.; Zhang, N.; Zou, X.; Hua, Y.-J.; Chen, Y.-M.; Chen, L.; Lu, L.-X.; Chen, M.-Y.; Wen, W.-P. Endoscopic Surgery Compared with Intensity-Modulated Radiotherapy in Resectable Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology***2021**, *22* (3), 381–390. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30673-2.

(4) Lee, A. W. M.; Ng, W. T.; Chan, J. Y. W.; Corry, J.; Mäkitie, A.; Mendenhall, W. M.; Rinaldo, A.; Rodrigo, J. P.; Saba, N. F.; Strojan, P.; Suárez, C.; Vermorken, J. B.; Yom, S. S.; Ferlito, A. Management of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Treatment Reviews***2019**, *79*, 101890. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101890.

(5) Newton, E.; Valenzuela, D.; Foley, J.; Thamboo, A.; Prisman, E. Outcomes for the Treatment of Locoregional Recurrent Nasopharyngeal Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Head & Neck***2021**, *43* (12), 3979–3995. https://doi.org/10.1002/hed.26836.

(6) Ghorbal, L.; Elloumi, F.; Siala, W.; Khabir, A.; Ghorbel, A.; Frikha, M.; Daoud, J. Aspects anatomocliniques et thérapeutiques des récidives locales des carcinomes du nasopharynx. *Cancer/Radiothérapie***2017**, *21* (1), 40–44. https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.09.010.

(7) Toumi, N.; Ennouri, S.; Charfeddine, I.; Daoud, J.; Khanfir, A. Local and Lymph Node Relapse of Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-Center Experience. *Ear Nose Throat J***2021**, *100* (5_suppl), 795S-800S. https://doi.org/10.1177/0145561320908955.

(8) Head-and-Neck.Pdf. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed 2024-09-25).

(9) Chen, Y.-H.; Luo, S.-D.; Wu, S.-C.; Wu, C.-N.; Chiu, T.-J.; Wang, Y.-M.; Yang, Y.-H.; Chen, W.-C. Clinical Characteristics and Predictive Outcomes of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma—A Lingering Pitfall of the Long Latency. *Cancers***2022**, *14* (15), 3795. https://doi.org/10.3390/cancers14153795.

(10) Ng, W. T.; Soong, Y. L.; Ahn, Y. C.; AlHussain, H.; Choi, H. C. W.; Corry, J.; Grégoire, V.; Harrington, K. J.; Hu, C. S.; Jensen, K.; Kwong, D. L.; Langendijk, J. A.; Le, Q. T.; Lee, N. Y.; Lin, J. C.; Lu, T. X.; Mendenhall, W. M.; O'Sullivan, B.; Ozyar, E.; Pan, J. J.; Peters, L. J.; Poh, S. S.; Rosenthal, D. I.; Sanguineti, G.; Tao, Y.; Wee, J. T.; Yom, S. S.; Chua, M. L. K.; Lee, A. W. M. International Recommendations on Reirradiation by Intensity Modulated Radiation Therapy for Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics***2021**, *110* (3), 682–695. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.041.

(11) *Nasopharyngeal carcinoma - The Lancet*. https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)30956-0/abstract (accessed 2025-10-14).

(12) Lee, T.; Sommat, K.; Jang, I.; Lim, C. M.; Wang, F. Q.; Soong, Y. L.; Wee, J.; Tan, T.; Fong, K. W.; Chua, M. L. K.; Poh, S.; Kiong, K. Impact of Clinical Surveillance on Outcomes of Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Head & Neck***2025**, *47* (6), 1593–1601. https://doi.org/10.1002/hed.28060.

(13) Li, W.; Lu, H.; Wang, H.; Zhang, H.; Sun, X.; Hu, L.; Zhao, W.; Gu, Y.; Li, H.; Wang, D. Salvage Endoscopic Nasopharyngectomy in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Prognostic Factors and Treatment Outcomes. *Am J Rhinol Allergy***2021**, *35* (4), 458–466. https://doi.org/10.1177/1945892420964054.

(14) Du, D.; Feng, H.; Lv, W.; Ashrafinia, S.; Yuan, Q.; Wang, Q.; Yang, W.; Feng, Q.; Chen, W.; Rahmim, A.; Lu, L. Machine Learning Methods for Optimal Radiomics-Based Differentiation Between Recurrence and Inflammation: Application to Nasopharyngeal Carcinoma Post-Therapy PET/CT Images. *Mol Imaging Biol***2020**, *22* (3), 730–738. https://doi.org/10.1007/s11307-019-01411-9.

(15) Olmi, P.; Fallai, C.; Colagrande, S.; Giannardi, G. Staging and Follow-up of Nasopharyngeal Carcinoma: Magnetic Resonance Imaging versus Computerized Tomography. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics***1995**, *32* (3), 795–800. https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00535-S.

(16) OuYang, P.-Y.; Liu, Z.-Q.; Lin, Q.-G.; He, Y.; Guo, Z.-X.; Yao, W.-Y.; Xu, S.-K.; Peng, Q.-H.; Xiao, S.-M.; Li, J.; Li, A.; Zhang, B.-Y.; Yang, S.-S.; Fan, W.; Xie, C.-M.; Wu, Y.-S.; Zhang, X.; Chen, C.-Y.; Xie, F.-Y. Benefit of [18F] FDG PET/CT in the Diagnosis and Salvage Treatment of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging***2023**, *50* (3), 881–891. https://doi.org/10.1007/s00259-022-06020-3.

(17) *Benefit of [18F] FDG PET/CT in the diagnosis and salvage treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma | European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-06020-3 (accessed 2025-10-14).

(18) Zhang, L.-L.; Huang, M.-Y.; Li, Y.; Liang, J.-H.; Gao, T.-S.; Deng, B.; Yao, J.-J.; Lin, L.; Chen, F.-P.; Huang, X.-D.; Kou, J.; Li, C.-F.; Xie, C.-M.; Lu, Y.; Sun, Y. Pretreatment MRI Radiomics Analysis Allows for Reliable Prediction of Local Recurrence in Non-Metastatic T4 Nasopharyngeal Carcinoma. *eBioMedicine***2019**, *42*, 270–280. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.050.

(19) Hao, C.-Y.; Hao, S.-P. The Management of rNPC: Salvage Surgery vs. Re-Irradiation. *Curr Oncol Rep***2020**, *22* (9), 86. https://doi.org/10.1007/s11912-020-00949-0.

(20) Chan, J. Y. W.; Wei, W. I. Three-dimensional Endoscopy for Endoscopic Salvage Nasopharyngectomy: Preliminary Report of Experience. *The Laryngoscope***2018**, *128* (6), 1386–1391. https://doi.org/10.1002/lary.26993.

(21) *Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma - Chen - 2009 - The Laryngoscope - Wiley Online Library*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lary.20133 (accessed 2025-10-14).

(22) Li, W.; Lu, H.; Wang, H.; Zhang, H.; Sun, X.; Hu, L.; Zhao, W.; Gu, Y.; Li, H.; Wang, D. Salvage Endoscopic Nasopharyngectomy in Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Prognostic Factors and Treatment Outcomes. *Am J Rhinol Allergy* **2021**, *35* (4), 458–466. https://doi.org/10.1177/1945892420964054.

(23) Feng, Y.; Dai, Z.; Yan, R.; Li, F.; Zhong, X.; Ye, H.; Chen, C.; Fan, S.; Qing, C.; Pan, Y.; Sun, H. Outcomes of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated With Salvage Surgery: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 720418. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720418.

(24) Daloiso, A.; Gaudioso, P.; Vinciguerra, A.; Taboni, S.; Castelnuovo, P.; Nicolai, P.; Turri-Zanoni, M.; Ferrari, M.; Battaglia, P. Margins in Oncologic Nasopharyngeal Surgery: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* **2025**, *45* (2 Suppl 1), S56–S70. https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-45-2025-N1170.

(25) Yin, D. X. Salvage Neck Surgery in Recurrent Nodal NPC: Do All Patients Require a Comprehensive Neck Dissection in the Modern MRI Era? **2024**, *79* (2).

(26) Boustani, J.; Ruffier, A.; Moya-Plana, A.; Tao, Y.; Nguyen, F.; Even, C.; Berthold, C.; Casiraghi, O.; Temam, S.; Blanchard, P. Long-Term Outcomes and Safety after Reirradiation in Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma in a Non-Endemic Area. *Strahlenther Onkol* **2021**, *197* (3), 188–197. https://doi.org/10.1007/s00066-020-01647-3.

(27) Perri, F.; Della Vittoria Scarpati, G.; Caponigro, F.; Ionna, F.; Longo, F.; Buonopane, S.; Muto, P.; Di Marzo, M.; Pisconti, S.; Solla, R. Management of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Current Perspectives. *OTT* **2019**, *Volume 12*, 1583–1591. https://doi.org/10.2147/OTT.S188148.

(28) Liu, T.-X.; Sun, Q.-Q.; Hua, Y.-H.; Tao, C.-J.; Jiang, F. PD-1 Inhibitors Combined with Chemotherapy versus Re-Irradiation/Chemoradiotherapy for Unresectable Locally Recurrent T3-4 Nasopharyngeal Carcinoma: A Retrospective Study. *J. Cancer* **2024**, *15* (17), 5506–5514. https://doi.org/10.7150/jca.98775.

(29) Leong, Y. H.; Soon, Y. Y.; Lee, K. M.; Wong, L. C.; Tham, I. W. K.; Ho, F. C. H. Long-term Outcomes after Reirradiation in Nasopharyngeal Carcinoma with Intensity-modulated Radiotherapy: A Meta-analysis. *Head & Neck* **2018**, *40* (3), 622–631. https://doi.org/10.1002/hed.24993.

(30) *Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: A phase 2, single-center, randomized controlled trial - Tian - 2014 - Cancer - Wiley Online Library*. https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.28934 (accessed 2025-10-14).

(31) *Current Trends in the Management of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma - Pandrangi - 2025 - Head & Neck - Wiley Online Library*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.28219 (accessed 2025-10-14).

(32) Li, Y. Q.; Tian, Y. M.; Tan, S. H.; Liu, M. Z.; Kusumawidjaja, G.; Ong, E. H. W.; Zhao, C.; Tan, T. W. K.; Fong, K. W.; Sommat, K.; Soong, Y. L.; Wee, J. T. S.; Han, F.; Chua, M. L. K. Prognostic Model for Stratification of Radioresistant Nasopharynx Carcinoma to Curative Salvage Radiotherapy. *JCO* **2018**, *36* (9), 891–899. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5165.

(33) Lee, V. H. F.; Kwong, D. L. W.; Leung, T.-W.; Ng, S. C. Y.; Lam, K.-O.; Tong, C.-C.; Sze, C.-K. Hyperfractionation Compared to Standard Fractionation in Intensity-Modulated Radiation

Therapy for Patients with Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol***2017**, *274* (2), 1067–1078. https://doi.org/10.1007/s00405-016-4339-0.

(34) Lin, C.; Lu, Q.; Chen, Y.; Chen, X.; Huang, Y.; Zhong, H.; Peng, X.; Hu, C.; Chen, B.; Lin, S.; Zong, J. Failure Patterns and Individualized Treatment Plans of Reirradiation for Inoperable Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Sci Rep***2024**, *14* (1), 17887. https://doi.org/10.1038/s41598-024-68676-1.

