



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2024

Thèse N° 236

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : Expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06/2024

PAR

Mme Samira Benzzi

Née Le 05/11/1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cancer du larynx avancé – Préservation laryngée – Traitement

JURY

Mr.	Y. DAROUASSI Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	PRESIDENT
Mr.	M. EL- AKHIRI Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	RAPPORTEUR
Mr.	N. HAMMOUNE Professeur de Radiologie	} JUGES
Mr.	A.ALJALIL Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ }

سورة الأحقاف

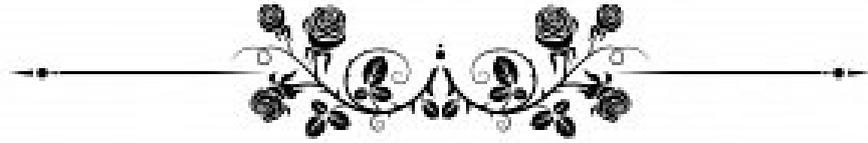


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyenne à la Recherche et la Coopératio : Pr. Hanane RAISS
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGL

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie

13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUJAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique

38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
43	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques

63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAQUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Nouredine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUEAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie

113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embyologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
150	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
153	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
154	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)

160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie

169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique

184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
205	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
206	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
207	EL-QADIRY Rabiya	Pr Ass	Pédiatrie
208	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie

209	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
210	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
211	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
212	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
213	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
214	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
215	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
216	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
217	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
218	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
219	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
220	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie
221	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
222	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
223	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
225	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
226	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
227	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
232	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie

233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie
235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie–réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie–réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie–virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato–orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie–réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAQI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie

258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie
262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale
271	AHMANNA Hussein-choukri	Pr Ass	Radiologie
272	AIT M'BAREK Yassine	Pr Ass	Neurochirurgie
273	ELMASRIOUI Joumana	Pr Ass	Physiologie
274	FOURA Salma	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
275	LASRI Najat	Pr Ass	Hématologie clinique
276	BOUKTIB Youssef	Pr Ass	Radiologie
277	MOUROUTH Hanane	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
278	BOUZID Fatima zahrae	Pr Ass	Génétique
279	MRHAR Soumia	Pr Ass	Pédiatrie
280	QUIDDI Wafa	Pr Ass	Hématologie
281	BEN HOUMICH Taoufik	Pr Ass	Microbiologie-virologie
282	FETOUI Imane	Pr Ass	Pédiatrie

283	FATH EL KHIR Yassine	Pr Ass	Traumato-orthopédie
284	NASSIRI Mohamed	Pr Ass	Traumato-orthopédie
285	AIT-DRISS Wiam	Pr Ass	Maladies infectieuses
286	AIT YAHYA Abdelkarim	Pr Ass	Cardiologie
287	DIANI Abdelwahed	Pr Ass	Radiologie
288	AIT BELAID Wafae	Pr Ass	Chirurgie générale
289	ZTATI Mohamed	Pr Ass	Cardiologie
290	HAMOUCHE Nabil	Pr Ass	Néphrologie
291	ELMARDOULI Mouhcine	Pr Ass	Chirurgie Cardio-vasculaire
292	BENNIS Lamiae	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
293	BENDAOUZ Layla	Pr Ass	Dermatologie
294	HABBAB Adil	Pr Ass	Chirurgie générale
295	CHATAR Achraf	Pr Ass	Urologie
296	OUMGHAR Nezha	Pr Ass	Biophysique
297	HOUMAID Hanane	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
298	YOUSFI Jaouad	Pr Ass	Gériatrie
299	NACIR Oussama	Pr Ass	Gastro-entérologie
300	BABACHEIKH Safia	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
301	ABDOURAFIQ Hasna	Pr Ass	Anatomie
302	TAMOUR Hicham	Pr Ass	Anatomie
303	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
304	EL FAHIRI Fatima Zahrae	Pr Ass	Psychiatrie
305	BOUKIND Samira	Pr Ass	Anatomie
306	LOUKHNATI Mehdi	Pr Ass	Hématologie clinique
307	ZAHROU Farid	Pr Ass	Neurochirurgie

308	MAAROUFI Fathillah Elkarim	Pr Ass	Chirurgie générale
309	EL MOUSSAOUI Soufiane	Pr Ass	Pédiatrie
310	BARKICHE Samir	Pr Ass	Radiothérapie
311	ABI EL AALA Khalid	Pr Ass	Pédiatrie
312	AFANI Leila	Pr Ass	Oncologie médicale
313	EL MOULOUA Ahmed	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
314	LAGRINE Mariam	Pr Ass	Pédiatrie
315	OULGHOUL Omar	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
316	AMOCH Abdelaziz	Pr Ass	Urologie
317	ZAHLAN Safaa	Pr Ass	Neurologie
318	EL MAHFOUDI Aziz	Pr Ass	Gynécologie-obstétrique
319	CHEHBOUNI Mohamed	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
320	LAIRANI Fatima ezzahra	Pr Ass	Gastro-entérologie
321	SAADI Khadija	Pr Ass	Pédiatrie
322	DAFIR Kenza	Pr Ass	Génétique
323	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	Pr Ass	Neurologie
324	ABAINOU Lahoussaine	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
325	BENCHANNA Rachid	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
326	TITOU Hicham	Pr Ass	Dermatologie
327	EL GHOUL Naoufal	Pr Ass	Traumato-orthopédie
328	BAHI Mohammed	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
329	RAITEB Mohammed	Pr Ass	Maladies infectieuses
330	DREF Maria	Pr Ass	Anatomie pathologique
331	ENNACIRI Zainab	Pr Ass	Psychiatrie
332	BOUSSAIDANE Mohammed	Pr Ass	Traumato-orthopédie

333	JENDOUCI Omar	Pr Ass	Urologie
334	MANSOURI Maria	Pr Ass	Génétique
335	ERRIFAIY Hayate	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
336	BOUKOUB Naila	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
337	OUACHAOU Jamal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
338	EL FARGANI Rania	Pr Ass	Maladies infectieuses
339	IJIM Mohamed	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
340	AKANOUR Adil	Pr Ass	Psychiatrie
341	ELHANAFI Fatima Ezzohra	Pr Ass	Pédiatrie
342	MERBOUH Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
343	BOUROUMANE Mohamed Rida	Pr Ass	Anatomie
344	IJDDA Sara	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques

LISTE ARRETEE LE 09/01/2024



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه حمد خلقك ورضى نفسك ووزنة عرشك
ومداد كلماتك اللهم لك الحمد ولك الشكر حتى ترضى ولك الحمد ولك الشكر عند
الرضى ولك الحمد ولك الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

À mes très chers parents :
MERYEM BENZAD et AHMED BENZZI

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et réalisés aujourd'hui l'un de vos rêves. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon amour infini.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

À ma grand-mère MALIKA MILOUD

Merci de m'avoir fait grandir, merci de m'avoir élevé avec autant d'amour, merci de m'avoir élevée dans ces valeurs qui sont miennes aujourd'hui, merci d'être encore là chaque jour.

*À la mémoire de mes grands-parents paternels
et mon grand-père maternel .*

*Seul le réconfort de vous savoir dans un monde meilleur apaise par moment la profonde blessure de votre disparition...
Que les portes du paradis vous soient grandes ouvertes.*

*À MES FRÈRE ET SOEUR
SOUFIANE ET AMAL BENZZI*

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je remercie en vous les frères et les amies. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.

Je vous souhaite une vie pleine de joie. Restons unis et solidaires.

À toutes mes tantes et à tous mes oncles :
L'affection que j'ai pour vous est sans aucune mesure.
Je me souviendrai toujours du soutien que vous m'avez apporté.
Je souhaite Qu'ALLAH vous préserve et vous accorde une vie
pleine de bonheur.

À mes chers cousins et cousines :
Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus
joyeux.
J'ai une chance d'être née dans une famille si aimante, si géné-
reuse si chaleureuse
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection
en souvenirs de notre indéfectible union.
Que Dieu vous garde pour nous.

A toute la famille BENZZI,
A toute la famille BENZAD,
Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que
ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères et les
plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

À mon cher amie SOFIA BIH :
Ensemble, nous avons tout partagé : nos délires, nos peines, nos
problèmes, nos folies. Je suis tellement heureuse de t'avoir dans ma
vie. Merci d'être sur la même longueur d'onde que moi, de me con-
naître mieux que je ne me connais moi-même, et d'avoir tout laissé
tomber chaque fois que j'avais besoin de toi. Merci de toujours être
venue à mon aide et de me faire tellement rire. Personne ne com-
prend mon sens de l'humour comme toi. J'espère que nous aurons
encore cent ans pour rire des choses les plus stupides.

À mon cher amie RAOUIA DAOUFI :

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs !
Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur, de succès profes-
sionnel et de prospérité. Merci pour tous les moments formidables
qu'on a partagé.*

À mes chères amies

*En tête de liste, Imane Berdouzi , HALA BELKOUB, MERYEM
BORTAL, FATIMA EZZAHRA BOUAGRINE, Salma Elbahí*

*Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de
fraternité que je vous porte. En témoignage de notre amitié qui,
j'espère durera toute la vie, je vous dédie ce travail*

À tous mes camarades de la promotion :

*Nous avons partagé durant ces 7 ans tant de choses ensemble, je
vous en remercie.*

*À Tous mes enseignants du primaire, collège, lycée, et de la facul-
té de médecines et pharmacie de Marrakech :*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous ap-
porte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices con-
sentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse
Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

À Dr KAAKOUBA MOHAMED

*À toute l'équipe du service d'oto-rhino-laryngologie et d'oncologie médicale
de l'hôpital militaire Avicenne.*

A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

À toutes ces perles que j'ai pu collecter durant mon parcours à la faculté.

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du coeur.

Merci !



REMERCIEMENTS



*À notre maître et Président du jury de thèse
Monsieur le Professeur DAROUASSI Youssef*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Votre modestie jointe à votre sérieux, à vos compétences professionnelles et humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.
Veuillez trouver ici, l'expression de notre respect et de notre très haute considération.*

À notre maître et Rapporteur du jury de thèse

Monsieur le Professeur EL- AKHIRI Mohammed

C'est un immense honneur de vous avoir eu comme directeur de cette thèse. Votre encadrement et vos conseils avisés ont été inestimables tout au long de ce parcours. Vous avez su être disponible et à l'écoute, malgré vos nombreuses responsabilités, et m'avez toujours accueilli avec bienveillance. Votre expertise et votre rigueur ont été des guides essentiels dans l'avancement de ce travail. Je vous exprime toute ma gratitude pour le temps précieux que vous m'avez consacré et pour la confiance que vous m'avez accordée. J'espère avoir répondu à vos attentes et vous assure de ma profonde reconnaissance et de mon respect sincère.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur HAMMOUNE Nabil

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur ALJALIL Abdelfattah

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir parmi nos membres de jury. En acceptant de juger notre travail ; vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez trouver cher maître dans ce travail l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.



LISTE DES FIGURES



Liste des figures

- FIGURE 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE
- FIGURE 2 : LE NOMBRE DE PATIENTS PAR RAPPORT AUX TRANCHES D'AGE.
- FIGURE 3 : LA PREVALENCE D'INTOXICATION TABAGIQUE DANS NOTRE SERIE.
- FIGURE 4 : LA PREVALENCE D'ALCOOLISME DANS NOTRE SERIE.
- FIGURE 5 : LES DELAIS DE CONSULTATION DES DIFFERENTS PATIENTS DE NOTRE SERIE.
- FIGURE 6: LA REPARTITION DES MALADES SELON LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.
- FIGURE 7: IMAGE D'UN NASOFIBROSCOPE .
- FIGURE 8: LES ETAGES LARYNGES ATTEINTS CHEZ LES PATIENTS.
- FIGURE 9 : LE DEGRE DE DIFFERENCIATION SUR LE PLAN HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS.
- FIGURE 10 : REPARTITION DE LA LOCALISATION TUMORALE SELON LA TDM.
- FIGURE 11 : LA FREQUENCE DES STADES T3 ET T4.
- FIGURE 12 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT N.
- FIGURE 13: SOURCE LUMINEUSE (MIROIR DE CLAR), MIROIR LARYNGE.
- FIGURE 14: CONDUITE D'UNE LARYNGOSCOPIE INDIRECTE .
- FIGURE 15: VUE ENDOSCOPIQUE DU LARYNX EN PHASE RESPIRATOIRE ET PHONATOIRE .
- FIGURE 16 : CLASSIFICATION DES ADENOPATHIES CERVICALE METASTATIQUES.
- FIGURE 17: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T3 N0-1.
- FIGURE 18: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T3 N2-3.
- FIGURE 19: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T4A.
- FIGURE 20: RECOMMANDATIONS NCCN EN FONCTION DE LA REPONSE A LA CHIMIOTHERAPIE.
- FIGURE 21: VUE GENERALE SUR LE LARYNX.
- FIGURE 22 : CARTILAGE THYROÏDE .
- FIGURE 23: CARTILAGE CRICOÏDE .

- FIGURE 24 : CARTILAGE EPIGLOTTIQUE (VUES ANTERIEURE ET LATERALE) .
- FIGURE 25 : CARTILAGE ARYTENOÏDE .
- FIGURE 26 : ARTICULATION CRICO-ARYTENOÏDIENNE (A A C).
- FIGURE 27: LES ELEMENTS COMPOSANTS DU LARYNX.
- FIGURE 28: LES ELEMENTS COMPOSANTS DU LARYNX.
- FIGURE 29 : MUSCLES EXTRINSEQUES.
- FIGURE 30 : MUSCLES INTRINSEQUES.
- FIGURE 31: LES ETAGES DU LARYNX.
- FIGURE 32 : VASCULARISATION DU LARYNX.
- FIGURE 33 : VASCULARISATION VEINEUSE DU LARYNX.
- FIGURE 34 : VUE ANTERIEUR SCHEMATIQUE DU LARYNX MONTRANT LES PRINCIPAUX COLLECTEURS LYMPHATIQUES.
- FIGURE 35: L'INNERVATION DU LARYNX.
- FIGURE 36 : VUE ENDOSCOPIQUE DU LARYNX EN PHASE PHONATOIRE.
- FIGURE 37 : VUE ENDOSCOPIQUE DU LARYNX EN PHASE RESPIRATOIRE.
- FIGURE 38: VUE ENDOSCOPIQUE DU LARYNX EN MOUVEMENT : (A) LORS DE L'INSPIRATION, (B) EN ABSENCE DE VOCALISATION, (C) LORS DE MURMURE.

LISTE DES TABLRAUX

- TABLEAU 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES SIGNES FONCTIONNELS REVE-LATEURS.
- TABLEAU 2 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR.
- TABLEAU 3 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT T.
- TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT N.
- TABLEAU 5 : LES DROGUES ADMINISTREES AUX PATIENTS AU COURS DE LA CHIMIO-THERAPIE D'INDUCTION.
- TABLEAU 6 : LES EFFETS SECONDAIRES OBSERVES AU COURS DE LA CHIMIO-THERAPIE D'INDUCTION.
- TABLEAU 7 : LES DROGUES ADMINISTREES AUX PATIENTS AU COURS DE LA RCC.
- TABLEAU 8 : LES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT.
- TABLEAU 9 : LA MOYENNE D'AGE PAR ETUDE.
- TABLEAU 10 : POURCENTAGE D'ATTEINTE MULTI-ETAGEE DU LARYNX EN FONCTION DES SERIES.
- TABLEAU 11 : EXTENSION TUMORALE SUR TDM.
- TABLEAU 12 : POURCENTAGE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES RETROUVE DANS NOTRE SERIE EN COMPARAISON AVEC CEUX DE LA LITTERATURE.
- TABLEAU 13 : CLASSIFICATION AJCC [1] DES CANCERS DU LARYNX.
- TABLEAU 14: ECHELLE DE TOXICITE DE LA CHIMIO-THERAPIE (CTCAE V3.0).
- TABLEAU 15 : TOXICITE AIGÛE, ECHELLE DU RTOG (RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP), D'APRES COX ET AL .
- Tableau 16 : Toxicité tardive, échelle du RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group et European Organization for Research and Treatment of Cancer), d'après Cox et al.