(35) Shaojun, L.; Xiaozhong, C.; Jingao, L.; Chaosu, H. Expert consensus on the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma. **2018**, *27* (1), 16–22. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.01.004.

(36) *Outcomes after reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: North American experience - Karam - 2016 - Head & Neck - Wiley Online Library*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.24166 (accessed 2025-10-14).

(37) *Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma - Chan - 2017 - Head & Neck - Wiley Online Library*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.24645 (accessed 2025-10-14).

(38) McDonald, M. W.; Moore, M. G.; Johnstone, P. A. S. Risk of Carotid Blowout After Reirradiation of the Head and Neck: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics***2012**, *82* (3), 1083–1089. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.029.

(39) Chen, Y.-J.; Wang, C.-P.; Wang, C.-C.; Jiang, R.-S.; Lin, J.-C.; Liu, S.-A. Carotid Blowout in Patients with Head and Neck Cancer: Associated Factors and Treatment Outcomes. *Head & Neck***2015**, *37* (2), 265–272. https://doi.org/10.1002/hed.23590.

(40) Bussu, F.; Fionda, B.; Rigante, M.; Rizzo, D.; Loperfido, A.; Gallus, R.; De Luca, L. M.; Corbisiero, M. F.; Lancellotta, V.; Tondo, A.; D'Aviero, A.; Mattiucci, G. C.; Kovacs, G.; Galli, J.; Tagliaferri, L. Interventional Radiotherapy (Brachytherapy) for Re-Irradiation of Recurrent Head and Neck Malignancies: Oncologic Outcomes and Morbidity. *Acta Otorhinolaryngol Ital***2024**, *44* (2 (Suppl. 1)), S28–S36. https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-44-2024-N2824.

(41) Zhao, Y.; Fang, J.; Zhong, Q.; Zhang, J.; Chen, J.; Hou, L.; Wang, R. Surgical Treatment and Prognosis of Recurrent and Radiotherapy Insensitive Nasopharyngeal Carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology***2024**, *90* (2), 101366. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.101366.

(42) Jean-Joseph, J.; Westerhausen, C.; Doescher, J.; Maerkl, B.; Roushan, Z.; Neu, M.; Janzen, T.; Kahl, K.-H.; Stueben, G.; Balagiannis, N. Development and Validation of the Augsburg Nasopharyngeal Applicator: Enhancing Efficacy in Nasal Route Brachytherapy. *Advances in Radiation Oncology***2025**, *10* (11), 101896. https://doi.org/10.1016/j.adro.2025.101896.

(43) Milazzotto, R.; Lancellotta, V.; Posa, A.; Fionda, B.; Massaccesi, M.; Cornacchione, P.; Spatola, C.; Kovács, G.; Morganti, A. G.; Bussu, F.; Valentini, V.; Iezzi, R.; Tagliaferri, L. The Role of Interventional Radiotherapy (Brachytherapy) in Nasopharynx Tumors: A Systematic Review. *jcb***2023**. https://doi.org/10.5114/jcb.2023.132495.

(44) Mazeron, J.-J.; Ardiet, J.-M.; Haie-Méder, C.; Kovács, G.; Levendag, P.; Peiffert, D.; Polo, A.; Rovirosa, A.; Strnad, V. GEC-ESTRO Recommendations for Brachytherapy for Head and Neck

Squamous Cell Carcinomas. *Radiotherapy and Oncology***2009**, *91* (2), 150–156. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.01.005.

(45) Bacorro, W.; Fionda, B.; Soror, T.; Bussu, F.; Kovács, G.; Tagliaferri, L. Local Control, Survival, and Toxicity Outcomes with High-Dose-Rate Peri-Operative Interventional Radiotherapy (Brachytherapy) in Head and Neck Cancers: A Systematic Review. *JPM***2024**, *14* (8), 853. https://doi.org/10.3390/jpm14080853.

(46) Chen, Y.; Huang, Y.; Chen, X.; Chen, Z.; Peng, X.; Lin, S.; Lin, C.; Zong, J. Efficacy of Salvage Surgery versus Re-Irradiation for Isolated Regional Lymph Node Recurrence in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *BMC Cancer***2024**, *24* (1), 483. https://doi.org/10.1186/s12885-024-12259-w.

(47) Rampinelli, V.; Ferrari, M.; Mattavelli, D.; Bonomo, P.; Lambertoni, A.; Turri-Zanoni, M.; D'Angelo, E.; Alterio, D.; Cianchetti, M.; Vischioni, B.; Rosati, R.; Tomasoni, M.; Alparone, M.; Taboni, S.; Tomasini, D.; Maddalo, M.; Bastia, M. B. di M.; Iacovelli, N. A.; Dionisi, F.; Bignami, M.; Battaglia, P.; Bossi, P.; Deganello, A.; Piazza, C.; Schreiber, A.; Nicolai, P.; Castelnuovo, P.; Orlandi, E. Treatment of Loco-Regional Recurrence of Nasopharyngeal Carcinoma in a Non-Endemic Area: Oncologic Outcomes, Morbidity, and Proposal of a Prognostic Nomogram. *Front Oncol***2023**, *13*, 1157584. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1157584.

(48) Rueda Domínguez, A.; Cirauqui, B.; García Castaño, A.; Alvarez Cabellos, R.; Carral Maseda, A.; Castelo Fernández, B.; Iglesias Rey, L.; Rubió-Casadevall, J.; Arrazubi, V.; Mesía, R. SEOM-TTCC Clinical Guideline in Nasopharynx Cancer (2021). *Clin Transl Oncol***2022**, *24* (4), 670–680. https://doi.org/10.1007/s12094-022-02814-x.

(49) Ng, W.-T.; Ngan, R. K. C.; Kwong, D. L. W.; Tung, S. Y.; Yuen, K.-T.; Kam, M. K. M.; Sze, H. C. K.; Yiu, H. H. Y.; Chan, L. L. K.; Lung, M. L.; Lee, A. W. M. Prospective, Multicenter, Phase 2 Trial of Induction Chemotherapy Followed by Bio-Chemoradiotherapy for Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics***2018**, *100* (3), 630–638. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.11.038.

(50) Mai, H.-Q.; Chen, Q.-Y.; Chen, D.; Hu, C.; Yang, K.; Wen, J.; Li, J.; Shi, Y.; Jin, F.; Xu, R.; Pan, J.; Qu, S.; Li, P.; Hu, C.; Liu, Y.-C.; Jiang, Y.; He, X.; Wang, H.-M.; Lim, W.-T.; Liao, W.; He, X.; Chen, X.; Wang, S.; Yuan, X.; Li, Q.; Lin, X.; Jing, S.; Chen, Y.; Lu, Y.; Hsieh, C.-Y.; Yang, M.-H.; Yen, C.-J.; Samol, J.; Luo, X.; Wang, X.; Tang, X.; Feng, H.; Yao, S.; Keegan, P.; Xu, R.-H. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA***2023**, *330* (20), 1961–1970. https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181.

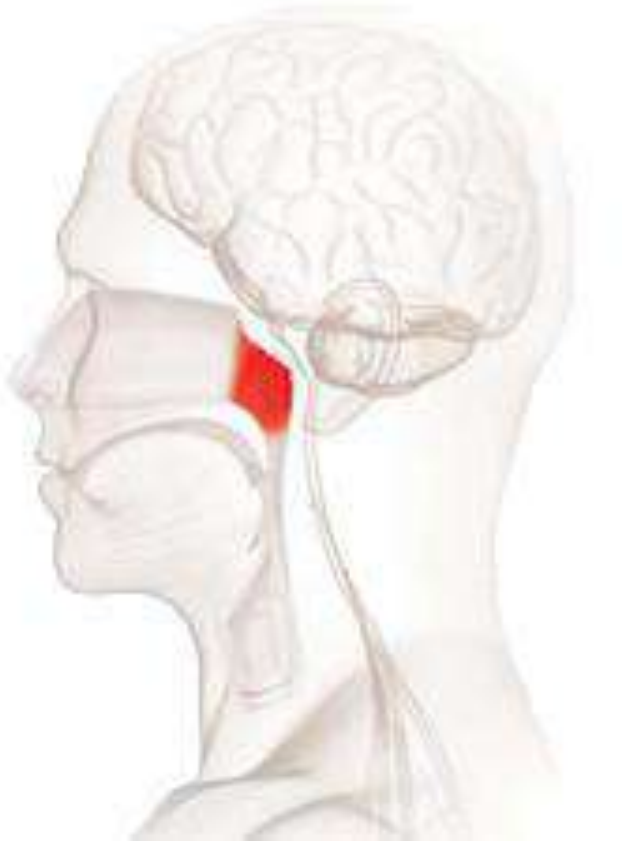
(51) *Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1–Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study | Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.73.3675 (accessed 2025-10-14).

(52) *Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial - The Lancet Oncology*. https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00302-8/abstract (accessed 2025-10-14).

(53) *Current Trends in the Management of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma - Pandrangi - 2025 - Head & Neck - Wiley Online Library*. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.28219 (accessed 2025-10-14).

(54) NCCN Guidelines. Nasopharyngeal Carcinoma. Version 2023.

(55) ESMO Guidelines Committee. Nasopharyngeal Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2022.



Chapitre XIV

Dépistage des carcinomes du nasopharynx

Dépistage des carcinomes du nasopharynx

Houssem Eddine Kamel, Mamia Ben Salah
Service ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Sommaire

Chapitre XIV ***350***
Dépistage des carcinomes du nasopharynx ***350***
Introduction 357
1. Population éligible au dépistage du carcinome du nasopharynx 357
1.1. Justification méthodologique : 357
2. Moyens et stratégies de dépistage 361
2.1. Approches sérologiques classiques 361
2.2. Évolution des panels sérologiques 362
2.3. Aspects géographiques et adaptation régionale 363
2.4. Dépistage par ADN plasmatique du virus Epstein–Barr 363
2.5. Nouveaux biomarqueurs moléculaires 364
2.6. Méthylation de l'ADN 364
2.7. MicroARN circulants 364
2.8. Signatures multi-omiques et immunologiques 365
2.9. Imagerie et endoscopie 365
2.10. Endoscopie nasopharyngée 365
2.11. Imagerie par résonance magnétique 365
2.12. Méthodes non invasives et innovantes 366
2.12.1. Prélèvements non invasifs 366
2.12.2. Outils analytiques et intelligence artificielle 366
2.12.3. Dépistage des formes non liées à l'EBV 367
3. Résultats et performances globales 367
3.1. Efficacité diagnostique 367
3.2. Valeur prédictive et dépendance à l'endémicité 368
3.3. Rentabilité et faisabilité 368
3.4. Données tunisiennes, perspectives et intérêt d'un programme pilote national 369
Conclusion 370
Références 370

Introduction

Le carcinome du nasopharynx (CNP) demeure un modèle épidémiologique singulier, marqué par une distribution géographique hétérogène et une association quasi constante avec le virus d'Epstein–Barr (EBV) (1). Il atteint des incidences élevées dans les régions endémiques du sud de la Chine, de l'Asie du Sud-Est et de l'Afrique du Nord, où il représente un enjeu majeur de santé publique du fait d'un diagnostic souvent tardif et d'une mortalité encore élevée (2).

En Tunisie, l'incidence annuelle est estimée entre 3 et 5 cas pour 100 000 habitants, avec une répartition bimodale comportant un premier pic de fréquence entre 15 et 25 ans et un second autour de la cinquantaine, et une nette prédominance masculine (3). Cette particularité suggère la coexistence de facteurs épidémiologiques, génétiques et virologiques distincts, renforçant l'intérêt d'une stratégie de dépistage adaptée au contexte local (4).

L'évolution silencieuse du CNP, localisé au carrefour nasopharyngé, explique que plus de 70 % des cas soient diagnostiqués à un stade avancé (5). Cette latence clinique a conduit au développement de programmes de dépistage biologique fondés sur la relation étroite entre le CNP et l'EBV, afin d'identifier les sujets à risque avant l'apparition de symptômes (6). Les études réalisées dans les zones d'endémie ont démontré l'intérêt d'un dépistage précoce, mais la variabilité des performances diagnostiques et la faisabilité logistique limitent encore sa généralisation (7). Ainsi, malgré les progrès récents dans la compréhension des mécanismes viraux et immunitaires, la question centrale reste la transposabilité et l'efficacité des stratégies de dépistage hors des zones asiatiques à haute incidence, en particulier dans le contexte maghrébin où les données demeurent limitées.

1. Population éligible au dépistage du carcinome du nasopharynx

1.1. Justification méthodologique :

Le dépistage du carcinome du nasopharynx repose sur une logique de stratification du risque, plutôt que sur un dépistage universel. Les recommandations convergent sur la nécessité de réserver le dépistage aux sous-groupes où la probabilité prétest de CNP est suffisante pour conférer un bénéfice clinique et économique net. La revue Cochrane de Yang et al. a établi que le dépistage en population générale n'est ni justifié ni rentable : le nombre de faux positifs dépasse largement le nombre de cas précocement détectés si la prévalence est inférieure à 5/100 000 (6). De ce fait, les lignes directrices internationales préconisent une approche

ciblée, fondée sur des critères épidémiologiques, familiaux, virologiques et comportementaux combinés (8,9).

Critères épidémiologiques : zones d'endémie et diasporas

Les populations résidant dans les régions à incidence élevée sont la cible prioritaire des programmes de dépistage. Les zones d'endémie majeures identifiées par l'OMS incluent le sud de la Chine (Guangdong, Guangxi, Hong Kong), l'Asie du Sud-Est (Vietnam, Malaisie, Singapour) et certaines régions d'Afrique du Nord, notamment le Maghreb (2). L'incidence y atteint 15 à 25 pour 100 000 habitants, contre < 1/100 000 en Europe occidentale.

Le Consensus indien en2020 et les recommandations ESMO–EURACAN en 2021 précisent que cette distribution géographique s'étend partiellement aux diasporas originaires de ces zones, dont le risque persiste après migration, probablement du fait d'une exposition infantile à des souches endémiques d'EBV (2,9).

Application au contexte maghrébin

En Tunisie, l'incidence annuelle moyenne du CNP est estimée entre 3 et 5/100 000 habitants, avec une distribution bimodale : un pic entre 15 et 25 ans et un second autour de la cinquantaine. Cette particularité régionale, combinant facteurs viraux, génétiques et environnementaux, justifie la mise en place d'un dépistage familial ciblé même dans une zone d'endémie intermédiaire.

Antécédents familiaux et susceptibilité génétique

La filiation directe avec un patient atteint de CNP constitue le déterminant le plus puissant de risque individuel. Les études de cohorte menée en Chine, à Hong Kong et en Malaisie, montrent que les apparentés du premier degré présentent un risque multiplié par 4 à 10 comparativement à la population générale, même après ajustement pour l'âge, le sexe et le statut EBV (8,10).

Ce risque s'explique par la conjonction :

- De facteurs génétiques HLA spécifiques (HLA-A2, HLA-B46, HLA-B58, HLA-B17);
- De polymorphismes de susceptibilité sur les gènes *TERT* et *CLPTM1L* impliqués dans la réponse antivirale ;
- Et d'un partage d'exposition familiale à l'EBV.

Les guidelines de la Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) en 2021 recommandent d'inclure systématiquement les membres du premier degré dans les programmes de dépistage

sérologique à partir de l'âge de 30 ans, avec un suivi tous les 12 à 24 mois (8). Le Consensus indien soutient cette approche, considérant les familles de patients comme « cohortes prioritaires » pour un suivi longitudinal structuré (9).

Critères virologiques : stratification par statut EBV
Les marqueurs sérologiques et moléculaires de l'EBV permettent d'identifier des individus à haut risque biologique avant l'apparition de signes cliniques.

Sérologie EBV (IgA anti-VCA et anti-EBNA1)
Les anticorps IgA anti-VCA et anti-EBNA1 constituent des indicateurs de réactivation virale persistante. Une sérologie positive stable ou ascendante sur deux prélèvements à six mois d'intervalle augmente le risque relatif de CNP par un facteur de 6 à 8 dans les cinq années suivantes (10). La revue Cochrane et les lignes directrices CSCO recommandent de restreindre l'éligibilité sérologique aux individus :

- Vivant dans une zone d'endémie,
- Appartenant à une famille touchée,
- Ou présentant une sérologie EBV anormale persistante

ADN circulant d'EBV
La détection d'ADN d'EBV plasmatique (≥ 1 000 copies/mL sur deux prélèvements successifs) définit un sous-groupe à risque très élevé. Cette positivité persistante, même sans symptôme, signale un risque immédiat de CNP et justifie une exploration endoscopique nasopharyngée (8). Les recommandations ESMO et CSCO considèrent ce statut virologique comme critère d'entrée prioritaire dans un programme de dépistage structuré, notamment dans les régions à forte endémie.

Facteurs complémentaires et modulateurs du risque

Outre les critères majeurs précédents, certaines variables peuvent moduler le risque individuel sans pour autant justifier, à elles seules, un dépistage :

- La consommation régulière de poissons salés/fermentés, riches en nitrosamines volatiles ;
- Une exposition professionnelle prolongée à des poussières organiques ou à des solvants.

Ces facteurs ne sont pas spécifiques, mais peuvent contribuer à abaisser le seuil d'inclusion dans les programmes familiaux ou régionaux à forte endémie, en association avec un marqueur EBV positif (2).

En revanche, le tabagisme et les polluants domestiques n'ont aucun rôle causal démontré dans la carcinogenèse nasopharyngée EBV-dépendante et ne doivent pas être retenus comme critères de dépistage (9).

Cadre méthodologique de hiérarchisation du risque

Les programmes récents et les recommandations combinées (CSCO, ESMO, Indian Consensus) permettent d'établir une **grille hiérarchique d'éligibilité** applicable à la planification du dépistage.

Niveau de risque	Définition clinique et biologique	Action recommandée
Très élevé	Apparenté du 1er degré + sérologie EBV persistante positive ± ADN plasmatique détectable	Inclusion immédiate dans un programme structuré (suivi sérologique + endoscopie nasopharyngée)
Élevé	Résident en zone d'endémie ≥ 30 ans + sérologie EBV ascendante ou intermittente	Sérologie annuelle et évaluation clinique ciblée
Modéré	Résident en zone à incidence intermédiaire (Maghreb) + antécédent familial isolé ou polymorphisme HLA connu	Dépistage opportuniste tous les 2–3 ans
Faible	Aucun facteur familial ni sérologique	Aucune indication de dépistage systématique

Cette classification permet d'optimiser la rentabilité épidémiologique tout en limitant les effets du surdiagnostic. D'après la convergence des recommandations, les populations éligibles au dépistage du CNP se définissent comme suit :

- Niveau individuel :
    - Apparentés du premier degré d'un patient CNP confirmé ;
    - Adultes de 30 à 69 ans présentant une sérologie EBV IgA anormale persistante
    - Individus asymptomatiques avec ADN EBV plasmatique détectable.
- Niveau collectif :

Résidents ou originaires de zones à incidence ≥ 5/100 000 (Asie du Sud-Est, Afrique du Nord) ;

- Cohortes familiales à forte agrégation, suivies sur un mode séquentiel (sérologie→ ADN → endoscopie).

Cette définition, fondée sur la stratification du risque combiné, constitue la base scientifique la plus solide pour justifier un dépistage organisé, sélectif et conforme aux principes éthiques, y compris dans les régions maghrébines à endémie intermédiaire.

2.Moyens et stratégies de dépistage

2.1. Approches sérologiques classiques

La sérologie dirigée contre les antigènes du virus Epstein–Barr (EBV) constitue historiquement le socle du dépistage du carcinome du nasopharynx dans les régions d'endémie élevée.

Les tests reposent sur la détection d'anticorps de classe IgA produits en réponse à la réplication virale dans l'épithélium nasopharyngé, reflet d'une infection latente réactivée typique du CNP.

Principes immuno-virologiques

Les trois antigènes les plus utilisés sont :

- **VCA (Viral Capsid Antigen)**, exprimé lors du cycle lytique complet de l'EBV ;
- **EA (Early Antigen)**, marqueur de la phase de réactivation virale ;
- **EBNA1 (Epstein–Barr Nuclear Antigen 1)**, exprimé dans toutes les cellules infectées latentes et indispensable à la maintenance de l'ADN viral (6).

Les anticorps de type IgA anti-VCA et anti-EA apparaissent précocement dans la carcinogenèse et reflètent l'activité virale au niveau du nasopharynx, alors que l'IgA anti-EBNA1 traduit une réponse à la latence persistante. L'association de ces marqueurs rend possible la distinction entre infection latente banale et réactivation virale pathologique.

Méthodes analytiques

Les premiers tests utilisaient des méthodes d'immunofluorescence indirecte (IFA) sur cellules B infectées, permettant la détection visuelle des IgA anti-EBV. Bien que sensibles, ces techniques présentaient une forte variabilité inter-opérateur et une standardisation limitée, restreignant leur utilisation dans les programmes de dépistage de masse (11).

L'avènement des tests ELISA dans les années 90 a profondément modifié les pratiques : les antigènes viraux recombinants (VCA, EBNA1, EA) sont fixés sur des supports solides, et les titres d'anticorps sont quantifiés par lecture optique automatisée. Ces kits, produits selon des normes industrielles, offrent une meilleure reproductibilité, une grande capacité de criblage et une compatibilité avec les biobanques sériques (11).

Certaines équipes ont ensuite adopté des tests immunochimioluminescents (CLIA), permettant un gain de sensibilité analytique et un traitement automatisé à haut débit (12).

2.2. Évolution des panels sérologiques

Historiquement, la combinaison VCA-IgA + EBNA1-IgA est devenue le standard des programmes asiatiques de dépistage, notamment en Chine et à Hong Kong, où elle permet de classer la population en groupes de risque faible, intermédiaire ou élevé avant endoscopie (11).

Des études plus récentes ont intégré d'autres antigènes d'expression précoce comme **Zta (BZLF1)** et **Rta (BRLF1)**, protéines clés de la transition entre les phases latente et lytique du

virus. Leur détection simultanée via ELISA ou CLIA multiplexés permet une meilleure caractérisation de la dynamique immunitaire EBV (13).

Cette approche modulaire, où plusieurs antigènes sont testés en parallèle, favorise une stratification sérologique individualisée, adaptée au contexte épidémiologique local.

2.3. Aspects géographiques et adaptation régionale

Si les protocoles standardisés ont été principalement développés dans les zones hyperendémiques d'Asie du Sud-Est (11,14), leur transposabilité dans les régions maghrébines demeure en cours d'évaluation. Des travaux nord-africains ont confirmé la faisabilité de la détection sérologique des IgA anti-EBV (15), mais suggèrent la nécessité d'adapter les seuils de positivité et de privilégier des panels élargis pour compenser les variations de réponse immunitaire observées dans les populations non asiatiques (3,16).