Liste des abréviations



Liste des abréviations

5FU : 5-fluorouracile

AAM : Autorisation de mise sur le marché

ADP : Adénopathie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ATCD : Antécédents

CAL : Crico-aryténoïdien latéral

CAP : Crico-aryténoïdien postérieur

CE : Carcinome épidermoïde

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Chimiothérapie d'induction

CT : Chimiothérapie

CV : Corde vocale

GMHN : Goitre multi-hétéronodulaire

Gy : Gray

HPV: Human papillomavirus

HR: Hazard ratio

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LD : Laryngoscopie directe

LI : Laryngoscopie indirecte

LT : Laryngectomie totale

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PF : Cisplatine - Fluorouracile

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

RT : Radiothérapie

TAP : Thoraco–abdomino–pelvien

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positrons

TNM : Tumor nodes metastasis

TPF : Docetaxel – Cisplatine – Fluorouracile

VADS : Voies aéro–digestives supérieures



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
RESULTATS	7
I.EPIDEMIOLOGIE :	8
1. Origine géographique	8
2. Age	8
3. Sexe	9
4. Statut marital	9
II.ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE	9
A. Habitudes Toxiques	9
B. Antécédents médicaux et chirurgicaux	11
C. Hygiène bucco-dentaires	11
D. Professions ou expositions	11
E. Laryngites chroniques et lésions dysplasiques	11
F. Irradiation cervicale	12
G. Reflux gastro-œsophagien	12
H. ATCD familiaux de cancer	12
III.CARACTERISTIQUES CLINIQUES	12
A. Délai de consultation	12
B. Circonstances de découverte	13
IV. DONNEES PARACLINIQUES	15
A. Bilan a visée diagnostique	15
B. Bilan d'extension	18
C. Stadification	20
V. CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES	22
A. Indication de la préservation laryngée	22
B. Préparation du traitement	22
C. Chimiothérapie d'induction	22
D. Radiochimiothérapie concomitante	24
E. chirurgie	26
VI. SUIVI ET EVOLUTION A LONG THERME	27
DISCUSSION	26
I. Epidémiologie	29
A. Fréquence	29
B. Origine géographique	30
C. Sexe	30
D. Age	31
E. Facteurs de risque	32
II. Etude clinique et paraclinique	39
A. Etude clinique	39

B. Etude paraclinique	43
C. Etude histologique	49
III. Traitement	57
A. La chimiothérapie	57
B. La radiothérapie	65
C. La préservation laryngée	68
CONCLUSION	86
RESUMES	89
ANNEXES	95
BIBLIOGRAPHIE	125



INTRODUCTION



Le larynx est l'un des éléments essentiels du carrefour aérodigestif. Il est situé à la partie médiane et antérieure du cou, entre la base de la langue en haut et la trachée, dont il constitue l'orifice supérieur, en bas.

C'est un organe noble, qui assure les fonctions vitales suivantes : la phonation, la respiration, la déglutition et la fonction d'effort à glotte fermée.

Cet organe peut être le siège de plusieurs affections notamment tumorales.

Les cancers du larynx représentent 3,5 % des tumeurs malignes diagnostiquées chaque an à travers le monde, à l'origine de 1 % des décès par cancer. Il touche préférentiellement les sujets âgés de sexe masculin [2] .

D'après le registre des cancers du grand Casablanca, le cancer du larynx représente 5,59% du nombre total des cancers recueillis en 2004. L'incidence est de 5,6 cas pour 100000 habitants chez l'homme et de 0,43 pour 100000 habitants chez la femme. Il est classé le 16ème de tous les cancers avec 1213 nouveaux cas en 2020 soit 2% des cancers diagnostiqués [2]. Le cancer du larynx est lié essentiellement au tabagisme chronique et en partie à une consommation d'alcool associée [3].

Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent [4].

Le diagnostic se fait souvent à un stade tardif malgré les signes d'appel précoces. Il est basé essentiellement sur la laryngoscopie directe avec une biopsie pour une étude anatomopathologique.

Le recours à l'imagerie est primordial dans le cadre du bilan d'extension et pour l'orientation thérapeutique.

Ce cancer a l'un des meilleurs pronostics au sein des cancers des voies aérodigestives supérieures [3].

Le traitement dépend du stade évolutif de la tumeur et pose le défi de la préservation laryngée.

Jusqu'au début des années 80, la laryngectomie totale ou la pharyngolaryngectomie totale était le traitement standard pour les patients atteints d'un cancer localement avancé du

larynx et de l'hypopharynx. Cette intervention permettait en effet d'obtenir un contrôle loco-régional de la maladie dans la majorité des cas, mais elle entraînait une mutilation importante avec perte de la voix naturelle et une mise en place d'une trachéostomie définitive, avec des conséquences négatives sur la qualité de vie au quotidien. C'est dans cet esprit qu'est né le concept de préservation laryngée, dès le XIXème siècle puis au XXème siècle, avec l'essor des techniques chirurgicales et anesthésiques. Il reposait initialement sur le concept d'une chirurgie conservatrice du larynx puis des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie sont apparus ces 40 dernières années.

Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective colligeant les patients avec un cancer du larynx localement avancé, traités dans le cadre d'une préservation laryngée.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience du service d'oto-rhino laryngologie et d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Avicenne, d'évaluer l'efficacité et le profil de toxicité de cette stratégie thérapeutique, ainsi que de définir la place actuelle de préservation laryngée par intégration de la radio-chimiothérapie, à travers une revue récente.



MATERIELS ET METHODES



I. Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, s'étalant sur une durée de 4 ans, allant de janvier 2020 à décembre 2023, collectant des patients atteints de cancer du larynx localement avancé, traités dans le service d'ORL en collaboration avec le service d'oncologie médicale de l'Hôpital militaire AVICENNE, par un protocole de préservation laryngée.

II. Objectifs de l'étude :

- Comparer les différents types de traitements administrés dans le cadre de protocole de préservation d'organe pour traiter des tumeurs laryngées localement évolutives classées T3 et T4 selon la classification TNM.
- Evaluer les résultats thérapeutiques de ces traitements.
- Déterminer les facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la stratégie de préservation laryngée.

III. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude les patients avec un cancer du larynx localement avancé T3 et T4, prouvé histologiquement, et traités par un protocole de préservation laryngée.

IV. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients :

- Traités initialement par chirurgie et recevant une radio-chimiothérapie à visée adjuvante.
- Recevant une radiothérapie à visée palliative.
- Les patients porteurs de double localisation ORL et les patients présentant des formes d'emblée métastatiques.
- Avec des dossiers inexploitable.

V. Recueil des données :

Les données relatives aux patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux du Service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Avicenne. Pour répondre aux objectifs de cette étude, une fiche d'exploitation a été élaborée en cinq items (annexes) :

- ✓ Epidémiologique
- ✓ Clinique
- ✓ Para-clinique
- ✓ Thérapeutique
- ✓ Et évolutif

VI. Analyse des données :

La saisie des textes et des tableaux a été réalisée sur le logiciel Word 2016 et celle des études statistiques sur le logiciel Excel 2016.

VII. Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué dans le cadre du respect de l'anonymat des malades et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS



I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Origine géographique :

Dans notre série 78 % (7 patients) des patients étaient d'origine urbaine, et 22 % (2 patients) d'origine rurale (Figure 1)

Tous les patients étaient marocains.

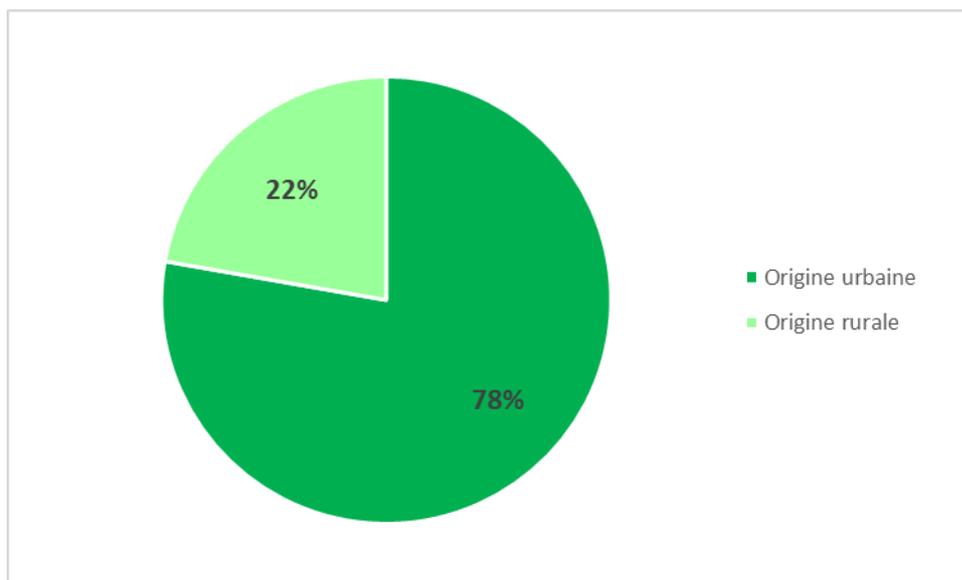


FIGURE 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE

B. Âge :

La moyenne d'âge a été de 65.33 ans avec des extrêmes de 54 ans et de 77 ans.

La tranche d'âge la plus représentative a été celle de 60-69 ans (Figure 2)

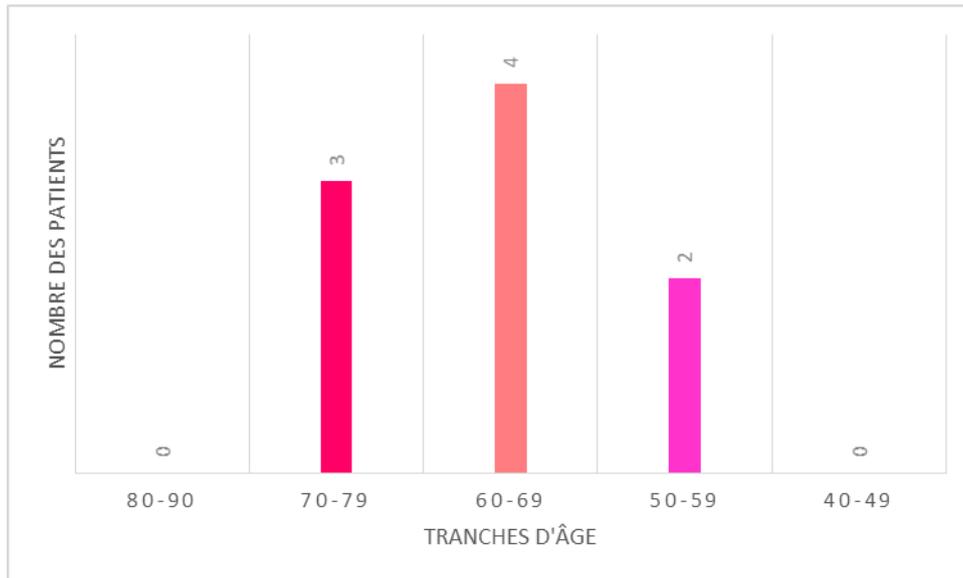


FIGURE 2 : LE NOMBRE DE PATIENTS PAR RAPPORT AUX TRANCHES D'ÂGE

C. Sexe :

Les 9 patients inclus dans notre série sont tous de sexe masculin.

D. Statut marital :

Tous les autres patients sont mariés avec un soutien familial certain.

II. ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE :

A. Habitudes toxiques :

1. Tabagisme :

8 cas d'intoxication tabagique ont été retrouvés dans notre série, représentant 89 % des patients (Figure 3) .

Parmi ces 8 cas, 6 patients se sont sevrés (soit 75 %) et 2 patients sont toujours tabagiques jusqu'au moment de diagnostic (soit 25 % des patients).

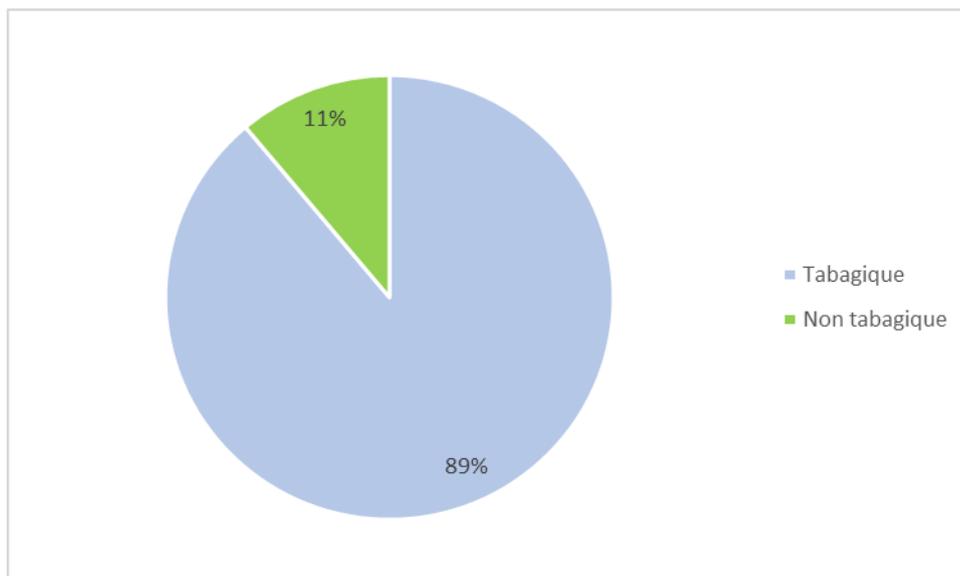


FIGURE 3 : LA PREVALENCE D'INTOXICATION TABAGIQUE DANS NOTRE SERIE

2. Alcoolisme :

3 patients soit 33 % ont présenté de façon concomitante une intoxication alcoolo-tabagique (Figure 4)

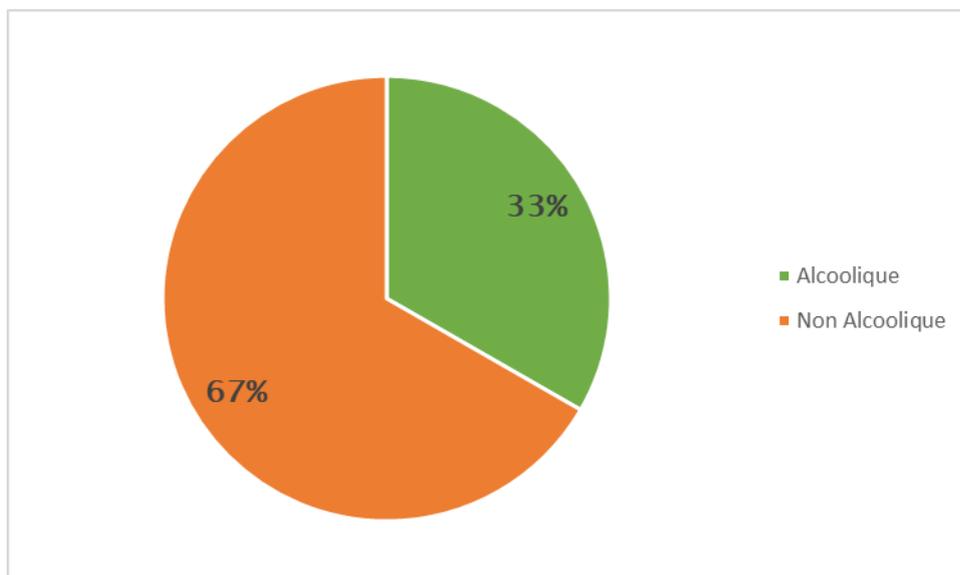


FIGURE 4 : LA PREVALENCE D'ALCOOLISME DANS NOTRE SERIE

3. Autres habitudes toxiques :

1 seul cas de prise de cannabis a été constaté parmi les 9 cas de notre étude.

B. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

Six de nos patients avaient des antécédents médicaux soit 67% des cas dont :

- Quatre patients sont diabétiques de type deux,
- Trois patients sont hypertendus sous traitement médical,
- Trois patients présentaient une TB pulmonaire dont deux ont été traités et déclarés guéris,
- Un patient est connu porteur de cardiopathie sous traitement,
- Un patient était traité pour RGO.

Quatre de nos patients soit 44 % des cas avaient des ATCD chirurgicaux :

- Une hernie inguinale chez un seul patient.
- Une appendicectomie a été réalisé chez un seul patient.
- Une cataracte a été réalisé chez deux patients.

C. Hygiène bucco-dentaire :

Une mauvaise hygiène bucco-dentaire a été remarquée chez 5 patients soit 55.5 % des cas, avec 1 patient portant une prothèse dentaire.