Dans la forme juvénile nord-africaine, la réponse humorale IgA est significativement plus faible, rendant les tests sérologiques moins informatifs pour le diagnostic précoce (3,15). Cela suggère des interactions hôte–virus distinctes et justifie la nécessité d'approches combinées (sérologie + ADN EBV) (11).

2.4. Dépistage par ADN plasmatique du virus Epstein–Barr

La quantification de l'ADN d'Epstein–Barr circulant dans le plasma constitue aujourd'hui une approche de biopsie liquide capable de détecter directement la présence tumorale dans le carcinome du nasopharynx. Contrairement aux tests sérologiques, cette méthode repose sur la mise en évidence de fragments d'ADN viral libérés par la nécrose ou l'apoptose des cellules épithéliales infectées, reflet immédiat de l'activité néoplasique (17,18).

L'amplification cible en général les séquences répétées BamHI-W du génome EBV, hautement sensibles du fait de leur multiplicité. La détection est réalisée par PCR quantitative en temps réel (qPCR) sur plasma préparé par double centrifugation et soumis à une extraction standardisée sur colonne de silice. L'utilisation de contrôles internes et de seuils de positivité harmonisés garantit la comparabilité inter-laboratoire (18).

Afin de réduire les faux positifs, les programmes asiatiques appliquent une stratégie à double prélèvement : la confirmation de la positivité sur un second échantillon permet de distinguer les virémies transitoires des profils persistants, ces derniers étant fortement corrélés au CNP préclinique (17).

L'automatisation des plateformes qPCR et l'intégration d'outils de PCR digitale ont accru la sensibilité et la robustesse du test, ouvrant la voie à un dépistage populationnel fiable. Cette méthode s'impose ainsi comme un pilier du dépistage moléculaire combiné, en complément des approches sérologiques et de l'imagerie ciblée, dans une perspective de médecine de précision en oncologie nasopharyngée (12).

2.5. Nouveaux biomarqueurs moléculaires

Les progrès récents en biologie moléculaire ont étendu le champ du dépistage du CNP au-delà de la simple quantification de l'ADN viral circulant, vers une approche multi-biomarqueurs intégrant des signaux épigénétiques, transcriptomiques et immunogénomiques.

2.6. Méthylation de l'ADN

La détection de modifications épigénétiques spécifiques dans l'ADN tumoral ou viral circulant constitue un potentiel prometteur comme biomarqueurs de dépistage précoce. Les gènes RERG et ZNF671 présentent des profils de méthylation hyperspécifiques du CNP, identifiés dans l'ADN libre plasmatique (19). De même, des études ont démontré la faisabilité de la mesure de SEPT9 méthylé sur des écouvillons nasopharyngés, méthode minimale invasive associée à une bonne concordance avec les biopsies tissulaires (20). Au Maroc, Nawaz et al. ont validé expérimentalement dans une cohorte pilote marocaine un panel multi-marqueurs (EBNA1, LMP1, ITGA9, RASSF1A, P16) offrant un profil de méthylation discriminant applicable en contexte africain (16).

2.7. MicroARN circulants

Les miARN constituent des régulateurs post-transcriptionnels stables dans le plasma. Le BART2-5p, dérivé du génome EBV, a été proposé comme biomarqueur de détection précoce, sa présence plasmatique précédant souvent la positivité sérologique (21).

Les miARN dérivés de petites vésicules extracellulaires (sEV) plasmatiques, se distinguent par leur performance combinée dans le dépistage du CNP, indépendamment de l'origine virale (22).

2.8. Signatures multi-omiques et immunologiques

L'intégration de données épigénétiques et transcriptomiques — notamment la méthylation de l'ADN circulant et les profils de microARN d'origine virale ou humaine — constitue une approche multi-omique prometteuse pour renforcer la sensibilité, la robustesse et la reproductibilité des outils de dépistage. En combinant ces dimensions biologiques complémentaires, il devient possible d'améliorer la transférabilité des modèles entre contextes d'endémie variable, comme l'ont illustré certaines études où la convergence entre panels de méthylation et signatures miARN a permis d'accroître la fiabilité diagnostique au-delà des approches unidimensionnelles (19,22).

2.9. Imagerie et endoscopie

L'évaluation morphologique du nasopharynx repose sur deux approches complémentaires : l'endoscopie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces examens n'ont pas vocation à être utilisés en dépistage de masse, mais constituent les outils confirmatoires et de caractérisation anatomique du carcinome nasopharyngé au sein des stratégies intégrées fondées sur la biologie virale.

2.10. Endoscopie nasopharyngée

L'endoscopie, qu'elle soit rigide ou souple, permet une appréciation directe de la muqueuse nasopharyngée et une orientation précise des biopsies. Les évolutions technologiques, telles que l'endoscopie à bande étroite (*narrow-band imaging*), ont amélioré le contraste muqueux et la détection des anomalies vasculaires superficielles. Toutefois, plusieurs études ont montré que cette technique ne surpasse pas l'endoscopie en lumière blanche pour la détection initiale du CNP (23). Les lésions planes, sous-muqueuses ou siégeant dans le récessus pharyngé postérieur demeurent souvent indétectables à l'examen visuel. De ce fait, l'endoscopie conserve une place essentielle dans la confirmation histologique, mais ne peut constituer un outil de dépistage primaire. Elle s'intègre désormais dans un parcours diagnostique raisonné, déclenché par la positivité d'un marqueur sérologique ou moléculaire d'Epstein–Barr virus.

2.11. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est aujourd'hui la modalité d'imagerie de référence pour l'évaluation du nasopharynx et des espaces para-pharyngés. Le protocole repose sur une acquisition multi planaire, incluant des séquences T1, T2 et de diffusion, avec injection de gadolinium, permettant une analyse fine de l'épithélium et du tissu sous-jacent (24). L'étude de Yuan et al. a par ailleurs

proposé un modèle intégré où l'imagerie, couplée aux tests moléculaires (sérologie EBV, ADN plasmatique), permet d'identifier précocement les sujets nécessitant une évaluation endoscopique ciblée (12).

2.12. Méthodes non invasives et innovantes

L'évolution du dépistage du carcinome nasopharyngé tend vers des approches minimalement invasives et hautement intégrées, cherchant à combiner la précision biologique des marqueurs moléculaires avec la simplicité logistique de tests applicables à grande échelle.

2.12.1. Prélèvements non invasifs

Les stratégies récentes privilégient des matrices alternatives au sang et aux tissus, telles que les écouvillons nasopharyngés, les lavages ou la salive, afin de faciliter la mise en œuvre communautaire du dépistage. L'étude de Lyu et al. a établi la faisabilité d'un test de méthylation ciblée sur le gène *SEPT9* à partir d'écouvillons, montrant une excellente concordance avec les profils tumoraux tissulaires (20).

Ces approches permettent une collecte simple, indolore et répétée, adaptée à la surveillance à long terme des sujets séropositifs pour l'EBV.

Des dispositifs analogues de lavage nasopharyngé ont été explorés pour la détection de l'ADN viral et des miARN EBV-spécifiques, offrant un compromis entre accessibilité et représentativité biologique (20,22,25). Les matrices salivaires, bien que prometteuses pour la surveillance, demeurent plus hétérogènes en raison des variations inter-individuelles de charge virale et de viscosité.

2.12.2. Outils analytiques et intelligence artificielle

La miniaturisation des plateformes et l'automatisation des tests moléculaires ont conduit à l'émergence de **systèmes multiplex** capables de mesurer simultanément plusieurs marqueurs dans un seul prélèvement. Ces dispositifs reposent sur des PCR multi-cibles (ADN viral, gènes hyperméthylés, miARN) intégrées à des puces microfluidiques, permettant une standardisation accrue et un dépistage à coût réduit

Parallèlement, l'essor des méthodes d'**apprentissage automatique** ouvre la voie à un dépistage personnalisé. Le modèle proposé par Chen et al. illustre cette approche : un algorithme supervisé exploitant les variables sérologiques, génétiques et cliniques pour stratifier le risque individuel de CNP dans les populations endémiques (5).

L'intelligence artificielle ne remplace pas les tests existants, mais agit comme un **méta niveau d'intégration** combinant les données biologiques, épidémiologiques et d'imagerie pour orienter la décision diagnostique.

2.12.3. Dépistage des formes non liées à l'EBV

Si la majorité des carcinomes du nasopharynx sont étroitement associés à l'infection latente par l'Epstein–Barr virus (EBV), une proportion non négligeable de formes EBV-négatives persiste, notamment dans les régions non endémiques. Ces tumeurs, souvent de type kératinisant (OMS type I), diffèrent sur le plan étiopathogénique, moléculaire et clinique, et ne répondent pas aux stratégies de dépistage virologique établies.

Le dépistage du CNP est historiquement et méthodologiquement construit autour du modèle EBV+ endémique, et aucun test validé n'existe pour les formes EBV-. Les études traitant de ces variantes sont rares et relèvent plutôt de la pathologie moléculaire et de la génomique tumorale, non du dépistage populationnel.

En pratique, la vigilance clinique et l'imagerie ciblée constituent les moyens principaux de détection de ces formes. L'apparition de symptômes persistants (obstruction nasale unilatérale, épistaxis, otite séromuqueuse unilatérale) doit conduire à une évaluation nasopharyngée systématique par endoscopie et IRM.

3.Résultats et performances globales

3.1. Efficacité diagnostique

Les approches sérologiques et moléculaires fondées sur la détection de biomarqueurs du virus Epstein–Barr (EBV) ont démontré des performances diagnostiques élevées dans les régions à forte endémie. Dans l'étude prospective de Li et al. incluant 24 852 participants sains, la détection de l'anticorps total anti-BNLF2b (P85-Ab) a montré une sensibilité de 97,9 %, une spécificité de 98,3 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 10 %, supérieures à celles de la méthode sérologique standard EBNA1-IgA + VCA-IgA (sensibilité 72,3 %, spécificité 97,0 %) (1). Cette étude confirme la possibilité d'un dépistage sérologique de masse en zone endémique, avec un rendement supérieur et un repérage accru des stades précoces (79 % des cas détectés étaient de stade I-II).

Ces observations sont corroborées dans l'essai randomisé PRO-NPC-001 conduit chez plus de 70 000 participants dans le sud de la Chine: la combinaison sérologique (VCA-IgA et

EBNA1-IgA) a permis d'identifier 79 % des carcinomes nasopharyngés à un stade précoce (I–II) et a réduit de manière significative la mortalité spécifique liée à la maladie (RR=0,22) (14).

Ces données confirment la valeur populationnelle du dépistage sérologique dans les zones hyperendémiques, et fournissent un cadre de référence pour l'évaluation de modèles hybrides sérologie/ADN viral dans les régions à endémie intermédiaire.

3.2. Valeur prédictive et dépendance à l'endémicité

Les performances des tests EBV varient fortement selon la prévalence du CNP et le contexte épidémiologique. Dans les zones à forte incidence (sud de la Chine, Asie du Sud-Est), la VPP varie de 4,8 à 19,6 %, tandis que la valeur prédictive négative (VPN) dépasse 99 %, selon les études (5,12). Cette faible VPP, même en contexte endémique, traduit la haute prévalence des infections latentes à EBV, responsables de faux positifs sérologiques. Dans les régions non endémiques, où la prévalence du CNP est < 2/100 000, la VPP chute drastiquement, rendant le dépistage de masse peu justifiable économiquement.