D. Professions ou expositions :

a. Professions :

Tous les patients étaient des militaires de profession.

b. Expositions :

1 seul cas avait eu une exposition au caoutchouc, pour une longue période.

L'exposition aux autres produits chimiques (ciment, amiante, chrome, nickel) incriminés dans l'oncogenèse laryngée n'a pas été précisée par les autres patients de notre série.

E. Laryngites chroniques et lésions dysplasiques :

Un seul patient a présenté une laryngite chronique et cette dernière a été diagnostiquée au cours d'une laryngoscopie indirecte.

Aucun patient n'a été diagnostiqué ni suivi pour une papillomatose laryngée.

F. Irradiation cervicale :

Aucun patient n'a été exposé à une irradiation cervicale antérieure.

G. Reflux gastro-oesophagien :

Le reflux gastro-oesophagien a été retrouvé chez un seul patient.

H. ATCD familiaux de cancer :

Aucun cas de cancer de larynx n'a été signalé dans les familles de nos patients.

III. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

A. Le délai du diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic a été défini comme le temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale. Ce délai a été évalué chez tous les patients :

- Le délai moyen de consultation est de 11.11 mois avec des extrêmes allant de deux mois à deux ans et demi (Figure 5).
- A noter que 22.22% ont consulté après un délai de 12 mois par rapport au premier symptôme.

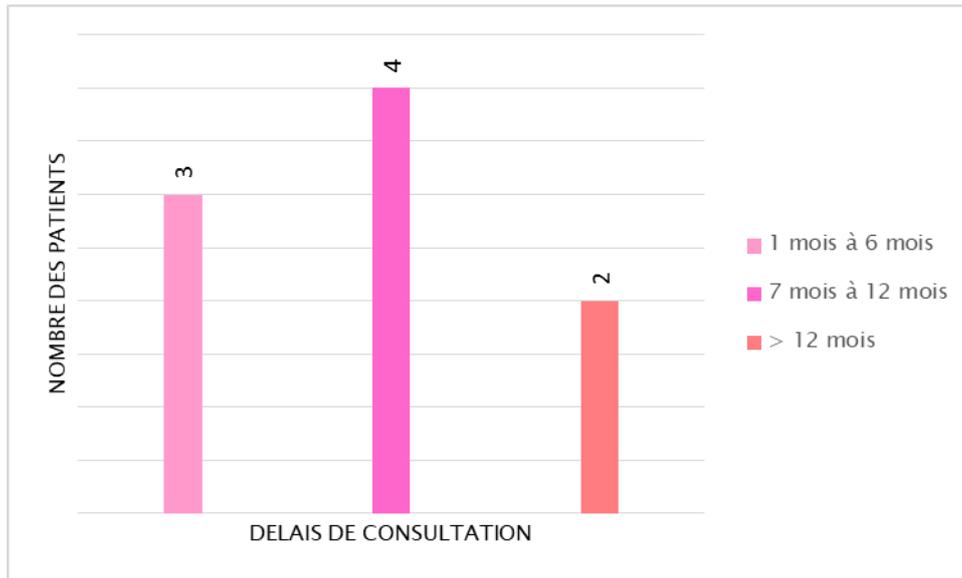


FIGURE 5 : LES DELAIS DE CONSULTATION DES DIFFERENTS PATIENTS DE NOTRE SERIE

B. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les motifs de consultation révélateurs de la maladie les plus fréquemment cités sont représentés dans le tableau 1.

Dans notre étude, la dysphonie est le signe fonctionnel révélateur le plus fréquent, présent dans 88.9 % des cas. La dyspnée vient en seconde position, présente dans 44.4 % des cas, suivie par la dysphagie 33.3 % et l'altération de l'état général dans 11%.

TABLEAU 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES SIGNES FONCTIONNELS REVELATEURS.

Signes fonctionnels	Nombre des patients	Pourcentage en %
Dysphonie	8	88.9
Dyspnée	4	44.4
Dysphagie	3	33.3
ADP Cervicales	2	22.2
AEG	1	11
Sensation de corps étranger	1	11
Otalgie reflexe	2	22.2

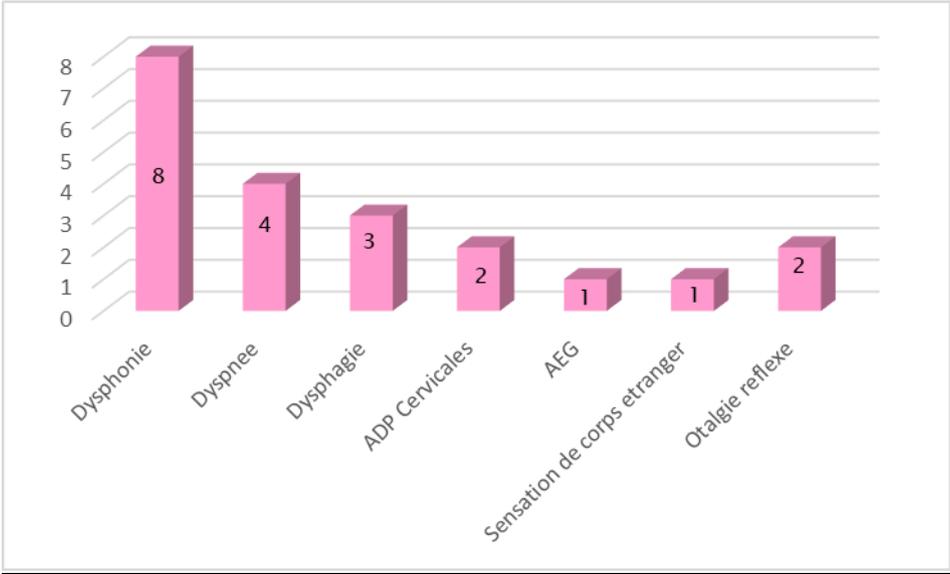


FIGURE 6 : LA REPARTITION DES MALADES SELON LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.

C.Laryngoscopie directe :

Cet examen est systématique : la laryngoscopie par nasofibroskopie a été effectuée chez tous nos patients, mettant en évidence un processus endolaryngé. Cela a permis de localiser la lésion, de déterminer son aspect macroscopique, de réaliser plusieurs biopsies et d'établir le diagnostic anatomopathologique.



FIGURE 7: IMAGE D'UN NASOFIBROSCOPE [5]

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

L'analyse paraclinique des patients dans notre étude comprend un bilan diagnostique et un bilan d'extension.

A. Bilan à visée diagnostique :

1. La panendoscopie :

La panendoscopie est une exploration endoscopique de la muqueuse de l'ensemble des voies aérienne et digestive supérieures. Elle comprend un examen de la cavité buccale, une pharyngo-laryngoscopie directe, une trachéoscopie, une bronchoscopie, une oesophagoscopie, ainsi qu'une palpation du cou sous anesthésie générale .

Tous les patients ont bénéficié d'une panendoscopie .

La LD permet d'apprécier l'aspect macroscopique de la tumeur, le siège tumoral, son extension locale, et de réaliser des biopsies à visée diagnostique.

2. Aspect macroscopique :

TABLEAU 2: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA TUMEUR.

Aspect macroscopique	Effectif	Proportion en (%)
Bourgeonnant	3	33.3
Ulcéro-bourgeonnant	5	55.5
Infiltrant	1	11.1

L'aspect ulcéro-bourgeonnant du cancer du larynx a été retrouvé chez 5 de nos patients, représentant 55,5% des cas.

3. Localisation :

En ce qui concerne le siège de la tumeur laryngée, les résultats sont notés ci-dessous :

- ✓ Glottique chez 3 patients soit 33 % des cas. (1 étage)
- ✓ Glotto-sus-glottique chez 5 patients soit 56 % des cas. (2 étages)

- ✓ Glottique, sus-glottique et sous-glottique chez 1 patients soit 11 % des cas ((3 étages)

. (Figure 8)

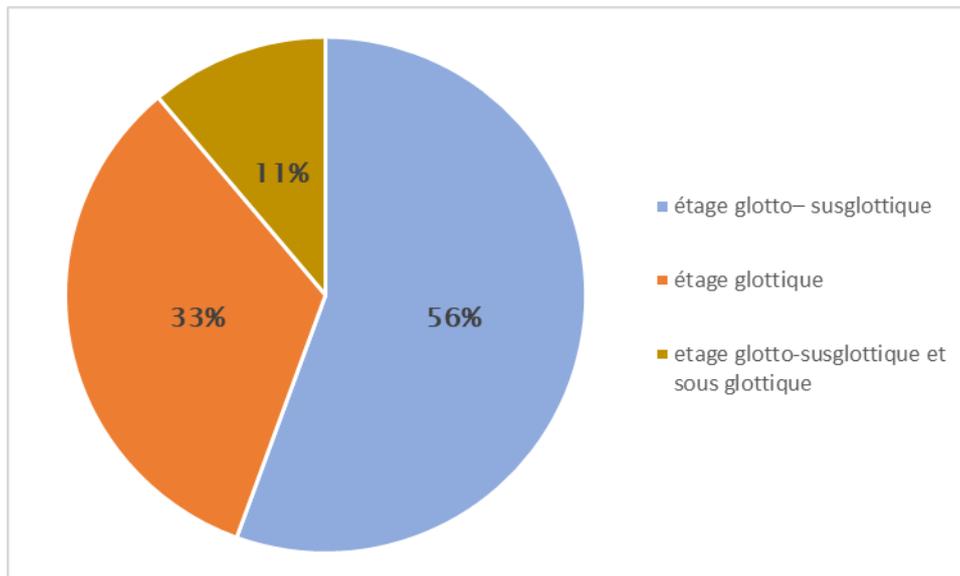


FIGURE 8: LES ETAGES LARYNGES ATTEINTS CHEZ LES PATIENTS

4. Résultats anatomopathologiques :

4.1 Type de biopsie :

Pour obtenir une confirmation histologique du cancer du larynx, une biopsie de la tumeur primitive a été réalisée chez tous les patients de notre série (100%). Aucun de nos patients n'a subi une biopsie d'un autre site tumoral, en particulier ganglionnaire.

4.2 Type histologique :

Le carcinome épidermoïde est le seul type histologique retrouvé dans tous les cas (100%).

4.3 Différenciation :

Dans notre population, le carcinome épidermoïde moyennement différencié est présent dans 45% des cas (4 patients), tandis que le carcinome épidermoïde bien différencié représente 33% (3 patients), et le carcinome épidermoïde peu différencié concerne 22% (2 patients).

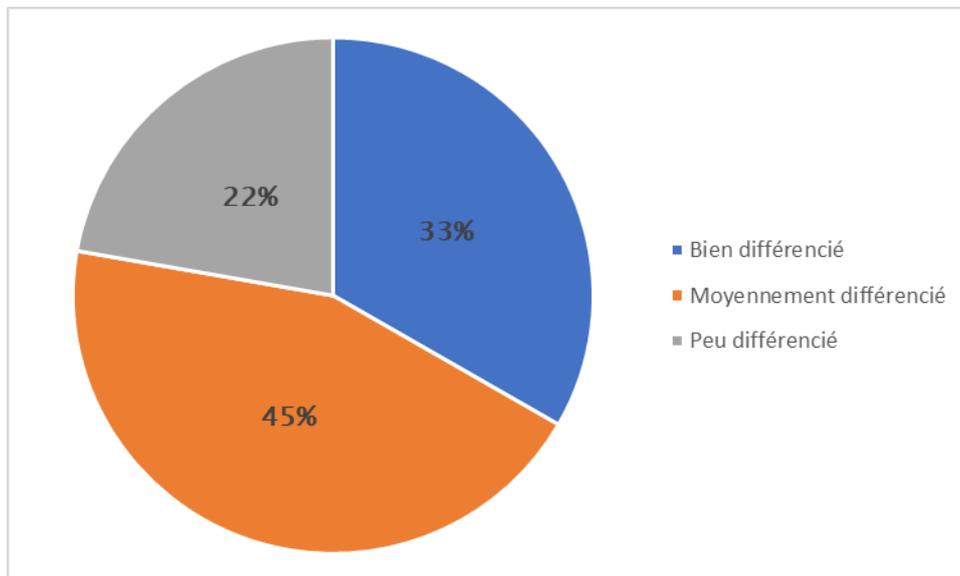


FIGURE 9 : LE DEGRE DE DIFFERENCIATION SUR LE PLAN HISTOPATHOLOGIQUE DES TUMEURS

B. Bilan d'extension :

1. Bilan d'extension locorégionale :

1.1 Scanner cervical :

Sans et avec injection de produit de contraste, l'examen demandé en première intention a été réalisé chez tous nos malades, permettant de mieux préciser l'extension locorégionale, de classer la tumeur en association avec les données de la laryngoscopie directe, et de rechercher des métastases ganglionnaires cervicales et thoraciques.

- 3 patients ont présenté une atteinte du plan glottique, représentant 33%.
- 5 patients ont présenté une atteinte des deux étages, glotto-susglottique, pour 56%.
- 1 patient a présenté une atteinte des trois étages, glotto-susglottique et sous-glottique, soit 11% (Figure 10).

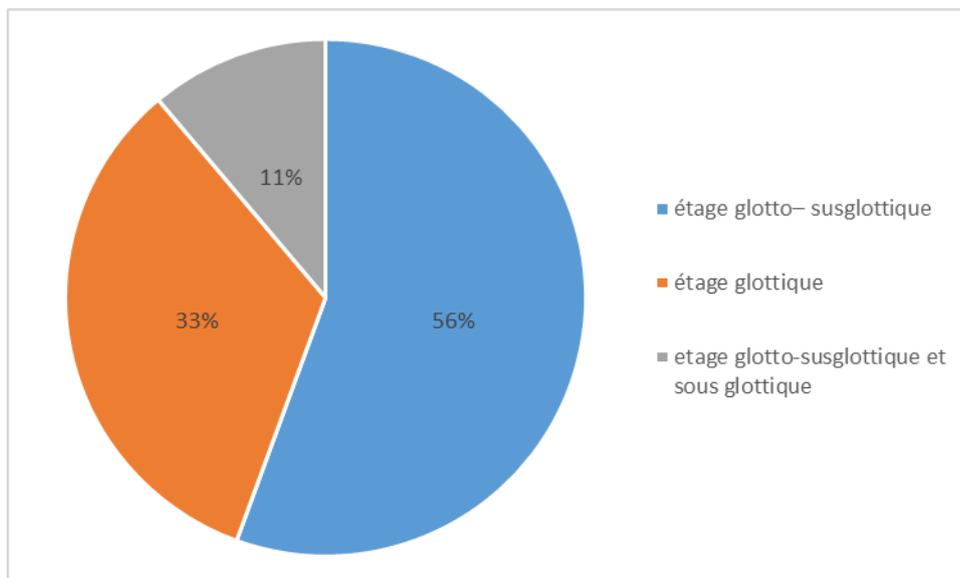


FIGURE 10 : REPARTITION DE LA LOCALISATION TUMORALE SELON LA TDM.



FIGURE 11 : TDM LARYNGEE EN COUPE AXIALE, MONTRANT UN PROCESSUS LESIONNEL INTE-RESSANT LA CORDE VOCALE GAUCHE, ET ENVAHISSANT L'ESPACE PARALARYNGE GAUCHE.



FIGURE 12 : TDM LARYNGEE EN COUPE AXIALE, MONTRANT UN PROCESSUS LESIONNEL AT-TEI-GNANT LA VALLECULE GAUCHE.

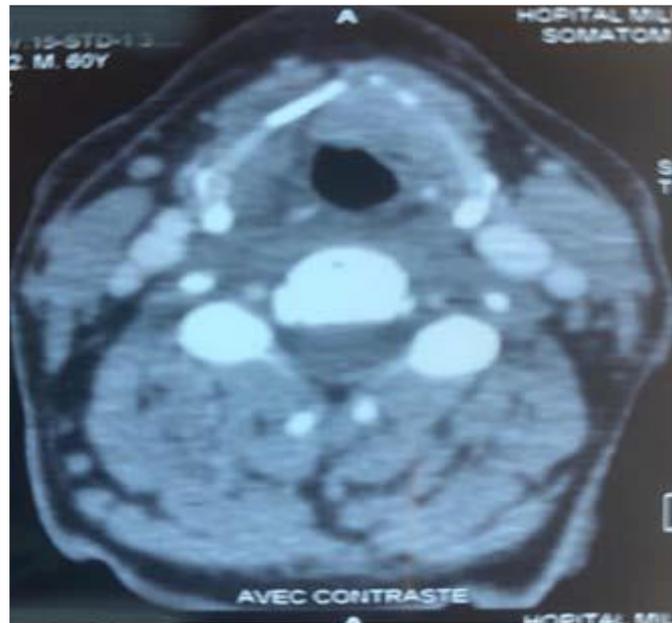


FIGURE 13 : TDM LARYNGEE EN COUPE AXIALE, MONTRANT UN PROCESSUS DE L'HEMILARYNX GAUCHE ENVAHISSANT LE CARTILAGE DE LA THYROÏDE DU COTE GAUCHE, ET LES PARTIES MOLLES PERILAYNGEES.

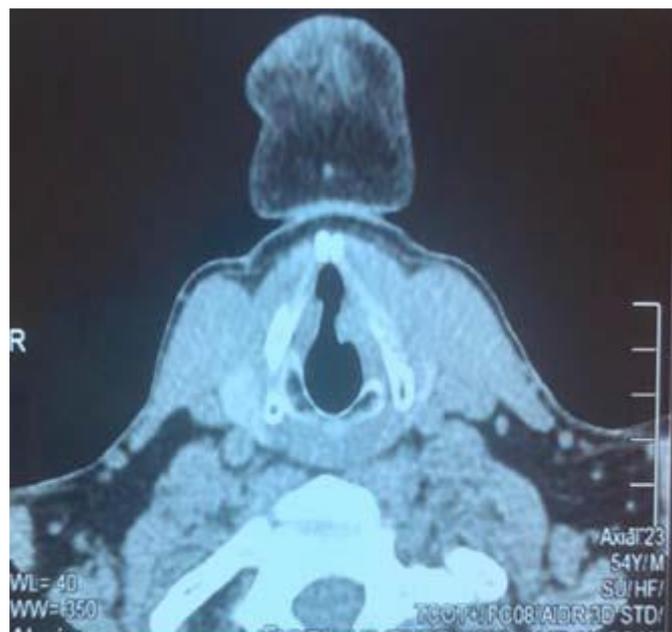


FIGURE 14 : TDM LARYNGEE EN COUPE AXIALE, MONTRANT UN EPAISSISSEMENT DE LA CORDE VOCALE GAUCHE.

1.2 IRM et échographie cervicale :

L'IRM est plus performante que la TDM pour évaluer l'envahissement de la base de langue et du plancher buccal.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une IRM cervicale ou d'une échographie cervicale.

2. Bilan d'extension à distance :

2.1. Examen clinique général :

Il est systématiquement réalisé à la recherche des métastases à distance. Aucun des patients n'a présenté des signes de métastases, notamment pas d'hépatomégalie nodulaire ni d'ascite, pas de douleurs osseuses. De plus, aucun des patients n'a présenté des adénopathies à distance (ganglion de Troisier, adénopathies inguinales, etc.).

2.2. Radiographie du thorax :

La radiographie pulmonaire n'a été demandée chez aucun patient. Elle a été remplacée par la TDM thoracique.

2.3. TDM thoracique :

Une TDM thoracique a été prescrite chez tous nos patients, elle a révélé :

- ✓ Un kyste hydatique pulmonaire chez un seul patient.
- ✓ Un patient a présenté des images radiologiques évocatrices d'une pneumopathie chronique en rapport avec l'intoxication tabagique, il a été traité médicalement.

L'imagerie thoracique chez le reste des patients, n'a pas montré d'anomalies ou de localisations secondaires.

2.4. Echographie abdominale :

Une échographie abdominale a été prescrite chez tous nos patients, et elle a révélé une HBP chez un seul patient.

2.5. TDM abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez la quasi-totalité de nos patients.

Aucun des patients n'a présenté des lésions suspectes aux étages thoracique, abdominal et pelvien.

2.6. Imagerie par résonance magnétique :

Il n'y a eu d'indications d'IRM chez aucun patient.

2.7. Scintigraphie osseuse :

Il n'y a eu d'indications de scintigraphie osseuse chez aucun patient.

2.8. Autres :

- La fibroscopie digestive a été réalisée chez 1 patient, et n'a pas montré de lésion suspecte.
- La TDM cérébrale n'a pas été demandée dans notre série.

C. Stadification :

Nous avons procédé à une stadification clinique basée sur la 8ème édition du système de classification TNM (Tumor Node Metastasis) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

1. Statut T :

Dans notre série, 67% des patients présentaient des tumeurs de stade T3, et 33% des malades présentaient des tumeurs de stade T4 (Figure 11).

TABLEAU 3: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT T.

Localisation	Effectif	Proportion en %
T3	6	67%
T4	3	33%

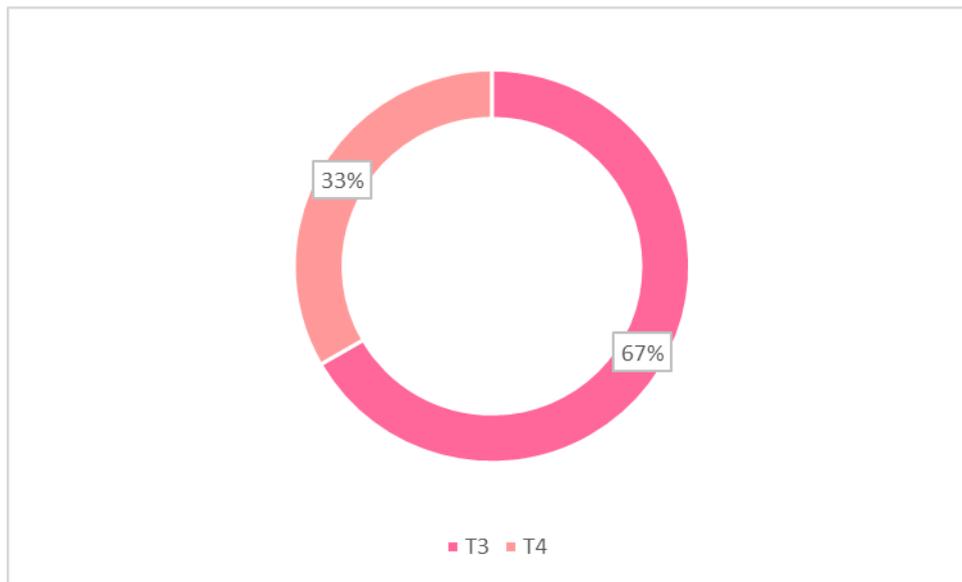


FIGURE 15 : LA FREQUENCE DES STADES T3 ET T4.

2. Statut N :

Pour ce qui est du statut N, l'atteinte était classée N0 dans 3 cas (33%), N1 (une ou plusieurs adénopathies homolatérales de moins de 6 cm) dans 4 cas (45%), N2 (une ou plusieurs adénopathies controlatérales de moins de 6 cm) dans 2 cas (22%). Chez aucun patient, l'atteinte ganglionnaire n'a été classée N3.

TABLEAU 4: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT N.

Adénopathie	Effectif	Proportion en %
N0	3	33 %
N1	4	45 %
N2	2	22 %
N3	0	0

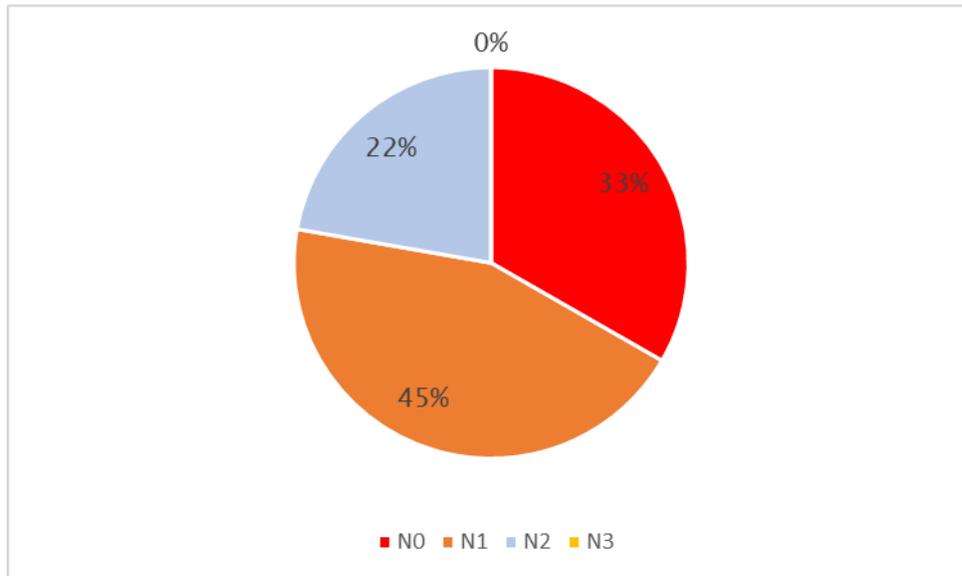


FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT N.

3. Statut M :

Aucun patient n'a présenté une métastase viscérale à distance du larynx (critère d'exclusion).

V. CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES :

A. Préparation au traitement :

Chez tous les patients de notre série le protocole utilisé est La chimiothérapie d'induction suivie ou non d'une radio-chimiothérapie concomitante.

Tous nos malades ont bénéficié de la pose d'un port-à-cathéter (PAC) pour perfusion de la chimiothérapie.

3 patients (33 %) ont bénéficié d'une réhabilitation de l'état buccodentaire (soins et extractions) avant le début du traitement.

B. Chimiothérapie d'induction :

Comme cela a été souligné ci-dessus. La chimiothérapie d'induction a été introduite chez tous les patients dans notre série.

1. Protocole :

Il consistait en l'administration de deux cures de chimiothérapie, espacées de 21 jours à base de :

- Taxanes notamment le Docétaxel (75 mg/m² au 1er jour).
- Cisplatine, qui est administré à la dose de 100 mg/m² au premier jour.
- 5-Fluorouracile 1 000 mg/m² du 1er au 5e jour.

On évalue la réponse à ces deux cures, sur des critères cliniques (récupération de la mobilité laryngée) et scanographiques (diminution de plus de 50% du volume tumoral) :

- Chez les bons répondeurs, on continue par une 3^{ème} cure de chimiothérapie, suivie d'une radiothérapie potentialisée ou non, par le Cétuximab, Cisplatine ou Carboplatine.
- Chez les non répondeurs, on se rattrape par une laryngectomie totale.

TABLEAU 5: LES DROGUES ADMINISTREES AUX PATIENTS AU COURS DE LA CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION

Drogues administrées	Posologie	Durée
Cisplatine	100 mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
Docétaxel	75 mg/m ²	A J1 toutes les 3 semaines
5 Fluoro-uracile	325-750mg/m ²	De J1 à J5 toutes les 3 semaines

2. Nombre de cycles :

Dans tous les cas, le nombre de cycles de chimiothérapie d'induction utilisé était en moyenne 3 cures avec des extrêmes de 1 à 5 cures.

3. Toxicités de la chimiothérapie d'induction :

TABLEAU 6: LES EFFETS SECONDAIRES OBSERVES AU COURS DE LA CHIMIOTHERAPIE D'INDUCTION

Effets secondaires	Nombre de patients
Nausées/vomissements	4
Mucite	1
Surinfection	1

- ❖ La prise en charge des patients présentant ces effets secondaires a été basée sur :
 - ✓ Un traitement symptomatique à base de bain de bouche et de corticothérapie pour la mucite.
 - ✓ Des antiémétiques et conseils d'hydratation pour les vomissements.
 - ✓ Une antibiothérapie curative pour la surinfection.
 - ✓ Avec une surveillance régulière des patients

La réponse à la chimiothérapie d'induction

A la fin de la chimiothérapie, un bilan de contrôle a été réalisé objectivant :

- 1 seul patient décédé après une seule cure.
- Une progression tumorale de la tumeur chez 2 patients soit 22.2% (1 cas de stade T3 et 1 cas de stade T4).
- Une diminution du volume tumoral >50% chez 4 patients soit 44.4% (3 cas de stade T3 et 1 cas de stade T4).
- Une stabilité du volume tumoral chez 2 patients soit 22.2% (1 cas de stade T3 et 1 cas de stade T4).
- Aucune disparition complète n'a été observée lors du contrôle.

Les 4 patients présentant une réponse à la chimiothérapie d'induction ont tous bénéficié d'une RCC.

Ceux présentant une stabilité ou une progression du volume tumoral : 3 patients ont refusé tout acte chirurgical et ont bénéficié d'une RCC Alors qu'un seul patient a été bénéficié d'une laryngectomie totale avec curage ganglionnaire suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

C. La radio-chimiothérapie concomitante :

La radio-chimiothérapie concomitante a été réalisée chez 7 patients inclus dans notre travail.

Au cours de la RCC, 2 drogues de chimiothérapie ont été utilisées : la cisplatine

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

(Pour 6 patients) et la carboplatine (pour 1 patients), administrées à rythme hebdomadaire, simultanément avec une radiothérapie de type externe utilisant les photons 6MV à rythme d'une fraction de 2 Gy par jour et 5 fractions par semaine.

Une moyenne de 5.2 cures a été reçue par nos patients avec des extrêmes allant de 3 à 7 cures :

TABLEAU 7 : LES DROGUES ADMINISTREES AUX PATIENTS AU COURS DE LA RCC

Drogues administrées	Posologie	Durée
Cisplatine	30 mg/m ²	A J1 chaque semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie
Carboplatine	En fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe (formule de Calvert)	A J1 chaque semaine jusqu'à la fin de la radiothérapie

Tous les patients ont été irradiés par 70 Gy excepté un seul patient irradié par 66 Gy.

44.4% de nos patients n'ont présenté aucun effet secondaire à la radio-chimiothérapie et leur tolérance au traitement était bonne alors que des effets indésirables de type digestif, cutanéomuqueux et hématologiques ont été observés chez le reste des patients.

TABLEAU 8 : LES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AU COURS DU TRAITEMENT

Effets secondaires	Nombre de patients
Nausées/vomissements	2
Mucite	1
Surinfection	1
Anémie	1
Asthénie	1
Radiodermite	1
Dysphagie	1

La prise en charges des patients présentant ces effets indésirables a compris :

- ✓ Un traitement symptomatique pour les vomissements, la mucite, l'anorexie, l'asthénie (repos et fortifiants)

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

- ✓ Des conseils de lavage et une protection solaire pour la radiodermite
- ✓ Une transfusion pour l'anémie
- ✓ Une antibiothérapie curative pour la surinfection
- ✓ Avec une surveillance régulière des patients

Trois mois après la fin de la RCC, un bilan de contrôle a été réalisé objectivant les résultats suivants :

- ✓ Une disparition complète de la tumeur chez deux cas.
- ✓ Une diminution du volume tumoral chez un seul patient.
- ✓ Une stabilité de taille de la tumeur laryngée chez trois cas.
- ✓ Aucune progression tumorale n'a été rapportée.
- ✓ Un patient est décédé pendant le traitement.

Pour les patients présentant une diminution ou une stabilisation de la taille tumorale : Un des patients a bénéficié d'une chirurgie de rattrapage, tandis que les autres ont refusé tout acte chirurgical ..

VI. SUIVI ET EVOLUTION A LONG TERME :

Dans notre série, la médiane du suivi était de 21 mois, les modalités de surveillance à long terme qui ont été appliquées sont les suivantes :

- ✓ Examen général et otolaryngologique, y compris fibroscopie pharyngolaryngée, tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 5 ans, et ensuite tous les ans.
- ✓ Radiographie pulmonaire (face et profil) chaque année.

Contrôle de la TSH après radiation cervicale, tous les 6 mois la première année, puis annuellement.

- ✓ Panendoscopie des voies aérodigestives supérieures en cas de nouveaux signes sous anesthésie générale, si nécessaire.
- ✓ TDM cervico-thoracique réalisée 6 mois après la fin du traitement.

Jusqu'au moment de l'étude :

- Un seul patient qui a présenté une récurrence locorégionale après 2 ans, classée T3N0M0. Il a refusé toute intervention chirurgicale, et en conséquence, bénéficier d'une deuxième série de RCC.
- Un décès a été enregistré chez un seul patient.



DISCUSSION



I. EPIDEMIOLOGIE

A. La fréquence :

C'est le cancer le plus fréquent de la sphère ORL. Il représente environ 4% de la totalité des cancers, environ 8 % des cancers de l'homme et moins de 1% des cancers féminins [7].