Les protocoles à double prélèvement décrits ont permis de réduire les faux positifs et d'améliorer la spécificité globale du dépistage EBV DNA, soulignant l'intérêt des stratégies séquentielles pour affiner la prédiction individuelle (26).

3.3. Rentabilité et faisabilité

La dimension économique du dépistage conditionne sa transposabilité en pratique de santé publique. Dans la littérature, on trouve dans certaines études que le dépistage combiné (sérologie + ADN EBV plasmatique) est rentable uniquement lorsque l'incidence du CNP dépasse 15/100 000 habitants (7). En-dessous de ce seuil, la faible VPP et les coûts liés aux examens de confirmation limitent la rentabilité du programme.

Des travaux récents ont montré que la stratification selon le risque individuel (antécédents familiaux, séropositivité persistante, âge) améliore sensiblement le ratio coût-efficacité en ciblant les groupes à haut risque (27,28).

Les progrès technologiques — automatisation des tests, plateformes multiplex, algorithmes d'IA — tendent à abaisser le coût unitaire et à rendre le dépistage plus accessible dans les pays à revenu intermédiaire.

Outre le bénéfice économique immédiat, le dépistage contribue à un gain sanitaire collectif par la détection de stades plus précoces, l'allègement thérapeutique et la réduction des dépenses hospitalières à long terme.

3.4. Données tunisiennes, perspectives et intérêt d'un programme pilote national

En Tunisie, le carcinome du nasopharynx demeure un problème de santé publique sous-estimé, situé à une incidence intermédiaire entre les régions asiatiques hyperendémiques et les zones européennes à faible risque. Les études sérologiques menées dans les années 2000 ont confirmé la présence ubiquitaire de l'infection EBV, mais aussi la faible performance diagnostique des marqueurs isolés. Des études tunisiennes ont rapporté des titres IgA anti-VCA positifs chez environ 75 % des cas confirmés de CNP, avec une détection de l'ADN EBV par PCR dans près de 60 % des échantillons sanguins ou tumoraux (15). Ces résultats, bien qu'inférieurs aux performances asiatiques, soulignent la variabilité de la réponse immunitaire et virologique selon les souches EBV et les profils génétiques locaux.

Malgré ces données scientifiques encourageantes, aucun programme national de dépistage du CNP n'est actuellement en place. Le dépistage repose encore sur l'initiative clinique individuelle, souvent à un stade symptomatique, ce qui explique la prévalence élevée des formes localement avancées (T3–T4) au moment du diagnostic.

L'expérience internationale montre que les stratégies de dépistage réussies reposent sur une phase pilote multicentrique avant déploiement national. En Tunisie, un programme pilote de dépistage du CNP pourrait s'appuyer sur les infrastructures existantes et suivre un parcours en trois niveaux :

1. Sélection de la population cible
2. Dépistage combiné :
    - *Sérologie EBV* (IgA anti-VCA et anti-EBNA1) comme test de première intention.
    - *Confirmation moléculaire* par détection d'ADN EBV plasmatique ou sur écouvillon nasopharyngé.
    - *Évaluation endoscopique et IRM* en cas de positivité persistante.
3. Suivi longitudinal annuel pour les sujets positifs, permettant l'évaluation de la cinétique sérologique et de la charge virale.

Un tel protocole, conçu en partenariat entre les ORL, les biologistes et les épidémiologistes, constituerait la première étude de faisabilité tunisienne intégrant la dimension virale, moléculaire et clinique du CNP.

Conclusion

Le dépistage du carcinome du nasopharynx a franchi une étape décisive au cours de la dernière décennie, passant d'approches purement sérologiques à des stratégies intégrées reposant sur la biologie moléculaire et les outils numériques. La détection de l'ADN plasmatique d'EBV, la caractérisation épigénétique et les signatures multi-omiques ont transformé la compréhension de la phase préclinique du CNP et ouvert la voie à une prévention secondaire efficace dans les zones à haut risque.

Toutefois, l'efficacité réelle du dépistage dépend avant tout de son **ancrage populationnel**. Dans les régions d'endémie intermédiaire comme la Tunisie, la variabilité génétique des souches virales, la faible valeur prédictive des tests isolés et les contraintes structurelles imposent une adaptation des protocoles issus des modèles asiatiques. Les données locales, issues des travaux sérologiques et moléculaires, démontrent la **faisabilité scientifique** du dépistage, mais soulignent la nécessité d'une **phase pilote nationale** pour en valider les performances, la rentabilité et l'acceptabilité.

La mise en œuvre d'un programme pilote tunisien, adossé à une coopération régionale maghrébine, représente aujourd'hui une **priorité stratégique** pour traduire ces avancées biomédicales en bénéfice clinique tangible. En s'appuyant sur ses compétences scientifiques et ses infrastructures hospitalo-universitaires, la Tunisie dispose des moyens de devenir un **modèle africain de dépistage du CNP**, conciliant rigueur scientifique, accessibilité technologique et équité en santé publique.

Références

1. Li T, Li F, Guo X, Hong C, Yu X, Wu B, et al. Anti-Epstein-Barr Virus BNLF2b for Mass Screening for Nasopharyngeal Cancer. N Engl J Med. 31 août 2023;389(9):808-19.

2. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 avr 2021;32(4):452-65.

3. Ayadi W, Khabir A, Hadhri-Guiga B, Fki L, Toumi N, Siala W, et al. [North African and Southeast Asian nasopharyngeal carcinomas: between the resemblance and the dissemblance]. Bull Cancer (Paris). avr 2010;97(4):475-82.

4. Paudel S, Warner BE, Wang R, Adams-Haduch J, Reznik AS, Dou J, et al. Serologic profiling using an Epstein-Barr virus mammalian expression library identifies EBNA1 IgA as a pre-diagnostic marker for nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 déc 2022;28(23):5221-30.

5. Chen JW, Lin ST, Lin YC, Wang BS, Chien YN, Chiou HY. Early detection of nasopharyngeal carcinoma through machine-learning-driven prediction model in a population-based healthcare record database. Cancer Med. avr 2024;13(7):e7144.

6. Yang S, Wu S, Zhou J, Chen XY. Screening for nasopharyngeal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 6 nov 2015;2015(11):CD008423.

7. Harris JP, Saraswathula A, Kaplun B, Qian Y, Chan KCA, Chan ATC, et al. Cost-effectiveness of Screening for Nasopharyngeal Carcinoma among Asian American Men in the United States. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. juill 2019;161(1):82-90.

8. Tang LL, Chen YP, Chen CB, Chen MY, Chen NY, Chen XZ, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Commun Lond Engl. nov 2021;41(11):1195-227.

9. Gairola M, Prabhash K, Babu G, Chaturvedi P, Kuriakose M, Birur P, et al. Indian clinical practice consensus guidelines for the management of nasopharyngeal cancer. Indian J Cancer. févr 2020;57(Supplement):S9-11.

10. Tay JK, Siow CH, Goh HL, Lim CM, Hsu PP, Chan SH, et al. A comparison of EBV serology and serum cell-free DNA as screening tools for nasopharyngeal cancer: Results of the Singapore NPC screening cohort. Int J Cancer. 15 mai 2020;146(10):2923-31.

11. Li T, Guo X, Ji M, Li F, Wang H, Cheng W, et al. Establishment and validation of a two-step screening scheme for improved performance of serological screening of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Med. avr 2018;7(4):1458-67.

12. Early screening of nasopharyngeal carcinoma - Yuan - 2023 - Head & Neck - Wiley Online Library [Internet]. [cité 19 oct 2025]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hed.27466

13. Lin R, Qin R, Zhang Y, Guan Y, Wu B, Li S, et al. Combined application of BNLF2b antibody with VCA-IgA, Rta-IgG, and Zta-IgA in nasopharyngeal carcinoma screening in the Guangxi region. PloS One. 2025;20(9):e0332606.

14. Ji MF, Sheng W, Cheng WM, Ng MH, Wu BH, Yu X, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 oct 2019;30(10):1630-7.

15. Baizig NM, Morand P, Seigneurin JM, Boussen H, Fourati A, Gritli S, et al. Complementary determination of Epstein-Barr virus DNA load and serum markers for nasopharyngeal carcinoma screening and early detection in individuals at risk in Tunisia. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. mars 2012;269(3):1005-11.

16. Nawaz I, Moumad K, Martorelli D, Ennaji MM, Zhou X, Zhang Z, et al. Detection of nasopharyngeal carcinoma in Morocco (North Africa) using a multiplex methylation-specific PCR biomarker assay. Clin Epigenetics. 22 août 2015;7(1):89.

17. Plasma Epstein–Barr Virus DNA and Risk of Future Nasopharyngeal Cancer | NEJM Evidence [Internet]. [cité 19 oct 2025]. Disponible sur: https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200309

18. Nicholls JM, Lee VHF, Chan SK, Tsang KC, Choi CW, Kwong DLW, et al. Negative plasma Epstein-Barr virus DNA nasopharyngeal carcinoma in an endemic region and its influence on liquid biopsy screening programmes. Br J Cancer. oct 2019;121(8):690-8.

19. Xu Y, Zhao W, Mo Y, Ma N, Midorikawa K, Kobayashi H, et al. Combination of RERG and ZNF671 methylation rates in circulating cell-free DNA: A novel biomarker for screening of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Sci. juill 2020;111(7):2536-45.

20. Lyu JY, Chen JY, Zhang XJ, Zhang MW, Yu GS, Zhang L, et al. Septin 9 Methylation in Nasopharyngeal Swabs: A Potential Minimally Invasive Biomarker for the Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma. Dis Markers. 2020;2020:7253531.

21. Jiang C, Chen J, Xie S, Zhang L, Xiang Y, Lung M, et al. Evaluation of circulating EBV microRNA BART2-5p in facilitating early detection and screening of nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 15 déc 2018;143(12):3209-17.

22. Jiang L, Zhang Y, Li B, Kang M, Yang Z, Lin C, et al. miRNAs derived from circulating small extracellular vesicles as diagnostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma. Cancer Sci. juin 2021;112(6):2393-404.

23. Lam WKJ, King AD, Miller JA, Liu Z, Yu KJ, Chua MLK, et al. Recommendations for Epstein-Barr virus-based screening for nasopharyngeal cancer in high- and intermediate-risk regions. J Natl Cancer Inst. 11 avr 2023;115(4):355-64.

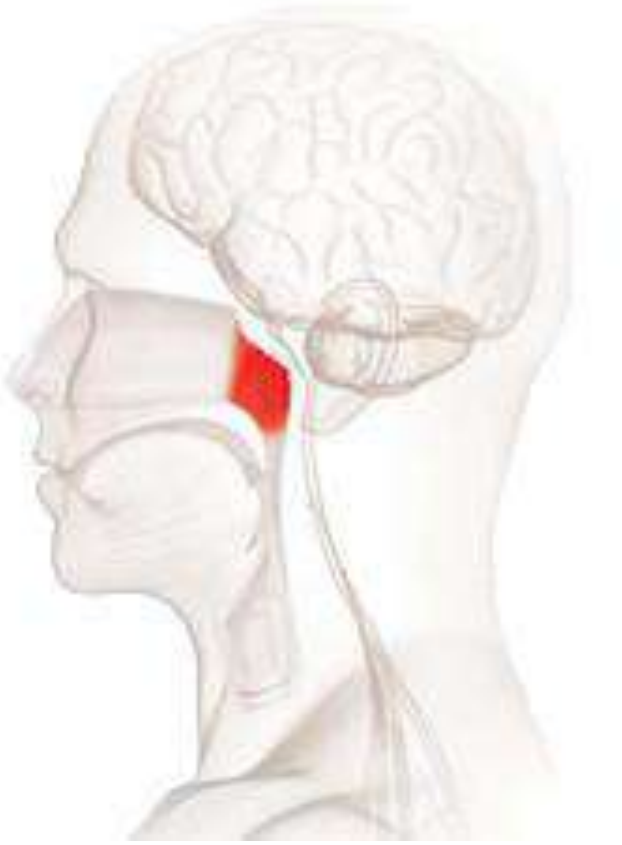
24. Liu Z, Li H, Yu KJ, Xie SH, King AD, Ai QYH, et al. Comparison of new magnetic resonance imaging grading system with conventional endoscopy for the early detection of nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2021;127(18):3403-12.

25. Tan GW, Sivanesan VM, Abdul Rahman FI, Hassan F, Hasbullah HH, Ng CC, et al. A novel and non-invasive approach utilising nasal washings for the detection of nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 15 oct 2019;145(8):2260-6.

26. Shan W. Screening of nasopharyngeal cancer in high-risk familial cohort: A practical approach using a screening algorithm - Annals Singapore [Internet]. 2024 [cité 19 oct 2025]. Disponible sur: https://annals.edu.sg/screening-of-nasopharyngeal-cancer-in-high-risk-familial-cohort-a-practical-approach-using-a-screening-algorithm/

27. Yang DW, Miller JA, Xue WQ, Tang M, Lei L, Zheng Y, et al. Polygenic risk-stratified screening for nasopharyngeal carcinoma in high-risk endemic areas of China: a cost-effectiveness study. Front Public Health. 2024;12:1375533.

28. de Almeida JR, Bratman SV, Hansen AR. Screening for Nasopharyngeal Cancer in High-Risk Populations: A Small Price to Pay for Early Disease Identification? J Natl Cancer Inst. 1 juill 2021;113(7):803-4.



Chapitre XV

Innovations et perspectives

Place de l’intelligence artificielle

Makram Tbini, Mamia Ben Salah

Service ORL, Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Sommaire

Chapitre XV : Innovations et perspectives..... 374

Innovations et perspectives : place de l’intelligence artificielle..... 375

1. Dépistage et Diagnostic :..... 374
2. Bilan d'extension et traitement :..... 374
3. Suivi : 374

Conclusion :..... 375

Références :..... 375

Innovation et perspectives en radiothérapie 377

1. Technique : Protonthérapie 377
2. La planification de la radiothérapie..... 377
3. Délinéation du volume cible : Dose painting..... 378

Référence :..... 380

Perspectives dans les traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés 381

Introduction..... 381

1. Traitements systémiques conventionnels..... 381
2. Immunothérapie : une révolution thérapeutique 382
3. Biologie moléculaire et rôle central de l’EBV 383
4. Biomarqueurs et médecine de précision..... 384
5. Nouvelles perspectives thérapeutiques..... 384
6. Thérapies ciblées et approches combinées..... 385
7. Enjeux et perspectives dans les pays à revenu intermédiaire..... 386

Conclusion..... 386

Références 386

1. Dépistage et Diagnostic :

L'intelligence artificielle (IA) est de plus en plus utilisée dans le domaine de la santé avec des résultats prometteurs dans plusieurs spécialités. Ainsi elle pourrait révolutionner le dépistage du carcinome du nasopharynx en traitant les images endoscopiques et histologiques avec précision. Par exemple, Shi et al ont pu entrainer une intelligence artificielle sur 27 362 clichés endoscopiques pour faire la distinction entre un carcinome du nasopharynx, une hyperplasie adénoïdienne et une muqueuse normale. En validation externe, ce modèle a atteint une sensibilité de 91,6 % et une spécificité de 86,1 %. Cette aide IA a significativement amélioré la précision diagnostique des ORL de première ligne, passant de 83,4 % à 91,2 % ($p<0,0001$)[1]. De même, une application smartphone basé sur IA « Nose-Keeper » permet de détecter le carcinome du nasopharynx avec 96,39 % de sensibilité et 99,91 % de spécificité (précision globale 92,27 %) surpassant neuf ORL expérimentés [2]. Ainsi on retrouve plusieurs modèles IA permettent de classifier automatiquement les images endoscopiques en malin versus bénin [1–3]. La confirmation de ces carcinomes étant histologique, l'IA a aussi fait ses preuves en histologie. Dans l'étude de Chuang et al, un modèle IA sur lames numérisées a identifié le carcinome du nasopharynx avec une précision de 98,48% [4].

2.Bilan d'extension et traitement :

En outre, l'IA améliore l'analyse des examens complémentaires (IRM, TDM, TEP) pour la stadification du cancer et la prédiction du pronostic [5,6]. Des algorithmes IA d'auto-contournage automatisent la délimitation des volumes tumoraux et organes à risque sur l'imagerie pré-radiothérapie [7,8].

Par ailleurs, on note le rôle de l'IA dans la planification thérapeutique et la personnalisation du traitement. En radiothérapie, les outils d'IA facilitent la planification adaptative : ils permettent de réajuster le plan en cours de traitement en analysant l'imagerie, réduisant ainsi la charge de travail humain [7]. En chimiothérapie, des modèles prédictifs basés sur l'IA permettent de choisir les patients les plus susceptibles de mieux bénéficier d'une chimiothérapie d'induction dans les formes avancés [9,10].

3.Suivi :

Au cours du suivi, l'IA aide à détecter précocement les récidives, à ajuster la surveillance et à proposer un traitement de rattrapage [11]. Elle permet aussi de prédire le pronostic [12].

Conclusion :

Tous ces résultats illustrent l'apport concret de l'IA dans la prise en charge du cancer du nasopharynx notamment sa précision diagnostique égale ou supérieure à celle des ORL experts ainsi que son rôle pour guider le choix thérapeutique et le suivi avec davantage de personnalisation [13].

Références :

1. Shi Y, Li Z, Wang L, Wang H, Liu X, Gu D, et al. Artificial intelligence-assisted detection of nasopharyngeal carcinoma on endoscopic images: a national, multicentre, model development and validation study. The Lancet Digital Health. 2025 June;7(6):100869.

2. Yue Y, Zeng X, Lin H, Xu J, Zhang F, Zhou K, et al. A deep learning based smartphone application for early detection of nasopharyngeal carcinoma using endoscopic images. npj Digit Med. 2024 Dec 31;7(1):384.

3. He R, Jie P, Hou W, Long Y, Zhou G, Wu S, et al. Real-time artificial intelligence-assisted detection and segmentation of nasopharyngeal carcinoma using multimodal endoscopic data: a multi-center, prospective study. eClinicalMedicine. 2025 Mar;81:103120.

4. Chuang WY, Chang SH, Yu WH, Yang CK, Yeh CJ, Ueng SH, et al. Successful Identification of Nasopharyngeal Carcinoma in Nasopharyngeal Biopsies Using Deep Learning. Cancers. 2020 Feb 22;12(2):507.

5. Hua HL, Deng YQ, Li S, Li ST, Li F, Xiao BK, et al. Deep Learning for Predicting Distant Metastasis in Patients with NasopharyngealCarcinoma Based on Pre-Radiotherapy Magnetic ResonanceImaging. CCHTS. 2023 June;26(7):1351–63.

6. Gu B, Meng M, Bi L, Kim J, Feng DD, Song S. Prediction of 5-year progression-free survival in advanced nasopharyngeal carcinoma with pretreatment PET/CT using multi-modality deep learning-based radiomics. Front Oncol. 2022 July 29;12:899351.

7. Lei W, Han L, Cao Z, Duan T, Wang B, Li C, et al. Nasopharyngeal cancer adaptive radiotherapy with CBCT-derived synthetic CT: deep learning-based auto-segmentation precision and dose calculation consistency on a C-Arm linac. Radiat Oncol. 2025 Aug 28;20(1):135.

8. Sun XS, Tang LQ, Chen QY, Sun Y, Mai HQ. The role of artificial intelligence in nasopharyngeal carcinoma radiotherapy. Ann Nasopharynx Cancer. 2020 June;4:2–2.

9. Liao H, Chen X, Lu S, Jin G, Pei W, Li Y, et al. MRI-BASED Back Propagation Neural Network Model as a Powerful Tool for Predicting the Response to Induction Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. Magnetic Resonance Imaging. 2022 Aug;56(2):547–59.

10. Yang Y, Wang M, Qiu K, Wang Y, Ma X. Computed tomography-based deep-learning prediction of induction chemotherapy treatment response in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Strahlenther Onkol. 2022 Feb;198(2):183–93.

11. Tseng HC, Shen CY, Kao PF, Chuang CY, Yan DY, Liao YH, et al. Prediction of Persistent Tumor Status in Nasopharyngeal Carcinoma Post-Radiotherapy-Related Treatment: A Machine Learning Approach. Cancers. 2024 Dec 31;17(1):96.

12. Chen X, Li Y, Li X, Cao X, Xiang Y, Xia W, et al. An interpretable machine learning prognostic system for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma based on tumor burden features. Oral Oncology. 2021 July;118:105335.

13. Ng WT, But B, Choi HC, De Bree R, Lee AW, Lee VH, et al. Application of Artificial Intelligence for Nasopharyngeal Carcinoma Management – A Systematic Review. CMAR. 2022 Jan;Volume 14:339–66.

Innovation et perspectives en radiothérapie

Ons Bettaieb, Sameh Tebra Mrad

Service Radiothérapie carcinologique, CHU Farhat Hached, Sousse

1. Technique : Protonthérapie

La radiothérapie demeure la pierre angulaire du traitement du carcinome du nasopharynx. Toutefois, la réduction des toxicités liées à ce traitement représente désormais un enjeu majeur, notamment chez les patients long survivants. Dans ce contexte, la protonthérapie s'impose comme une évolution technologique majeure, offrant un bénéfice dosimétrique par rapport à l'IMRT/VMAT (1).

Une méta-analyse a démontré que la protonthérapie par modulation d'intensité (IMPT) était associée à une augmentation significative de la survie globale, de la survie sans maladie et du contrôle tumoral. (2) Par ailleurs, une étude prospective a mis en évidence une diminution de la sévérité des toxicités aiguës avec l'IMPT, en particulier des mucites et du trismus, comparativement à la VMAT. (3) Li *et al.* ont également rapporté une réduction des taux de dysphagie, de dysgueusie et de perte pondérale, (4) tandis que Chou *et al.* ont montré une diminution du recours à la sonde nasogastrique. (5)

De plus, la protonthérapie contribue également à préserver la qualité de vie à long terme, en limitant les séquelles fonctionnelles. (6)

L'ensemble de ces données suggère que l'IMPT pourrait constituer une option thérapeutique particulièrement prometteuse pour les patients atteints de carcinome du nasopharynx, notamment dans les formes localement avancées où la proximité des organes à risque restreint l'escalade de dose.

Néanmoins, des essais randomisés de phase III sont en cours pour confirmer ces données et en préciser la valeur clinique.