Les incidences les plus élevées des cancers laryngés sont retrouvées en Europe où ils sont plus fréquents en Europe latine que dans les pays nordiques et anglo-saxons.

En France, en 1995, l'incidence des cancers laryngés était estimée à environ 4 500 nouveaux cas. Ces tumeurs représentaient 3% des cancers chez les hommes et 0,2% des cancers chez les femmes. Par ailleurs, près de 2 500 décès par an étaient dus aux cancers du larynx, soit 2,6% des décès liés au cancer chez les hommes et 0,3% chez les femmes [8].

En 2007, aux États-Unis, l'incidence du cancer laryngé a atteint 11 300 nouveaux cas, et il a causé 3 600 décès par an [9].

D'un côté, L'incidence de la pathologie tumorale maligne du larynx est remarquablement élevée dans les régions suivantes : l'Europe méditerranéenne et centrale, le sud du Brésil et les pays voisins (Uruguay et Argentine) ainsi que les Etats-Unis (particulièrement chez les afro-américains). De l'autre côté, elle est nettement basse avec des taux d'incidence $< 1/100000$ habitants enregistrés surtout dans l'Asie du sud-est et l'Afrique centrale. Chez les femmes, cette incidence estimée était très faible dans la plupart des pays [2].

En 2004, et selon les registres des cancers dans la région de Grand Casablanca, l'incidence standardisée du cancer du larynx était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (5,6 nouveaux cas pour 100 000 hommes par an contre 0,43 pour 100 000 femmes par an). Le cancer du larynx représentait donc 5,59 % du total des cancers chez

les hommes, tandis que chez les femmes, il était beaucoup moins important, à seulement 0,44 % [10].

Selon le registre du CHU Hassan II de Fès, avec une proportion de 44,4 %, le cancer du larynx était classé au premier rang de l'ensemble des cancers des voies respiratoires supérieures (ORL) enregistrés entre 2004 et 2007 [11].

Selon les données recueillies au centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, les taux de cancer du larynx étaient de 3,85 % chez les hommes et de 0,55 % chez les femmes, parmi les 1700 cas enregistrés en 2007[12].

B. Origine géographique :

Dans une étude menée par Zuniga et lango, les populations rurales courent un plus grand risque de développer un cancer du larynx comparativement aux populations urbaines, [13].

Tandis que dans notre série la population rurale ne représente que 22 %, cela pourrait être expliqué par les cas de cancer du larynx méconnus, qui peuvent être la conséquence de la difficulté d'accès au soin dans le monde rural.

C. Le sexe :

La prédominance masculine dans les cas de cancer du larynx est également soulignée dans la littérature internationale et marocaine.

Par exemple, une étude menée au nord de l'Italie par Alessandra Tavani entre 1986 et 1992 a identifié 17 femmes sur 367 cas diagnostiqués, représentant 4,6% des cas [14].

Lam [15] a constaté dans une étude au Hôpital Queen Mary à Hong Kong que parmi les 451 cas diagnostiqués entre 1973 et 1992, 43 étaient des femmes, soit 8,4% du total.

Fassi Fihri [16] a découvert dans sa série que les femmes représentent 3,22% du nombre total de néoplasies laryngées traitées au service d'ORL de l'Hôpital 20 Aout de Casablanca entre 1990 et 1999.

Dans une étude menée à l'Institut National d'Oncologie de Rabat, Moudni [17] a observé que 9,3% des cas étaient chez les femmes et 90,7% chez les hommes.

Dans notre propre série d'études, il existe une nette prédominance masculine ce qui concorde avec les résultats de la littérature internationale et nationale. Sur les 9 cas de notre étude, tous les patients étaient de sexe masculin.

D. L'âge :

L'incidence du cancer du larynx augmente régulièrement avec l'âge, principalement les hommes entre 45 et 70 ans (95% des cas). Ces tumeurs sont rares avant 40 ans (5%) et exceptionnelles chez les enfants, qui plutôt souffrent de tumeurs embryonnaires. L'incidence du cancer du larynx augmente parmi les adultes jeunes et les femmes, en partie dû à l'exposition aux intoxications alcool-tabagiques dans les milieux urbains [18].

Selon Bouallali [19] , la moyenne d'âge des patients était de 54 ans avec une majorité entre 50 et 70 ans.

Dans l'étude de Fassi Fihri [16], l'âge moyen était de 54 ans, avec une majorité de patients âgés entre 51 et 70 ans.

En Tunisie, d'après la série de Touati [20], l'âge moyen des patients atteints de cancer du larynx était de 63,5 ans, allant des extrêmes de 45 à 87 ans, sur une période de 13 ans entre 1994 et 2006.

En ce qui concerne le Sénégal, selon l'étude de Barakate [21] , la moyenne d'âge des patients atteints de cancer du larynx est de 53 ans, allant des extrêmes de 33 à 74 ans.

Dans une étude rétrospective au CHU Ibn Rochd de Casablanca [22] , portant sur 70 patients traités pour cancer du larynx sur une période de 4 ans, la moyenne d'âge était de 58 ans.

Au service d'ORL du CHU de Fès, dans une étude incluant 115 patients [23] , l'âge moyen était de 52 ans, avec des extrêmes allant de 38 à 71 ans entre 2003 et 2008.

Dans la série étudiée, la moyenne d'âge est de 65.33 ans, avec des extrêmes allant de 54 à 77 ans et une tranche d'âge prédominante de 60 à 69 ans, ce qui est en accord avec les données de la littérature (Tableau 9).

TABLEAU 9 : LA MOYENNE D'AGE PAR ETUDE

Séries	Age moyen
Bouallali [19]	54 ans
Fassi Fihri [16]	54 ans
Touati [20]	63.5 ans
Barakate [69]	53 ans
CHU de Casablanca [22]	58 ans
Service ORL de CHU de Fès [23]	52 ans
Notre série	65 ans

E. Facteurs de risque :

1. Tabac :

Le tabac est le principal agent cancérigène dans le développement du cancer du larynx. Ses effets cancérigènes sont liés à plusieurs facteurs, tels que :

- Une brûlure chronique, qui peut être moins prononcée pour les cancers du larynx par rapport aux cancers buccopharyngés, mais qui est causée par la chaleur rapidement décroissante de la fumée inhalée.
- Un effet irritatif local, résultant de certains composants de la fumée (phénols, aldéhydes, etc.), qui réduisent le mouvement ciliaire et provoquent une inflammation chronique.
- Des effets sur le réseau vasculaire et sur la dépendance aux sujets (nicotine).
- L'implication de substances cancérigènes incontestables, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines [24].

Dans une série de 162 patients atteints de cancer du larynx, Franceschi [25] a constaté que 95% des patients étaient des fumeurs.

Dans une autre série de 85 cas de cancers du larynx [26], El Achkar a trouvé que 95,3% des patients étaient des fumeurs.

Dans la série de Bouallali [19] , seulement 3 des 14 patientes étaient des fumeuses, et une seule patiente les associait à l'alcool.

Dans une série de 35 patients étudiés par Medrare [27], 85,3% des patients étaient fumeurs.

L'exposition au tabac a également un impact sur le stade de diagnostic du cancer du larynx. Selon les travaux de TRIGG [28] , l'intoxication tabagique est significativement corrélée au stade tumoral lors de la découverte du cancer. Par conséquent, plus la consommation de tabac est importante, plus le stade du cancer est avancé au moment du diagnostic.

Dans notre série, 89 % des patients étaient fumeurs ce qui incrimine le tabac comme facteur de risque principal.

2. Alcool :

Le rôle de l'alcool dans le développement du cancer du larynx est moins clair que celui du tabac. L'éthanol, le principal composant de l'alcool, n'est pas en soi cancérigène. Cependant, il pourrait interférer avec le métabolisme des agents vraisemblablement cancérigènes, tels que ceux du tabac. Les effets de l'alcool peuvent être plus complexes et varier en fonction du type de boisson alcoolisée consommée.

Certains composés potentiellement cancérigènes ont été identifiés dans certaines boissons alcoolisées, comme les esters de phorbol dans les alcools anisés, des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans certains whiskys et des nitrosamines dans certaines bières. L'alcool peut également causer des effets négatifs tels qu'une irritation locale chronique, un effet solvant sur les agents cancérigènes du tabac et une dégradation des mécanismes de défense de l'organisme [24].

Les effets synergiques du tabac et de l'alcool sont bien établis. Dans le contexte du cancer du larynx, ces effets varient en fonction des sous-localisations impliquées. Dans une étude menée au Centre Oscar Lambret, la consommation de tabac était relativement similaire dans les différentes sous-localisations et pour le larynx globalement et le pharynx. Cependant, la consommation d'alcool était similaire pour la sous-localisation de la margelle et le pharynx, mais presque deux fois moins importante pour la glotte, avec la sous-glote se situant entre ces deux groupes [24].

Les études épidémiologiques montrent que la consommation d'alcool est un facteur causal du cancer du larynx [29]. Tous les types d'alcool (vins, bières, spiritueux) augmentent le risque de développer ce cancer, et ce risque augmente avec la dose d'alcool pure contenue dans les boissons alcoolisées, sans qu'il n'y ait de seuil de sécurité.

Dans la série étudiée, 33 % des patients consommaient de l'alcool en association avec le tabac.

Aujourd'hui, on observe une tendance à une plus grande précocité dans la consommation de tabac et d'alcool, ainsi qu'un accroissement du nombre de femmes qui fument et consomment de l'alcool. Cela entraîne une augmentation de l'incidence des cancers du larynx.

3. Cannabisme :

Le risque de développer un cancer des VADS avec la marijuana est dose-dépendant (fréquence et durée de l'intoxication). Par ailleurs, il existe souvent une consommation de tabac et d'alcool simultanée, ce qui rend difficile la détermination du rôle respectif de chacun des toxiques. Des études épidémiologiques avec des analyses statistiques multivariées sont donc nécessaires[30].

Au Maroc et selon la série de Saiss Kamal le cannabisme était déclaré chez 28% des cas[31].

Concernant notre série le cannabisme n'a été mentionné que chez 11% des cas.

4. Profession :

Selon la littérature professionnelle, établir une relation claire entre les facteurs professionnels et le cancer laryngé peut être difficile en raison de la consommation quasi systématique de tabac et, parfois, d'alcoolisme chronique [24]. Cependant, diverses sources mentionnent des liens avec l'acide sulfurique [32], l'amiante (reconnu maladie professionnelle en Allemagne) [33], les fluides de coupe pour la fabrication d'objets métalliques [34], l'utilisation de machines-outils [34], le formaldéhyde [35], les poussières textiles [36] et celles de charbon [37].

Dans notre série d'étude, un seul cas avait eu une exposition au caoutchouc, pour une longue période.

5. Le régime alimentaire :

Selon Silvano Gallus [25], il a comparé la consommation de certains aliments, tels que l'huile d'olive, les fruits et les légumes verts, chez 68 femmes atteintes de cancers du larynx. Ses recherches ont montré que la consommation élevée de ces aliments joue un rôle protecteur contre le cancer du larynx. De même, Pelucchi [38] a conclu que les aliments riches en fibres exercent également un effet protecteur.

Par ailleurs, une étude menée à Shanghai [39] a suggéré que les produits conservés dans le sel pourraient augmenter le risque de carcinome laryngé, étant donné que la population locale est grande consommatrice de ce type de viande et de poisson.

6. Radiations ionisantes :

Dans la littérature, le développement d'un cancer du larynx a été observé après irradiation cervicale pour un lymphome hodgkinien ou pour une thyrotoxicose. Alors que des exceptionnels de sarcomes laryngés radio-induits ont été décrits après une irradiation pour un carcinome laryngé [40].

Dans notre série, aucun patient n'a été exposé à une irradiation cervicale antérieure.

7. Les états pré-cancéreux :

Les états précancéreux liés aux laryngites chroniques sont caractérisés par différentes manifestations macroscopiques. Parmi celles-ci, on trouve les laryngites catarrhales, les laryngites pseudomyxomateuses et les laryngites blanches, qui incluent les leucoplasies laryngées, les pachydermies blanches et les papillomes cornés. Sur le plan histologique, ces conditions sont marquées par des altérations de l'épithélium et des anomalies cellulaires sans atteinte de la membrane basale [24].

Il existe classiquement trois niveaux de gravité pour ces états précancéreux :

- Le niveau I est caractérisé par des hyperplasies et des hyperkératoses, avec au plus une dysplasie légère.
- Le niveau II correspond à des dysplasies modérées.
- Enfin, le niveau III concerne des dysplasies sévères et un carcinome in situ [24].

Le risque de transformation d'une lésion précancéreuse en un cancer invasif est difficile à estimer, car il peut être influencé par la possibilité de régression spontanée des lésions précancéreuses. Cependant, il est généralement admis que le risque augmente avec la gravité des lésions épithéliales. Selon certaines hypothèses, le risque passerait de 2 à 25 % en fonction des grades, avec un carcinome in situ qui pourrait évoluer en carcinome invasif dans plus de deux tiers des cas, si aucun traitement n'est appliqué. Cependant, il est important de noter que les cancers invasifs ne sont pas toujours précédés d'une lésion précancéreuse, et dans les cas de lésions précancéreuses, l'invasion tumorale peut survenir à tout moment [24].

Dans notre série de patients, un seul a signalé un antécédent de laryngite chronique.

8. Le reflux gastro-oesophagien :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est très fréquent dans la population générale, mais sa relation avec le cancer du larynx a été étudiée de près au cours des dernières années. Les études épidémiologiques et cliniques ont révélé des preuves croissantes de l'influence du RGO sur l'étiologie et le pronostic du cancer du larynx.

Dans une étude rétrospective menée par Beloe et al. (2014), une revue systématique de 17 études a montré que le RGO était associé à un risque accru de développement de cancer du larynx, indépendamment des facteurs de risque classiques tels que le tabagisme et l'exposition à l'alcool. Ce risque a été estimé à environ 16% plus élevé chez les patients avec RGO par rapport à ceux sans RGO [41].

Koufman a rapporté dans une étude que le RGO pourrait jouer un rôle dans la voie tumorale en provoquant une inflammation chronique de l'œsophage et de larynx, favorisant ainsi la transformation et la prolifération anormale des cellules. Selon cette étude, environ 75% des patients atteints de RGO présentaient des signes d'inflammation de l'œsophage et de la laryngé [42].

Une étude prospective menée par Lee et al a évalué l'impact du traitement du RGO sur le pronostic des patients atteints de cancer du larynx. Parmi les patients traités pour RGO, 40% ont bénéficié d'une amélioration significative de leur pronostic, en particulier en ce qui concerne la survie globale et le taux de récurrence tumorale [43].

Dans notre série d'étude, Le RGO a été retrouvé chez un seul patient.

9. Facteurs viraux :

La possible intervention dans la cancérogenèse laryngée de virus (virus herpès simplex ou papillomavirus humain) est assez souvent rapportée sans que l'on puisse déterminer de façon précise s'ils agissent par eux-mêmes ou simplement comme cofacteurs[44].

L'HPV a été retrouvé quatre fois plus souvent dans les cancers des voies aérodigestives supérieures que chez les sujets normaux. Ce virus s'emblerait inhiber le gène P53 qui a une action suppressive sur les tumeurs notamment des VADS [45].

Dans notre série, aucun patient n'a présenté une papillomatose laryngée et aucun n'a bénéficié d'une sérologie de HPV.

10. Facteurs génétiques :

Les recherches indiquent que les personnes ayant un historique familial de cancer, surtout du cancer de la tête et du cou, ont un risque accru de développer un cancer du larynx. De plus, certaines maladies génétiques récessives, telles que l'anémie sidéropénique, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Werner et le syndrome de Lynch, sont associées à une fragilité chromosomique et augmentent ainsi le risque de cancer. Les tests de sensibilité à la mutagénèse ont été évalués sur des cultures de lymphocytes exposées à de la bléomycine et ont montré une prédisposition aux cancers des VADS et, en particulier, au risque de cancers multiples [46].

De la même manière, certaines enzymes comme l'arylhydrocarbure hydroxylase aident à dégrader les hydrocarbures en composés cancérigènes capables d'interférer avec le patrimoine chromosomique et d'initier ainsi la cascade des événements de la cancérogénèse. Ces enzymes sont contrôlées génétiquement, ce qui explique en partie la susceptibilité individuelle aux effets cancérigènes du tabac [24]. En outre, certains génotypes de glutathione-S-transférase augmentent les effets cancérigènes du tabac [47], et certains génotypes d'alcool déshydrogénases ceux de l'éthanol [48].

II. ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

A. Etude clinique :

1. Délai de consultation :

Dans la série de El Achkar [26] , le un délai moyen de 53 jours avec des extrêmes de 1 à 1000 jours.

Bouallali [19] rapporte un délai moyen de 7,5 mois avant la consultation.

Barakate dans sa série [21] a relevé une moyenne de 14.4 mois avec des extrêmes de 12 et 48 mois.

Ce délai long est dû à plusieurs raisons : La banalisation de certains symptômes (la dysphonie, la dysphagie) malgré leur persistance, l'absence de douleur initiale, parfois le recours d'abord à la médecine traditionnelle, l'automédication et l'éloignement des services spécialisés.

Dans notre série, Le délai moyen de consultation est de 11.11 mois avec des extrêmes allant de deux mois à deux ans et demi.

2. Motif de consultation :

Le motif de la consultation peut inclure :

- Une dysphonie : C'est le maitre symptôme ; toute dysphonie persistante, d'aggravation progressive, chez un adulte surtout fumeur, nécessite un contrôle en laryngoscopie et cela même si le sujet évoque de nombreux épisodes itératifs de laryngites ou d'extinction de la voix complètement régressive.
- Une dysphagie : Soit réellement présente dans les tumeurs à grand volume, soit le plus souvent un simple gêne à la déglutition, chez un adulte fumeur ; ce qui nécessite un contrôle en laryngoscopie.
- La dyspnée : C'est une bradypnée inspiratoire avec tirage qui traduit en général une forme évoluée.

- Parfois, tout se résume à une otalgie réflexe déclenchée ou aggravée par la déglutition. Elle est liée aux connexions existantes entre le plexus pharyngien et le nerf glosso-pharyngien dont le territoire sensitif comprend aussi l'oreille (nerf de Jacobson). Toute otalgie avec otoscopie normale est suspecte sur un tel terrain [49].

Dans notre série, la dysphonie est le symptôme principal rapporté par 8 patients.

Lorsque ces trois éléments sont présents ensemble, une consultation ORL est nécessaire avec une laryngoscopie indirecte. Ces arguments sont :

1. Un mode de vie alcool-tabagique (fumeurs et/ou consommateur d'alcool) ;
2. La persistance d'une dysphonie ou d'une dysphagie ;
3. La présence d'adénopathies caractéristiques [49].

3. Examen clinique :

3.1.Examen du cou :

La région cervicale renferme peu de viscères. Elle contient des muscles, vaisseaux, nerfs et chaînes ganglionnaires. Cette région est accessible à l'inspection et la palpation.

❖ Position du malade :

Malade assis ; ce qui lui permet de mobiliser sa tête dans tous les sens.

Généralement l'examineur se place derrière le malade.

❖ Inspection :

Rapide mais indispensable

Elle précise l'état cutané : peau normale, inflammatoire, rétractile, fistule cutanée.

L'existence d'une masse cervicale, sa taille, sa topographie, voire son caractère pulsatile[50].

❖ Palpation :

C'est le temps essentiel. Elle se fait avec la pulpe des doigts. Elle permet d'explorer :

- Les aires ganglionnaires cervicales (consistance, mobilité, sensibilité).
- Le corps thyroïde.
- Les axes vasculaires du cou.

- La région sous-maxillaire et sous-mentale : la palpation se fait tête inclinée en avant et vers le côté à examiner, les doigts en crochet contre le bord inférieur de la mâchoire.
- Le sterno-cléido-mastoïdien : qui doit être relâché, tête inclinée sur le côté. C'est le lieu de drainage lymphatique de toute la région cervicofaciale [50].

Dans notre étude, l'examen clinique dans notre série était généralement pauvre. Il a été noté des adénopathies cervicales palpables chez 2 de nos patients, avec une taille comprise entre 2 et 3 cm.

L'examen cervical doit être complet et systématique à la recherche de localisations secondaires ou concomitantes, notamment au niveau thyroïdien.

Aucune localisation secondaire n'a été retrouvée dans notre série.

3.2.La laryngoscopie indirecte :

C'est un examen capital qui permet la vision du larynx à l'aide d'un miroir (vue réfléchi), d'où son nom.

Cet examen permet d'examiner le larynx et notamment les cordes vocales [51].

❖ Matériels :

- Miroir laryngé
- Source lumineuse (miroir de Clar).
- Coton, Gants.



FIGURE 17: SOURCE LUMINEUSE (MIROIR DE CLAR), MIROIR LARYNGE [52]

❖ Conduite de l'examen :

- Malade assis face au médecin.
- Ouvrir la bouche, tirer la langue, placer le miroir laryngé contre le palais.

- Le malade doit respirer librement par la bouche, en lui faisant dire «é» ou «i», pour apprécier mieux la filière et surtout la mobilité des cordes vocales.

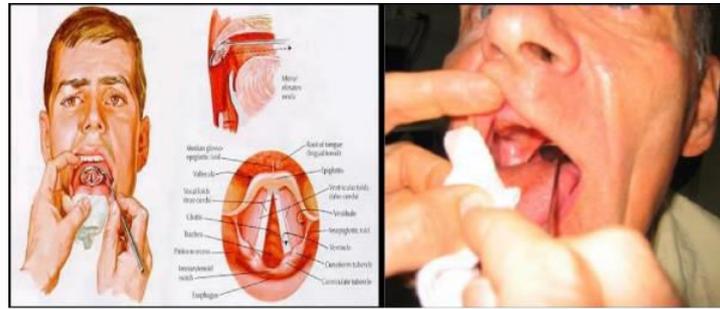


FIGURE 18: CONDUITE D'UNE LARYNGOSCOPIE INDIRECTE [52]

3.3. Examen bucco-dentaire et oro-pharyngé :

Il apprécie l'état bucco-dentaire et recherche une éventuelle extension tumorale de la base de la langue [27].

Dans notre étude, Une mauvaise hygiène bucco-dentaire a été remarquée chez 5 patients soit 55.5% des cas, sans extension tumorale à la base de la langue.

3.4. Le reste de l'examen ORL :

Il doit être complet et systématique à la recherche des localisations secondaires ou concomitantes [27].

3.5. Examen général :

Le reste de l'examen général doit être effectué à la recherche d'une métastase à distance[27].

L'examen général convient à encore rechercher : Altération de l'état général : Asthénie, anorexie, amaigrissement, déshydratation, dénutrition, une fièvre, état de conscience, pouls, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, coloration des conjonctives [27].

B. Etude paraclinique :

1. Bilan d'extension loco-régional :

1.1. Panendoscopie des VADS :

L'endoscopie sous anesthésie générale est indispensable au bilan des cancers du larynx comme toute autre localisation des VADS. Ses objectifs sont de préciser l'extension locale de la tumeur, de faire des biopsies et d'examiner l'ensemble de la muqueuse des VADS à la recherche d'une autre localisation synchrone [24].

L'examen est réalisé avec des endoscopes rigides permettant la mise en place d'une suspension et l'usage du microscope est particulièrement utile pour examiner les tumeurs glottiques de petite taille. Une autre méthode complémentaire ou alternative de la précédente est de réaliser l'endoscopie à l'aide d'optiques à 30 et à 70°[53]. Cette méthode assure un examen particulièrement soigneux de la muqueuse du larynx, des cordes vocales, des ventricules et de la région sous-glottique (figure 15) [24].

Idéalement et dans de bonnes conditions de sécurité, il est possible d'éviter l'intubation du patient pour libérer totalement l'endolarynx de toute entrave à l'examen [24].

En complément de cette endoscopie des VADS, une exploration des bronches et de l'œsophage par des fibroscopies permet le dépistage de lésion tumorale dont les facteurs de risque sont souvent ceux du cancer laryngé [24].

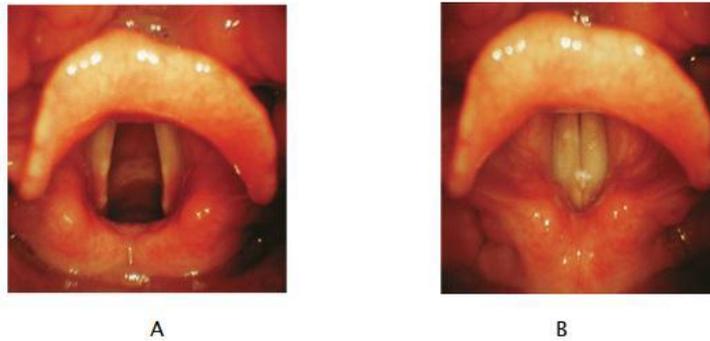


FIGURE 19: VUE ENDOSCOPIQUE DU LARYNX EN PHASE RESPIRATOIRE (A) ET PHONATOIRE (B) [54]

Résultats :

Cette exploration a permis de :

- Réaliser un bilan d'extension local de la tumeur.
- Faire des biopsies multiples dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'un carcinome épidermoïde chez tous les patients soit 100% des cas. Avec un aspect moyennement différencié chez 45%.
- L'extension à 2 et 3 étages était de 67 % ce qui concorde avec les autres études des pays en voie de développement où la fréquence d'atteinte multi-étagée était souvent signalée et peut être expliquée par le long délai entre le début des symptômes et le diagnostic (tableau 10).
- Explorer le reste des voies aérodigestives supérieures qui ont été libres, chez tous nos patients.

TABLEAU 10 : POURCENTAGE D'ATTEINTE MULTI-ETAGEE DU LARYNX EN FONCTION DES SERIES

Série	Pourcentage d'atteinte multi-étagée
El Achkar[26]	61.3%
Lam[15]	71.4%
Fassi Fihri[16]	87.5%
Bouallali[19]	85.7%
Notre série	67%

1.2. Imagerie :

Les examens clinique et endoscopique sont insuffisants à eux seuls pour préciser l'importance de l'extension locorégionale. L'imagerie apporte surtout des informations complémentaires à l'endoscopie sur l'extension en profondeur [24]

a. TDM cervicale :

Le scanner est de loin le plus utile pour compléter le bilan d'extension. Il est actuellement l'examen le plus couramment pratiqué pour évaluer l'extension initiale des cancers du larynx. Elle permet avec la LD de classer la tumeur laryngée et joue un rôle crucial dans la décision thérapeutique et la surveillance des patients traités [55].

Le scanner spiralé et la technique des multi barrettes permettent d'effectuer des coupes fines et des reconstructions dans différents plans de l'espace [56]. Les clichés sont pris, soit en respiration indifférente, soit au cours de manœuvres dynamiques comme la phonation ou le Valsalva qui permettent une meilleure analyse des ventricules, et d'une éventuelle extension pharyngée. L'examen en phonation permet également d'obtenir des renseignements sur la mobilité laryngée, en complément de l'examen clinique. Le scanner doit être effectué entre le nasopharynx et le médiastin supérieur sans, puis avec injection de produit de contraste. L'injection intraveineuse de produit de contraste permet d'obtenir une prise de contraste de la tumeur et de préciser son volume et son extension locale en profondeur, il étudie également l'extension ganglionnaire dans tous les territoires dont certains sont cliniquement moins accessibles à la palpation (ganglions rétropharyngés, sous la base du crâne ou dans le médiastin) [24].

Dans notre série, le scanner cervical a été réalisé chez tous nos patients, il a objectivé :

- Atteinte d'un seul étage chez 33% des cas.
- Atteinte de deux étages chez 56% des cas.
- Atteinte de trois étages chez 11% des patients.

TABLEAU 11: EXTENSION TUMORALE SUR TDM

Séries	Extension tumorale sur TDM		
	1 seul étage	2 étages	3 étages
Charai [57]	31%	50%	19%
Medrar [27]	3%	26.5%	70.5%
Sadek [2]	6%	51%	43%
Notre série	33%	56%	11%

b. IRM

La place de l'IRM dans le bilan d'extension des tumeurs du larynx et de l'hypopharynx est très réduite, contrairement à son utilisation large pour tous les autres cancers de la sphère ORL. En effet, elle présente des inconvénients par rapport au scanner hélicoïdal multibarrette : les temps de séquence longs entraînent souvent des artefacts de déglutition, la résolution

spatiale est plus faible et l'acquisition est ciblée sur une région et non sur l'ensemble des VADS [57]. Elle ne doit être réalisée qu'en seconde intention, dans des cas particuliers bien précis.

Son rôle dans l'imagerie du larynx a été montré pour préciser l'extension cartilagineuse d'une tumeur laryngée ou une extension tumorale profonde dans la corde vocale.

Il n'y a eu pas d'indications d'IRM cervicale chez aucun de nos patients.

c. Echographie cervicale :

Elle est supplantée par les techniques d'imagerie moderne, et peut être utile entre des mains entraînées, dans la recherche d'adénopathies cervicales infra-centimétriques non identifiées à la TDM.

Elle permet aussi de guider une cytoponction au niveau d'une adénopathie suspecte [18].

d. TEP-scan:

La TEP fusionnée aux tomodensitomies corporelles (TDM) joue un rôle croissant dans l'évaluation préthérapeutique des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et leur surveillance. Le F-fluorodéoxyglucose (FDG) est le marqueur le plus utilisé, offrant une sensibilité de détection tumorale comprise entre 85% et 95% et une spécificité de 80% à 90%.

Cette évaluation doit être systématique chez les patients ayant un risque métastatique élevé et en cas de doute sur les images thoraciques. Si nécessaire, la TDM doit être réalisée en priorité avant l'examen endoscopique, permettant de guider les prélèvements histopathologiques suspects.[58]

2. Bilan d'extension à distance :

C'est le complément indispensable de l'examen locorégional, il guide les indications thérapeutiques, son intérêt est double :

- Rechercher les localisations secondaires.
- Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, pour évaluer l'état général et rechercher les tares qui contre indiquent certaines méthodes thérapeutiques.

2.1. Imagerie :

a) Radiographie du thorax :

Dans les cancers liés au tabac et à l'alcool, toute la muqueuse aérodigestive peut être le siège de transformations malignes. L'atteinte synchrone ou métachrone des poumons doit donc être recherchée systématiquement.

La radiographie du thorax permet de détecter des métastases pulmonaires ou une autre localisation tumorale.

Elle garde une place importante dans le suivi des patients atteints de cancers laryngés. Au moindre doute, un scanner thoracique lui est associé.

Dans notre série la radiographie pulmonaire n'a été demandée chez aucun de nos patients

b) TDM thoracique :

Actuellement une troisième spirale thoracique est systématiquement réalisée dans le cadre du bilan d'extension tumorale pour rechercher des localisations synchrones (poumon, oesophage) mais également pour rechercher des localisations secondaires ou des ganglions médiastinaux . Dans notre série, cette TDM a été faite chez la totalité des patientes.

Une TDM a été prescrite chez tous nos patients, et a révélé :

- ✓ Un kyste hydatique pulmonaire chez un seul patient.
- ✓ Un patient a présenté des images radiologiques évocatrices d'une pneumopathie chronique en rapport avec l'intoxication tabagique, il a été traité médicalement.

L'imagerie thoracique chez le reste des patients, n'a pas montré d'anomalies ou de localisations secondaires.

c) Echographie abdominale :

L'échographie abdominale trouve son intérêt dans la recherche d'une localisation abdominale, elle est systématique devant de grosses lésions ou de volumineuses adénopathies.

- Une échographie abdominale a été prescrite chez tous nos patients, et elle a révélé une HBP chez un seul patient.

- Le reste des patients ont présenté une échographie abdominale normale, sans anomalies ou métastases.

d) Autres :

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

2.2. Recherche d'une tumeur synchrone

- Les bronchoscopies et les œsophagoscopies en fibroscopie souple ou au tube rigide peuvent être réalisés lors de la panendoscopie ORL en raison du risque de second cancer synchrone au niveau bronchique et œsophagien.
- La fibroscopie bronchique est réalisée de façon systématique en cas d'antécédent de tabagisme pour dépister une tumeur non visible sur le scanner thoracique.

Une fibroscopie œsogastrique peut compléter le bilan afin de rechercher une tumeur du bas œsophage voire de l'estomac.