2.La planification de la radiothérapie

L'IRM offre un meilleur contraste des tissus mous, permettant une délinéation plus précise des volumes cibles.

La mise en œuvre d'une planification basée exclusivement sur l'IRM (MRI-only planning), sans recours au scanner de dosimétrie, devient aujourd'hui envisageable. En effet, grâce aux avancées du deep learning, il est désormais possible de générer un scanner pseudo-synthétique (pseudo-CT) intégrant la répartition de la densité électronique, permettant ainsi la planification dosimétrique directement à partir des images IRM, sans nécessiter de fusion préalable avec un scanner de planification dosimétrique. (7)

3.Délinéation du volume cible : Dose painting

Les récidives locales résultent souvent de la présence de **clones tumoraux radio-résistants et agressifs**, responsables d'une **hétérogénéité intratumorale**. Une **escalade de dose sur ces regroupements cellulaires** constitue une approche prometteuse et efficace pour **améliorer le contrôle local**, tout en évitant d'irradier l'ensemble du cavum et en **limitant le risque de toxicité** pour les tissus sains.

Un premier essai clinique, randomisé de phase II, a exploré l'intérêt du **dose painting** guidé par la **séquence de diffusion de l'IRM fonctionnelle** chez des patients atteints de **carcinome du nasopharynx localement avancé**. Cette approche repose sur l'utilisation du **coefficient de diffusion apparente (ADC)** comme **biomarqueur de la cellularité tumorale**, paramètre inversement corrélé à la densité cellulaire.

Le **volume tumoral macroscopique (GTV)** a été défini sur l'IRM pré-chimiothérapie en identifiant les zones où la valeur de l'ADC était inférieure à la moyenne, correspondant aux régions de forte cellularité tumorale. Ces volumes ont ensuite fait l'objet d'une **escalade de dose** selon le principe du *dose painting*, avec un boost délivré aux foyers tumoraux les plus agressifs et potentiellement radio-résistant. Les patients ont ainsi reçu des doses comprises entre **75,2 et 77,55 Gy (2,35 Gy/fraction, 32 fractions)** selon le stade tumoral. Le calcul du " Biological effective dose" **BED ($\alpha/\beta = 10$)** montrait une dose biologique équivalente de **92,9 à 95,8 Gy.**

Cet essai a rapporté une **amélioration significative** de la survie globale, de la survie sans récidive loco-régionale et de la survie sans maladie. Toutefois, cette stratégie ne saurait être appliquée à tous les patients ; il apparaît essentiel de **mieux définir les profils tumoraux et biologiques** susceptibles d'en tirer un bénéfice réel. (8)

Un second essai de phase II a évalué la faisabilité du **dose painting guidé par l'IRM de diffusion** chez des patients présentant une **récidive d'un carcinome du nasopharynx** et candidats à une **ré-irradiation**. Les patients ont reçu une dose totale de **65,4 Gy (2,18 Gy/fraction, 30 fractions,** correspondant à un **BED (α/β = 10)** d'environ **79,66 Gy**. L'objectif était d'administrer un **boost** dans les zones à faible ADC afin d'améliorer le contrôle local des foyers tumoraux radio-résistants, tout en préservant les tissus déjà irradiés. (9) Bien que les résultats préliminaires suggèrent une **meilleure tolérance** et un **contrôle local amélioré**, des essais de phase III avec des **effectifs plus larges** et un **suivi prolongé** sont nécessaires pour confirmer ces observations et préciser les critères de sélection des patients.

Une piste prometteuse consisterait à **analyser les variations de l'ADC entre les IRM pré- et post-chimiothérapie**, notamment dans les régions à haut risque où persistent des **clones tumoraux chimiorésistants** susceptibles d'être également **radiorésistants**. Une telle approche pourrait ouvrir la voie à une **personnalisation dynamique de la radiothérapie**, où l'imagerie fonctionnelle deviendrait un **outil d'aide à la décision** pour adapter en temps réel la dose délivrée aux caractéristiques biologiques du carcinome du nasopharynx.

Il est également possible de définir un volume tumoral biologique (BTV) à partir de l'imagerie métabolique, notamment le PET au 18F-FDG, mais aussi, plus récemment démontré, le PET au 18F-AIF-NOTA-FAPI-04, qui s'est révélé supérieur à l'IRM pour la détection de l'infiltration des tissus mous et des structures osseuses par la tumeur primitive. (10)

L'intégration de ces modalités d'imagerie fonctionnelle et métabolique dans la planification de la radiothérapie ouvre la voie à une approche de type dose painting, permettant d'adapter la dose délivrée en fonction de l'activité métabolique tumorale et de redéfinir avec plus de précision le GTV et le BTV.

Référence :

1. Huang YJ, Chou S Y, Tsai MH. Prospective longitudinal study of patient-reported dysphagia in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy. JFMA.2025.06.035
2. Vasudevan SS, Deeb H, Katta A. Efficacy and safety of proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck tumors: A systematic review and meta-analysis. *HED.2024.46*(10), 2616-2631.
3. Wu CN, Wang YM, Chen WC. Patient-reported outcomes between proton and photon therapy in nasopharyngeal carcinoma patients: A longitudinal cohort study. J.CTRO.2025. 100971.
4. Li X, Kitpanit S, Lee A. Toxicity profiles and survival outcomes among patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy. jamanetworkopen.2021.13205.
5. Chou YC, Fan KH, Lin CY. Intensity modulated proton beam therapy versus volumetric modulated arc therapy for patients with nasopharyngeal cancer: a propensity score-matched study. *Cancers.*2021. *13*(14), 3555.
6. Slater J, Weyman EA, Chan A W. Phase II Trial of Quality-of-Life Outcomes after Proton Beam for Nasopharyngeal Carcinoma. *IJROBP*.2024. *118*(5), e56.
7. Ma X, Chen X, Li J. MRI-only radiotherapy planning for nasopharyngeal carcinoma using deep learning. *Frontiers in oncology.*2021. *11*, 713617.
8. Fu S, Li Y, Han Y. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided dose painting in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy: a randomized, controlled clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2022. *113*(1), 101-113.
9. Tan C, Li Y, Chen X. Reirradiation based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided dose-painting for locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a phase 2 randomized controlled trial. *BMC cancer.* 2025. *25*(1), 622.
10. Xu W, Zou Y, Zhang Y. The clinical value of FAPI PET/CT in delineating target volumes for nasopharyngeal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.*2025. 1-11.

Perspectives dans les traitements systémiques des carcinomes nasopharyngés

Ines Lajnaf, Mehdi Balti

Service carcinologie médicale, Hôpital militaire, Tunis

Introduction

La prise en charge thérapeutique du carcinome nasopharyngé a longtemps reposé sur la radiothérapie, en raison de la radiosensibilité intrinsèque de la tumeur et de la localisation anatomique complexe du nasopharynx. L'association de la chimiothérapie à base de platine à la radiothérapie a permis d'améliorer significativement le contrôle locorégional et la survie globale dans les formes localement avancées. Toutefois, les rechutes locorégionales et métastatiques restent fréquentes et constituent la principale cause de mortalité liée à la maladie **[1]**. Dans ce contexte, le développement de stratégies systémiques innovantes est devenu un enjeu majeur de la recherche clinique.

1. Traitements systémiques conventionnels

La chimiothérapie cytotoxique demeure un pilier du traitement systémique du carcinome nasopharyngé, notamment dans les situations métastatiques ou en rechute.

En revanche, la durée de réponse reste limitée et la majorité des patients développent une résistance secondaire. De plus, la toxicité cumulative de la chimiothérapie limite les possibilités d'intensification thérapeutique, en particulier chez les patients fragiles ou âgés. Ces limites ont conduit à l'exploration de nouvelles approches systémiques visant à améliorer l'efficacité tout en réduisant la toxicité.

La chimiothérapie cytotoxique demeure un pilier du traitement systémique du carcinome nasopharyngé, notamment dans les situations métastatiques ou en rechute **[2,4]**. En revanche, la durée de réponse reste limitée et la majorité des patients développent une résistance secondaire. De plus, la toxicité cumulative de la chimiothérapie limite les possibilités d'intensification thérapeutique, en particulier chez les patients fragiles ou âgés **[3]**. Ces limites ont conduit à l'exploration de nouvelles approches systémiques visant à améliorer l'efficacité tout en réduisant la toxicité.

2.Immunothérapie : une révolution thérapeutique

L'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a profondément transformé le traitement du carcinome nasopharyngé (CNP). Cette tumeur se caractérise par un microenvironnement immunitaire riche, avec une infiltration lymphocytaire importante mais fonctionnellement épuisée, ce qui en fait une cible privilégiée pour l'immunomodulation **[5,6]**. Les inhibiteurs de PD-1 ont été les premiers agents à démontrer une activité clinique significative dans cette pathologie **[7,8]**.

1) CNP récidivant / métastatique (1ère ligne) : immuno-chimio + gemcitabine/cisplatine (standard en évolution)

- **Camrelizumab + GP vs placebo + GP (CAPTAIN-1st, phase III)**

L'essai de phase III CAPTAIN-1st a démontré que l'ajout du camrelizumab, un anticorps anti-PD-1, à la chimiothérapie standard par gemcitabine–cisplatine en première ligne du cancer du nasopharynx récidivant ou métastatique permet une amélioration significative de la survie sans progression, avec une réduction d'environ 46 % du risque de progression ou de décès par rapport à la chimiothérapie seule (HR≈0,54). La médiane de survie sans progression est passée d'environ 6,9 à 9,7 mois, sans majoration notable de la toxicité globale. Ces résultats confirment le rôle majeur de l'immunothérapie combinée à la chimiothérapie dans le NPC avancé et positionnent le camrelizumab comme une option thérapeutique de référence dans cette indication [**9**].

- **Toripalimab + gemcitabine/cisplatine (GP) : JUPITER-02 (phase III)**

L'intégration de l'immunothérapie en première ligne métastatique a représenté une avancée majeure. L'essai JUPITER-02 a évalué l'ajout du toripalimab à la chimiothérapie par gemcitabine–cisplatine chez des patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique non prétraité. Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie sans progression médiane, passant de 8,0 mois dans le bras chimiothérapie seule à 11,7 mois dans le bras combiné, avec un hazard ratio de 0,52. La survie globale était également significativement améliorée, avec une réduction du risque de décès d'environ 40 %. Le taux de réponse objective dépassait 75 % dans le bras toripalimab, sans augmentation majeure des effets indésirables de grade élevé. Ces résultats ont établi la combinaison immunothérapie–chimiothérapie comme nouveau standard de première ligne dans les formes métastatiques **[10]**.

- **Tislelizumab + GP vs placebo + GP (RATIONALE-309, phase III)**
  Des données concordantes ont été rapportées dans l'étude RATIONALE-309 {11}, qui a évalué le tislelizumab en association à la chimiothérapie. Cette étude a montré une amélioration significative de la survie sans progression et une tendance favorable sur la survie globale, confirmant l'effet de classe des inhibiteurs de PD-1 dans cette indication. Le bénéfice était observé quel que soit le statut PD-L1, suggérant que d'autres mécanismes biologiques, notamment liés à l'EBV, pourraient influencer la réponse à l'immunothérapie **[11]**.