3. Bilan préthérapeutique :

3.1. Bilan biologique :

Elle est explorée afin d'évaluer le retentissement du cancer sur l'état général et sur les différentes fonctions vitales, et permet de s'assurer de l'opérabilité des patients, de la possibilité d'une chimiothérapie et de la faisabilité de la radiothérapie dans les meilleures conditions pour la meilleure efficacité. Le bilan biologique comprend :

Numération formule sanguine et plaquettes

- Bilan rénal (urée – créatinine) et glycémie à jeun.
- Bilan hépatique (transaminases) avec bilan hydro électrolytique.
- Bilan d'hémostase
- Groupage +Rh.

Tous ces bilans sont demandés par l'anesthésiste en préopératoire dans le cadre du bilan d'opérabilité. Parmi ces examens, certains sont demandés avant de débiter la chimiothérapie mais également avant et lors chaque nouvelle cure, c'est le cas de la fonction rénale, du bilan hépatique et de la numération formule sanguine. Cette dernière garde son

intérêt également avant les séances de radiothérapie. En effet l'anémie est un facteur de mauvais pronostic reconnu par les oncologues surtout lorsqu'elle est présente avant le traitement. Sa présence augmenterait le taux de mortalité de 75% dans les cancers de la tête et du cou [59]. Elle agirait en causant une hypoxie tissulaire diminuant l'efficacité de la radiothérapie sur les cellules [60].

3.2- Bilan nutritionnel :

Evaluant l'état nutritionnel du patient avant de débiter tout traitement.

L'indice de Buzby basé sur la perte de poids et le taux d'albumine permet de quantifier cette dénutrition [61] .

3.3- Bilan préopératoire :

Un bilan biologique complet : bilan hépatique, ionogramme, urée, créatinine, crase, NFS ;

Un bilan cardiaque : ECG, échographie cardiaque ;

Un bilan fonctionnel respiratoire (EFR).

3.4- Bilan avant radiothérapie :

Bilan dentaire avec traitement d'éventuels foyers infectieux dentaires et confection de gouttières fluorées + orthopantomogramme.

3.5- Bilan avant chimiothérapie :

Bilan nutritionnel, fonction rénale, fonction cardiaque.

C. Etude histologique :

1. Aspect macroscopique :

Le cancer laryngé peut avoir macroscopiquement 3 aspects : un aspect bourgeonnant, ulcère-bourgeonnant ou infiltrant.

Dans notre étude, L'aspect ulcère-bourgeonnant était plus retrouvé que l'aspect bourgeonnant, représentant respectivement 56% et 33% des cas puis l'aspect infiltrant a 11%.

2. Aspect microscopique :

Le type histologique le plus communément retrouvé est le carcinome épidermoïde avec des fréquences comprises entre 95 et 98% des cas [62].

On distingue 3 degrés de différenciation : bien, moyennement et peu différencié.

La différenciation épidermoïde est caractérisée par la présence de kératine et/ou de grandes cellules en cadre réunies par des ponts d'union. L'infiltration tumorale se fait sous forme de travées épaisses ou grêles, et peut donner lieu à des envahissements vasculaires et péri-nerveux[57].

Il existe une corrélation entre le degré de différenciation de la tumeur et l'extension lymphatique, de ce fait les carcinomes indifférenciés sont plus agressifs par rapport aux carcinomes bien et moyennement différenciés [63].

Pour notre série, la biopsie a révélé un carcinome épidermoïde dans 100% des cas dont le grade moyennement différencié est prédominant (45%). Ce qui va avec la plupart des résultats rapportés dans la littérature (tableau 12).

Leroux -Robert [64] dans sa série de 620 cancers du larynx retrouvait 619 carcinomes épidermoïdes soit 99.5% et 1 carcinome cylindrique.

Pour Desaulty [65], 93% des patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes.

Pour Fihri [16] et Charai [57], ils ont retrouvé 100% de carcinomes épidermoïdes.

Cela montre une concordance entre le résultat de notre étude où on a noté 100 % de carcinomes épidermoïdes, et les données de la littérature.

Tableau 12 : Pourcentage des carcinomes épidermoïdes retrouvé dans notre série en comparaison avec ceux de la littérature

Séries	Pourcentage du carcinome épidermoïde
Leroux-Robert [106]	99.5%
Charai (45)	100%
Desaulty [107]	93%
Fihri [64]	100%
El Achkar [73]	99%
Notre serie	100%

Le carcinome verruqueux est une variante histologique du carcinome épidermoïde dont l'aspect macroscopique est celui d'un papillome à large implantation. Le diagnostic microscopique est difficile : les biopsies sont souvent trop superficielles, et ne permettent pas un examen de la partie profonde susceptible de présenter des signes de malignité amenant ainsi à un diagnostic faussement rassurant. Ces tumeurs ont tendance à s'étendre localement et à détruire les structures adjacentes. En revanche, les carcinomes laryngés verruqueux donnent peu de métastases [24].

Les adénocarcinomes du larynx représentent moins de 2 % de toutes les tumeurs malignes du larynx, l'adénocarcinome naît à partir des glandes muqueuses du larynx, il peut être pur, fait uniquement d'un contingent glandulaire ou mixte comportant une composante malpighienne, dans ces cas, il sera appelé adénocarcinome muco-épidermoïde [57].

Les carcinomes adénoïdes kystiques sont exceptionnels, le cylindrome, par sa structure microscopique caractéristique, est de diagnostic facile [63].

D'autres types histologiques sont rares tels : Les sarcomes, les lymphomes, les plasmocytomes, les tumeurs neuroendocrines ...etc [57].

Enfin, les tumeurs secondairement localisées au larynx sont également rares, les tumeurs primitives les plus fréquents sont : l'adénocarcinome rénal et le mélanome cutané, d'autres tumeurs comme les carcinomes du sein, du poumon, du tractus gastro-intestinal ou génito-urinaire peuvent donner des métastases laryngées [24].

3. Classification et stadification :

Une fois le diagnostic du cancer du larynx posé, l'étape importante qui suit est celle de sa classification. Cette dernière va permettre de poser au mieux les indications thérapeutiques, de comparer les résultats des différentes thérapeutiques et enfin d'évaluer le pronostic.

Les deux classifications les plus utilisées sont celles de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et de l'AJC (American Joint Committee for Cancer staging and end results reporting) [66].

A quelques détails près, elles sont identiques pour la tumeur primitive et sensiblement différentes pour les adénopathies.

3.1. Classification TNM :

La classification TNM a été révisée plusieurs fois, la dernière en 2017 et repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M [57] :

Elle se base sur l'évaluation de 03 paramètres :

T : Tumeur primitive.

N : Absence ou présence des métastases ganglionnaires.

M : Présence ou absence de métastases à distance.

Classification TNM (AUCC 2002)

❖ Classification T :

✓ Étage sus-glottique :

- ❖ T1 : tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
- ❖ T2 : tumeur envahissant plus d'une sous localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) sans fixité du larynx.
- ❖ T3 : tumeur limitée au larynx avec fixité glottique et/ou envahissement de la région rétrocricoïdienne, de la loge pré-épiglottique, de l'espace paraglottique et/ou érosion minime (périchondre interne) du cartilage thyroïde.

- ❖ T4a : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde et/ou envahissant des structures extralaryngées : trachée, tissus mous du cou, les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, l'œsophage.
- ❖ T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.

✓ **Étage glottique :**

- ❖ T1 : tumeur limitée à une sous-localisation de l'étage sus-glottique avec mobilité normale des cordes vocales.
- ❖ T2 : tumeur envahissant plus d'une sous localisation de l'étage sus-glottique ou glottique ou extraglottique (muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) sans fixité du larynx.
- ❖ T3 : tumeur limitée au larynx avec fixité glottique et/ou envahissement de la région rétrocricoïdienne, de la loge pré-épiglottique, de l'espace paraglottique et/ou érosion minime (périchondre interne) du cartilage thyroïde.
- ❖ T4a : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde et/ou envahissant des structures extra laryngées : trachée, tissus mous du cou les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, l'œsophage.
- ❖ T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.

✓ **Étage sous-glottique :**

- ❖ T1 : tumeur limitée à la sous-glotte.
- ❖ T2 : tumeur étendue au plan glottique avec mobilité normale ou diminuée.
- ❖ T3 : tumeur limitée au larynx avec fixation glottique.
- ❖ T4a : tumeur envahissant à travers le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou envahissant des structures extralaryngées : trachée, tissus mous du cou, les muscles sous-hyoïdiens, la glande thyroïde, l'œsophage.

- ❖ T4b : tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales ou atteignant la carotide interne.
- ❖ **Classification N :**
 - N1 : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire.
 - N2 : Métastases ganglionnaires telles que :
 - N2a : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire.
 - N2b : Métastases ganglionnaires multiples homolatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.
 - N2c : Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire.
 - N3 :
 - N3a : Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire
 - N3b : Métastase(s) ganglionnaire(s)
- ❖ **Classification M**
 - M0 : pas de signe de métastase à distance.
 - M1 : présence de métastases à distance.

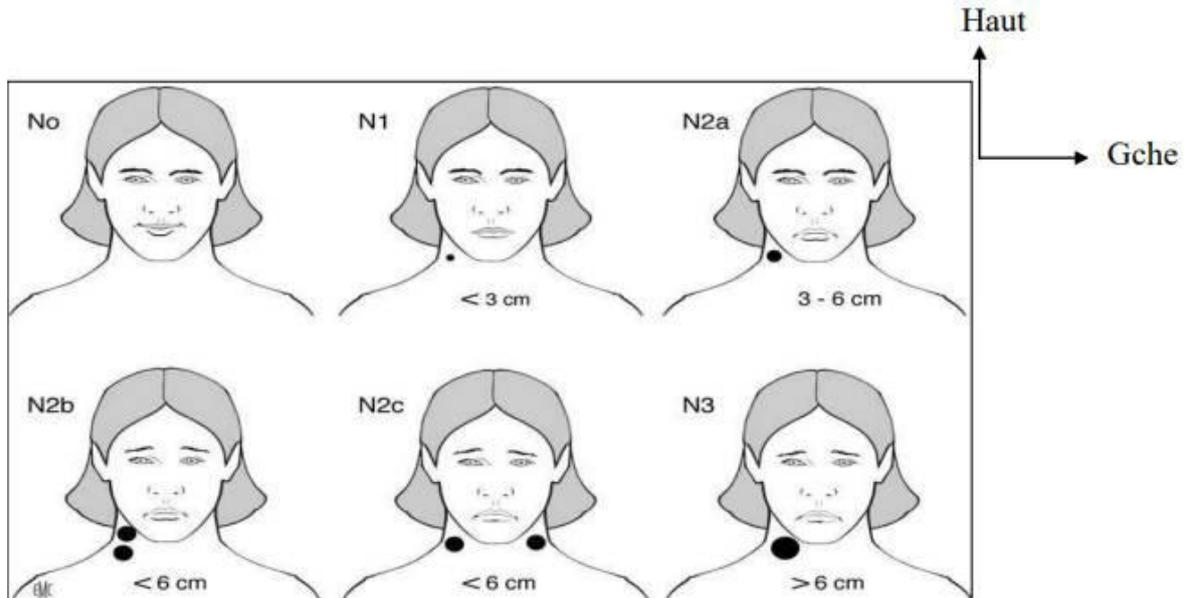


Figure 20 : classification des adénopathies cervicales métastatiques

Dans son étude, Kokoska [67] retrouve une majorité des patients classés T1T2.

Lam [15] sans distinction du sexe retrouve 87% des patients classés T3T4 .

Dans notre série, les résultats au début de traitement sont comme suit :

✓ **Stade T**

Tumeur	Proportion en %
T1	0
T2	0
T3	67
T4	33

✓ **Stade N**

Adénopathie	Proportion en %
N0	33
N1	45
N2	22
N3	0

✓ **Stade M**

Métastases	Proportion en %
M0	100
M1	0

3.2. Stadification :

La stadification des cancers publiée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) est plus pratique pour certains et permet des prises en charges thérapeutiques plus adaptées à chaque stade [1].

Tableau 13 : Classification AJCC [1] des cancers du larynx.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0N1	M0
Stade IV_A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stade IV_B	T4b	Tout N	M0
	Tout T	N3	M0
Stade IV_C	Tout T	Tout N	M1

III. TRAITEMENT :

➤ Buts :

Les paradigmes de traitement actuels dans la gestion du cancer du larynx se concentrent sur la guérison tout en préservant le larynx dans la mesure du possible. S'efforçant ainsi d'obtenir des résultats offrant une meilleure qualité de vie. Pour les patients avec des cancers T1 ou T2, la résection endoscopique et la laryngectomie partielle ouverte sont préconisées, tout en préservant le larynx.

Chez les patients à un stade avancé de la maladie T3 ou T4, le traitement par chimioradiothérapie est l'approche standard.

Cependant, la chirurgie est fortement recommandée chez des patients soigneusement sélectionnés notamment les patients présentant une contre-indication à la radiochimiothérapie. [68]

En résumé le but est de :

- ✓ Extirper la tumeur, et contrôler ses extensions si présentes.
- ✓ Conserver la fonction laryngée dans la mesure du possible.
- ✓ Diminuer le risque de complications ou de récurrences locorégionales et métastatiques.

➤ Moyens thérapeutiques :

A. La chimiothérapie :

1. Les drogues utilisées :

1.1. La chimiothérapie conventionnelle :

i. Sels de platine :

Ceux sont des agents alkylants éliminés par les reins et le foie et sont couramment utilisés [69].

Parmi eux, le cisplatine est largement employé à une dose de 100 mg/m² le premier jour, associé au 5-fluorouracile (1 000 mg/m²) du 1er au 5e jour. Ce cycle est répété tous les 3

semaines, sous surveillance de la fonction hématologique, rénale et auditive. Généralement, trois cycles sont administrés, pouvant aller jusqu'à six cycles [69].

Le carboplatine, un analogue du cisplatine, est principalement utilisé lorsque la fonction rénale est compromise [69].

ii. Taxanes (docétaxel) :

Les taxanes, un groupe d'agents anti-microtubules éliminés par le foie, ont été introduits plus récemment [69].

Un protocole prometteur associe cisplatine (75 mg/m² au premier jour), 5-fluorouracile (750 mg/m² du 1^{er} au 5^e jour) et docétaxel (75 mg/m² au premier jour). Cependant, des effets secondaires graves ont été observés avec ce traitement TPF, rendant sa prescription difficile pour tous les patients. Même si le traitement est prescrit, une lourde prophylaxie est nécessaire [70].

iii. Paclitaxel :

Il s'agit d'un agent anti-microtubule éliminé par le foie, présentant une toxicité hématologique avec des neutropénies fréquentes, une toxicité neurologique augmentant le risque de neuropathie périphérique et une toxicité allergique nécessitant une prémédication avant l'utilisation du produit [69].

iv. Anti-pyrimidine (5 Fluoro-uracile) :

Cet antimétabolite éliminé par le foie, avec une posologie de 750 à 1000 mg/m²/jour de J1 à J4 ou J5, est souvent associé au cisplatine (PF) et parfois au docétaxel (TPF). Sa toxicité inclut des effets digestifs, cutanés, cardiaques, vasculaires et hématologiques. L'administration conjointe d'acide folinique renforce son efficacité [69].

1.2. Les thérapies moléculaires ciblées :

Le cétuximab, un anticorps monoclonal ayant obtenu l'AMM, se distingue en bloquant la partie extracellulaire du récepteur à l'EGF. L'administration se fait par voie intraveineuse et hebdomadaire, avec une dose initiale de 400 mg/m² suivie de 250 mg/m² par semaine. En association avec la radiothérapie, la première injection doit être effectuée un week-end avant

la première séance. La toxicité principale concerne la peau, les ongles et présente un risque d'allergie [69].

2. Le protocole de la chimiothérapie :

2.1. La chimiothérapie d'induction :

Cette thérapie est destinée aux patients atteints de cancer non métastatique dans les situations suivantes :

- ✓ Tentative de préservation laryngée : pour limiter la perte de la voix en combattant le cancer.
- ✓ Cas avancés inopérables : avant un traitement local et régional par radiothérapie, visant à améliorer le contrôle du cancer local et à réduire le risque de récurrence métastatique.
- ✓ En pratique courante, elle est également proposée pour traiter des tumeurs évoluant rapidement [69].

Chimiothérapie d'induction par TPF :

Avant 2005, les régimes de chimiothérapie d'induction reposaient sur l'association de cisplatine et de 5FU. La polychimiothérapie TPF (docétaxel 75mg/m² à la 1^{ère} journée – cisplatine 75mg/m² à la 1^{ère} journée – 5FU 750mg/m² de la 1^{ère} à la 5^{ème} journée, tous les 21 jours) a été mise en place et s'est imposée comme le standard de soins, car elle a démontré une efficacité supérieure en termes de taux de réponse et de survie [69].