2) CNP localement avancé : ajout d'anti-PD-1 au schéma IC (induction chemotherapy) (GP) → CCRT, ou stratégies péri-RT

• Pembrolizumab + (GP) néoadjuvant / induction puis radio-chimio (NEO-SPACE) **[12]**

• Induction GP + pembrolizumab + bevacizumab (approche intensification, essai randomisé) **[13]**

• Toripalimab en néo-adjuvant + adjuvant autour de la chimioradiothérapie **[14]**

Dans les formes localement avancées, l'essai JUPITER-04 a exploré l'ajout du toripalimab à la radio-chimiothérapie concomitante. Les résultats ont montré une amélioration du contrôle locorégional et une réduction du risque de rechute à distance, au prix d'une toxicité immunologique globalement maîtrisable. Ces données suggèrent que l'immunothérapie pourrait également jouer un rôle en situation curative, bien que le recul reste encore insuffisant pour conclure sur un bénéfice définitif en survie globale **[15].**

• Sintilimab combiné à IC (GP) + CCRT puis maintenance (LANPC, protocole avec maintenance anti-PD-1) **[16].**

3.Biologie moléculaire et rôle central de l'EBV

La compréhension des mécanismes biologiques du carcinome nasopharyngé a considérablement progressé au cours des dernières décennies. L'infection latente par le virus Epstein-Barr est un événement quasi constant dans les formes endémiques et joue un rôle central dans la transformation maligne. Les protéines virales EBNA1, LMP1 et LMP2 interviennent dans l'activation de voies de signalisation oncogéniques telles que PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT et MAPK, favorisant la prolifération cellulaire, l'évasion immunitaire et la résistance thérapeutique **[2]**.

Parallèlement, le microenvironnement tumoral du carcinome nasopharyngé est caractérisé par une forte infiltration lymphocytaire, mais marquée par l'expression de multiples récepteurs inhibiteurs, traduisant un état d'épuisement immunitaire. Cette particularité biologique explique en partie la sensibilité relative de cette tumeur aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires **[5]**.

4.Biomarqueurs et médecine de précision

L'identification de biomarqueurs fiables constitue un enjeu majeur pour optimiser l'utilisation des traitements systémiques. L'ADN circulant EBV est actuellement le biomarqueur le plus validé dans le carcinome nasopharyngé. Il est utilisé pour le diagnostic, l'évaluation pronostique et le suivi de la réponse thérapeutique, avec une corrélation étroite entre sa cinétique et l'évolution clinique **[17]**. Des données récentes suggèrent également son intérêt prédictif de la réponse à l'immunothérapie, ouvrant la voie à une stratification plus personnalisée des patients **[18,19]**.

D'autres biomarqueurs, tels que l'expression de PD-L1, la charge mutationnelle tumorale et les signatures transcriptomiques, sont en cours d'évaluation, mais leur valeur prédictive reste à confirmer. Le développement du séquençage à haut débit et des biopsies liquides permet désormais une caractérisation moléculaire plus fine, essentielle à l'essor de la médecine de précision **[19]**.

5.Nouvelles perspectives thérapeutiques

Les perspectives thérapeutiques du carcinome nasopharyngé reposent sur plusieurs axes de recherche complémentaires. Les combinaisons d'immunothérapies visant à bloquer simultanément plusieurs points de contrôle immunitaires, tels que PD-1, CTLA-4, LAG-3 ou TIGIT, sont actuellement évaluées afin de surmonter les mécanismes de résistance primaire ou acquise **[5]**. Par ailleurs, les vaccins thérapeutiques ciblant les antigènes EBV, notamment EBNA1, LMP1 et LMP2, représentent une approche innovante visant à restaurer une immunité antivirale efficace **[20,21]**.

Les thérapies cellulaires, incluant les cellules CIK et les CAR-T ou CAR-NK dirigés contre les antigènes EBV, constituent également une voie prometteuse, en particulier dans les formes réfractaires **[22]**. Toutefois, leur développement clinique est freiné par des défis liés à la toxicité, à l'infiltration tumorale et aux coûts de production **[22]**.

Parallèlement, l'ADN circulant EBV s'est imposé comme un biomarqueur majeur dans l'interprétation des résultats thérapeutiques. Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé d'EBV-DNA avant traitement était associé à un pronostic défavorable,
tandis qu'une clairance rapide après traitement était corrélée à une meilleure survie sans progression et globale. Dans l'ère de l'immunothérapie, des analyses récentes suggèrent que la dynamique de l'EBV-DNA pourrait également prédire la réponse aux inhibiteurs de PD-1, les patients présentant une chute précoce de l'EBV-DNA ayant des taux de réponse plus élevés et une survie prolongée **[17,19]**.

6.Thérapies ciblées et approches combinées

Les thérapies ciblées continuent d'être explorées dans le carcinome nasopharyngé. L'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR a montré des résultats modestes mais encourageants, notamment avec l'everolimus dans un essai de phase II **[23]**, et se fonde sur une rationnelle biologique croissante **[24]**. Les agents ciblant l'EGFR, tels que le cetuximab ou le nimotuzumab, ont montré une activité limitée en monothérapie, mais pourraient trouver leur place dans des stratégies combinées avec l'immunothérapie ou la chimiothérapie **[3]**. Les agents anti-angiogéniques, en particulier les inhibiteurs de VEGFR, ont également montré des résultats prometteurs dans certains essais, principalement en Asie **[3]**.
Enfin, les approches innovantes telles que les vaccins thérapeutiques anti-EBV et les thérapies cellulaires ont montré des résultats préliminaires encourageants dans des études de phase précoce **[20,22]**.
Les vaccins ciblant EBNA1, LMP1 et LMP2 ont permis d'induire des réponses immunitaires spécifiques mesurables, bien que leur impact clinique reste à démontrer **[20,21]**. Les CAR-T et CAR-NK dirigés contre les antigènes EBV ont montré une activité antitumorale dans des modèles précliniques et des cas cliniques isolés, mais leur développement est encore limité par des contraintes techniques et économiques **[22]**.

Essais "nouveaux concepts" (bispecific, combos radio-immuno, anti-angiogéniques…)

QL1706 (anticorps bispécifique PD-1/CTLA-4) est actuellement évalué en association à la radio-chimiothérapie dans les formes localement avancées du carcinome nasopharyngé **[25]**.
De même, l'association d'une irradiation de faible dose (LDRT) au toripalimab et à la chimiothérapie chez des patients atteints de carcinome nasopharyngé récidivant ou métastatique fait l'objet d'un essai clinique récemment enregistré **[26].**
Par ailleurs, une stratégie combinant camrelizumab, gemcitabine et apatinib (inhibiteur de

VEGFR-2) est actuellement comparée au schéma standard dans le CNP récidivant/métastatique en première ligne **[27].**

7.Enjeux et perspectives dans les pays à revenu intermédiaire

Dans des pays comme la Tunisie, l'accès aux innovations thérapeutiques reste limité par des contraintes économiques et organisationnelles. L'implémentation des biomarqueurs, notamment le dosage de l'ADN EBV circulant, pourrait permettre une meilleure sélection des patients et une optimisation des ressources **[17,19].** Le développement d'essais cliniques locaux et de collaborations régionales représente une opportunité majeure pour améliorer la prise en charge des patients atteints de carcinome nasopharyngé.

Conclusion

Le traitement systémique du carcinome nasopharyngé est en pleine mutation, porté par les avancées en immunothérapie, en biologie moléculaire et en médecine de précision. L'intégration des biomarqueurs, le développement de stratégies combinées et l'émergence d'approches innovantes telles que les vaccins et les thérapies cellulaires ouvrent de nouvelles perspectives pour améliorer le pronostic des patients. Toutefois, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour garantir un accès équitable à ces innovations, en particulier dans les pays à revenu intermédiaire.

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019;394(10192):64-80.
3. Sun XS, Li XY, Chen QY, Tang LQ, Mai HQ. Emerging systemic treatment strategies in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer Treat Rev. 2020;89:102069.
4. Zhang L, Huang Y, Hong S, Yang Y, Yu G, Jia J, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10054):1883-1892.
5. Huang J, Chan ATC, Chang ET, Allen E, Lau HCH, Kim J, et al. Tumor microenvironment and immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Nat Rev Cancer. 2023;23(6):327-344.
6. He X, Xu C, Xu Z, Jiang Y, Zhou S, Zhang Y. Biomarkers for predicting response to immune checkpoint inhibitors in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Commun (Lond). 2022;42(5):469-490.

7. Ma BBY, Lim WT, Goh BC, Hui EP, Lo KW, Pettinger A, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: results of the KEYNOTE-028 study. J Clin Oncol. 2017;35(36):4050-4056.

8. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, Even C, Cohen RB, Le Tourneau C, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: results from the phase I/II CheckMate-358 trial. J Clin Oncol. 2021;39(30):3271-3281.

9. Zhang L, Xu J, Liang J, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and cisplatin versus placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(8):1162-1174.

10. Zhou C, Wang X, Zhang J, Chen J, Kang Y, Chen Y, et al. Toripalimab plus gemcitabine and cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (JUPITER-02): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. J Clin Oncol. 2021;39(30):3486-3498.

11. Yang Y, Qu S, Li J, Hu C, Xu M, Li W, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (RATIONALE-309): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2023;24(6):702-713.

12. Pembrolizumab + induction (GP) then chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NEO-SPACE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03734809. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03734809

13. Induction GP + pembrolizumab + bevacizumab in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05305131. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305131

14. Toripalimab peri-chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04557020. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04557020

15. Mai HQ, Chen QY, Pan JJ, Tang LL, Chen L, Liu N, et al. Toripalimab or placebo plus chemoradiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (JUPITER-04): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2024;25(1):33-45.

16. Sintilimab + induction (GP) + CCRT then maintenance in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05707819. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05707819

17. Chan KCA, Woo JKS, King A, Zee BCY, Lam WKJ, Chan SL, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. N Engl J Med. 2017;377(6):513-522.

18. Sun XS, Li XY, Chen QY, Tang LQ, Guo SS, Liu LT, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus DNA in the era of immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(24):6753-6763.

19. Tang LL, Chen YP, Chen QY, Guo SS, Mo HY, Sun XS, et al. Integrating Epstein-Barr virus DNA into the management of nasopharyngeal carcinoma. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(7):421-440.

20. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus–associated malignancies. Curr Opin Virol. 2021;51:51-57.

21. Lutzky VP, Sedgwick JD, McLellan AD. Adenovirus vectors encoding Epstein-Barr virus antigens induce immune responses relevant to nasopharyngeal carcinoma. Cancer Gene Ther. 2010;17(5):338-349.

22. Zhang Y, Zhang H, Guo Y, Zhao J, Wang Z. CAR-T and CAR-NK cell therapy for Epstein-Barr virus–associated malignancies. Front Immunol. 2023;14:1123402.

23. Ma BBY, King AD, Chan SL, Mo FKF, Hui EP, Leung SF, et al. A phase II study of everolimus in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2012;23(11):2987-2993.

24. Li Y, Tang LQ, Chen QY, Guo SS, Liu LT, Mo HY, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in nasopharyngeal carcinoma: molecular rationale and therapeutic perspectives. Front Oncol. 2021;11:679177.

25. A study of QL1706 combined with chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06749899. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2024. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06749899

26. LDRT combined with toripalimab and chemotherapy for recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT07325539. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2025. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07325539

27. Gemcitabine and camrelizumab plus apatinib versus cisplatin regimen in first-line treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05854849. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2025. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05854849

www.storl.net

ISBN 978-9909-01-408-0