Deux essais randomisés de phase III ont adopté le régime TPF en induction, suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association avec le carboplatine (TAX 324), pour comparer les résultats avec le schéma PF (cisplatine et 5FU). Ces études ont confirmé la supériorité du TPF (docétaxel, cisplatine et 5FU) par rapport au PF, en termes de taux de réponse, survie globale et intervalle sans progression [71–72]. Dans l'essai TAX 323 [71], incluant des patients avec un OMS ≤ 1, souffrant de cancer non résecable des voies aéro-digestives supérieures, les patients ont été randomisés entre les groupes TPF et PF. La médiane de l'intervalle sans progression était de 11,0 mois pour le groupe TPF et de 8,2 mois pour le groupe PF (p = 0,007). La

médiane de survie globale était de 18,8 mois pour le TPF et de 14,5 mois pour le groupe PF. Dans l'essai TAX 324 [72], portant sur des patients avec $\text{OMS} \leq 1$, souffrant de cancer de la cavité buccale, larynx, oropharynx ou hypopharynx, non résecable ou de faible curabilité chirurgicale, ou candidats à une stratégie de "préservation d'organe", la survie globale médiane était de 71 mois pour le TPF et de 30 mois pour le PF ($p = 0,006$), avec une différence significative en faveur du groupe TPF. Le taux de contrôle local était plus élevé dans le groupe TPF que dans le groupe PF. Ces études [71] [72] indiquaient également une meilleure adhérence et une meilleure qualité de vie chez les patients du groupe TPF. Il convient de noter que ces essais n'étaient pas conçus pour évaluer spécifiquement la préservation laryngée [69].

Dans l'essai de Posner et al [73], un tiers des patients était candidats à une stratégie de préservation d'organe, avec une survie médiane non atteinte initialement dans le groupe TPF (docétaxel, cisplatine et 5FU) et de 42 mois dans le groupe PF (HR de 0,52; IC95% : 0,32–0,84; $p = 0,007$). Lors de la mise à jour [74], la durée de survie médiane atteignait 84 mois dans le groupe TPF et 42,3 mois dans le groupe PF (HR de 0,61; IC95% : 0,40–0,94; $p = 0,03$).

Le seul essai randomisé de phase III spécifiquement conçu pour évaluer la préservation laryngée, le Gortec 2000–01 [75], a rassemblé des patients atteints de cancer ORL et nécessitant une laryngectomie totale. Ces patients ont été aléatoirement affectés à recevoir trois cycles de chimiothérapie d'induction par TPF ou PF. Dans cette étude, les patients ayant une bonne réponse à la chimiothérapie ont bénéficié d'une radiothérapie, parfois associée à une chimiothérapie, tandis que les autres ont subi une laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie. Avec un suivi médian de 36 mois, les taux de préservation laryngée étaient de 70,3% dans le bras TPF et de 57,5% dans le bras PF, montrant une différence significative de 12,8% ($p = 0,03$). Les patients du groupe TPF ont été plus touchés par des effets secondaires tels qu'une alopecie de grade 2, une neutropénie de grade 4 et une neutropénie fébrile, tandis que les patients du groupe PF ont été plus concernés par des complications comme la mucite de grade 3 à 4, la thrombopénie de grade 4 et l'insuffisance rénale. Le taux de réponse globale était de 80% dans le groupe TPF contre 59,2% dans le groupe PF ($p = 0,002$), démontrant l'ef-

efficacité du schéma d'induction par TPF dans le cadre de la préservation laryngée, sans impact significatif sur la survie globale. Cette approche d'induction TPF a été définitivement validée dans le contexte de préservation laryngée par rapport au schéma de référence PF, soulignant l'importance de cette stratégie dans le traitement des cancers ORL.

Dans une récente mise à jour, le bras TPF a été confirmé comme supérieur au schéma PF en termes de taux de préservation laryngée, avec des taux à 5 ans de 74% contre 58,1% et à 10 ans de 70,3% contre 46,5% [76]. Ces résultats montrent également que le bras TPF offre un avantage en termes de préservation laryngée sans dysfonction pharyngo-œsophagienne, avec des taux à 5 et 10 ans respectivement de 67,2% contre 46,5% et 63,7% contre 37,2%. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les deux bras en ce qui concerne la survie globale et la survie sans rechute [77]. Ainsi, l'utilisation du schéma d'induction TPF dans le traitement des cancers des voies respiratoires supérieures se révèle être une approche prometteuse pour la préservation laryngée, tout en maintenant les niveaux de survie similaires aux autres schémas de traitement.

2.2. La radio-chimiothérapie concomitante :

La supériorité de cette approche par rapport à la radiothérapie conventionnelle a été établie dans plusieurs études [78]. Elle est recommandée dans certains contextes spécifiques :

- ✓ En post-opératoire pour les cas présentant un risque élevé de récurrence, notamment en cas de marges chirurgicales positives, de rupture capsulaire ganglionnaire ou d'autres facteurs de mauvais pronostic.
- ✓ Dans des situations où la chirurgie est difficile ou impossible, telles que des patients ayant un état général précaire, des cas de refus patient ou des tumeurs étendues (stade 4b).

Cependant, les modalités précises de cette thérapie, notamment les schémas de chimiothérapie utilisés, varient selon les centres et doivent encore être validés. Parmi les régimes couramment employés, on trouve :

- ✓ La cisplatine seule à une dose de 100 mg/m² le jour 1, 22 et 43.

- ✓ Le carboplatine associé à la 5FU.
- ✓ La cétuximab en cas de contre-indication à la chimiothérapie[69].

Dans l'ensemble, l'utilisation de cette approche innovante dans le traitement des cancers des voies respiratoires supérieures offre des perspectives intéressantes, mais la recherche continue de déterminer les meilleures pratiques et modalités de cette thérapie.

2.3. La chimiothérapie adjuvante

Elle consiste en un traitement médicamenteux administré suite à une intervention chirurgicale, n'est actuellement pas recommandée en raison des résultats supérieurs obtenus grâce à la radio-chimiothérapie concomitante exclusive ou postopératoire. Ces dernières offrent des avantages thérapeutiques comparativement à la chimiothérapie adjuvante seule [69].

2.4. La chimiothérapie palliative

Cela concerne les malades en rechute inopérables et/ou métastatiques. Les résultats de l'étude EXTREME, publiés en 2008 dans le New England Journal of Medicine, montrent un gain en survie et en taux de réponses tumorales dans le bras associant le cétuximab au standard sel de platine-5FU, en poursuivant le cétuximab seul jusqu'à progression après 6 cycles. Cette association constitue le nouveau traitement de référence en première ligne de rechute [69].

En deuxième ou troisième ligne, le cétuximab permet d'obtenir environ 13% de réponses objectives et, dans la moitié des cas, une stabilisation pendant 2 à 3 mois[69].

Le méthotrexate reste un traitement standard pour les formes résistantes ou présentant des contre-indications au platine [69].

Les taxanes, comme le docétaxel hebdomadaire ou le paclitaxel hebdomadaire, peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec un sel de platine. Par exemple, l'association paclitaxel 175 mg/m² à la 1^{ère} administration (J1) avec cisplatine 75 mg/m² à la même date a été considérée comme équivalente aux résultats et mieux tolérée que l'association cisplatine-5FU dans un essai randomisé [79].

3. Toxicités liées à la chimiothérapie :

Les effets secondaires liés à la chimiothérapie sont nombreux et varient selon le produit utilisé. Les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif, rénal, cutanéomuqueux et surtout hématologique [2]. Ces effets indésirables sont plus détaillés dans le tableau 14 :

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Tableau 14: Echelle de Toxicité de la chimiothérapie (CTCAE v3.0) [80]

Toxicité	1	2	3	4	5
GB (1000/mm3)	3.0 - N	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1.0	Décès
Plaquettes (1000/mm3)	75.0 - N	50.0 - 74.9	25 - 49.9	< 25.0	Décès
Hémoglobine (g/dl)	10.0 - N	8.0 - 9.9	6.5 - 7.9	< 6.5	Décès
Neutrophiles (1000/mm3)	1.5 - N	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5	Décès
Neutropénie fébrile	-	-	Présent	Vie menacée	Décès
Infection	Légère	Modérée	Sévère	Vie menacée	Décès
Nausées	Baisse de l'appétit mais alimentation normale	Diminution des prises orales sans perte de poids significative	Alimentation orale insuffisante. Alimentation par sonde ou hydratation IV nécessaire \geq 24h	Vie menacée	Décès
Vomissements	1 / 24h	2-5 / 24h	\geq 6/24h Hydratation IV \geq 24h nécessaire	Vie menacée	Décès
Diarrhées	Augmentation (<4) du nombre de selles par jour	Augmentation entre 4-6 selles/j Pas d'interférence avec la vie quotidienne	Augmentation entre 7-9 selles/J Hydratation IV \geq 24h	Vie menacée (Choc hémodynamique)	Décès
Stomatite/mucite	Erythème des muqueuses	Ulcérations non confluentes ou pseudo-membranes	Ulcérations confluentes ou pseudomembranes. Saignements minimes	Nécrose des tissus Saignement spontané Significatif Vie menacée	Décès
Rein, vessie, créatinine	< 1.5 x N	1.5-3 x N	3.1-6 x N	>6.0 x N	Décès
Neurologie Sensibilité	Paresthésies légères, perte des réflexes tendineux mais sans interférence sur les fonctions	Perte modérée ou légère de la sensibilité objective, paresthésies modérées. Pas de gêne pour les activités quotidiennes	Perte sévère de la sensibilité objective ou paresthésies gênant l'activité	Incapacité	Décès
Poids Gain/perte	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	\geq 20.0%	-	-

B. La radiothérapie :

Elle est indiquée chez tous les patients en réponse complète ou réponse partielle supérieure à 50% après la chimiothérapie d'induction. Le traitement repose sur une radiothérapie exclusive ou avec une chimiothérapie concomitante [69].

1. Techniques d'irradiation :

1.1. Tumeurs de l'étage sus-glottique et de la margelle

En raison de la forte tendance des lésions de cette zone à se propager aux ganglions cervicaux, une irradiation tumorale et ganglionnaire bilatérale est généralement prescrite. Le processus d'irradiation suit les étapes suivantes :

- Définition du volume tumoral (GTV : volume du tumeur grossier) et du volume cible comprenant des marges de sécurité (CTV : volume cible clinique).
- Utilisation de deux champs parallèles et opposés, progressivement réduits, pour concentrer la radiothérapie sur la zone tumorale.
- Traitement des patients en décubitus dorsal.

Les doses administrées varient selon le régime de traitement choisi :

- Fractionnement classique : 65 à 70 Gy en 2 Gy par séance, 5 jours par semaine.
- Hyperfractionnement : 70 à 80,4 Gy en deux séances de 1,15 à 1,2 Gy par jour, 5 jours par semaine.

Le volume cible ganglionnaire est traité à partir des mêmes portes d'entrée jusqu'à atteindre la dose tolérable pour le système nerveux central (45 Gy), puis par une combinaison de photons et d'électrons d'énergie appropriée. En cas d'atteinte de la margelle laryngée, l'irradiation s'étend également en haut aux vallécules et à la base de la langue (margelle antérieure) et/ou en bas à l'hypopharynx (margelle latérale) [24].

1.2. Tumeurs de l'étage glottique :

Dans le cas des tumeurs de cet étage, l'irradiation concerne uniquement le volume cible tumoral en raison de la faible tendance à se propager aux ganglions cervicaux. Une extension

vers l'étage sus- ou infra-glottique justifie une expansion de l'irradiation aux zones ganglionnaires. Le processus d'irradiation suit généralement ces étapes :

- Utilisation de deux champs parallèles opposés, généralement de taille 5 × 5 cm ou 6 × 6 cm, pour concentrer la radiothérapie sur le volume cible tumoral.
- Pour certaines localisations difficiles, comme la commissure antérieure, des techniques plus complexes à quatre champs (deux champs parallèles opposés + deux champs obliques antérieurs avec un filtre) ont été proposées [24].

1.3. Tumeurs de l'étage sous-glottique :

L'utilisation de l'irradiation isolée dans ces lésions est exceptionnelle, principalement en raison de l'infiltration sous-muqueuse à distance qui peut sous-estimer le volume tumoral. Dans ce contexte, l'extension du volume cible ganglionnaire vers le médiastin supérieur devient importante pour inclure les chaînes ganglionnaires récurrentielles [24].

2. Toxicités liées à la radiothérapie :

Les complications post-irradiation sont variées et peuvent être à court terme ou long terme. Par exemple, elles peuvent inclure des symptômes aigus tels que mal de rayon, radio-dermite, radiomucite et œdème laryngé, qui doit être surveillé, prévenu et traité précocement.

Les complications tardives les plus fréquentes comprennent l'asialie, l'agueusie, la radio-dermite et la radiomucite chroniques, la fibrose musculaire, des problèmes neurologiques (hypoacousie, atteinte oculaire) et l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Dans certains cas, les séquelles de la radiothérapie peuvent inclure des troubles endocriniens (hypothyroïdie biologique) ou des cancers secondaires, environ 10 à 15 ans après le traitement.

Le larynx radique chronique, caractérisé par un larynx fibreux, œdématié et parfois avec paralysie, est une complication spécifique de l'irradiation des tumeurs du larynx. Des cas de chondrite laryngée peuvent survenir, nécessitant une laryngectomie totale.

Ces effets indésirables sont évalués selon les critères du RTOG, avec deux échelles de classification : l'échelle RTOG des toxicités aiguës et subaiguës (tableau 15) et l'échelle RTOG/EORTC des toxicités tardives (tableau 16).

Tableau 15 : Toxicité aiguë, échelle du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), d'après Cox et al [81]

Grades	0	1	2	3	4
Peau	RAS	Erythème léger Dermo-épidermite sèche	Erythème intense Dermo-épidermite sèche	Dermo-épidermite exsudative	Nécrose Ulcération
Muqueuse	RAS	Enanthème Pas de traitement nécessaire	Fausses membranes non confluentes Alimentation orale possible	Fausses membranes confluentes Alimentation orale impossible	Nécrose Hémorragie Ulcération
Glandes salivaires	RAS	Salive épaisse Sécheresse débutante	Salive très épaissie Sécheresse modérée	Sécheresse intense	Nécrose
Pharynx	RAS	Dysphagie modérée Antalgiques mineurs	Dysphagie intense Alimentation liquide Antalgiques majeurs	Perte de poids >15% Alimentation par sonde ou parentérale	Obstruction Perforation Ulcération
Larynx	RAS	Dysphonie modérée Erythème	Dysphonie intense Œdème des aryténoïdes Fausses membranes	Aphonie Œdème des aryténoïdes intense ou fausses membranes confluentes	Dyspnée Hémorragie Trachéostomie

Tableau 16 : Toxicité tardive, échelle du RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group et European Organization for Research and Treatment of Cancer), d'après Cox et al. [81]

Grades	0	1	2	3	4
Peau	RAS	Atrophie légère Hyperpigmentation Perte des cheveux partielle	Atrophie en plaques Télangiectasies modérées Perte cheveux totale	Atrophie marquée Télangiectasies majeures	Ulcération
Muqueuse	RAS	Fibrose légère	Fibrose modérée Contracture < 10%	Fibrose sévère et perte des tissus sous cutanés Contracture > 10%	Nécrose
Glandes salivaires	RAS	Atrophie et sécheresse légères	Atrophie modérée Télangiectasies	Atrophie marquée et sécheresse complète	Ulcération
Larynx	RAS	Sécheresse légère Bonne réponse à la stimulation	Sécheresse modérée Faible réponse à la stimulation	Sécheresse complète Pas de réponse à la stimulation	Fibrose
Pharynx	RAS	Dysphonie, Œdème aryénoïdien léger	Dysphonie et/ou Œdème des aryénoïdes modéré Chondrite	Dysphonie et/ou Œdème des aryénoïdes intense Chondrite sévère	Nécrose

C. La préservation laryngée :

1. Histoire de la préservation laryngée :

Jusqu'au début des années 90, le traitement habituel pour les patients souffrant d'un cancer localement avancé du larynx était la laryngectomie totale [54]. Grâce à cette opération, il était possible d'atteindre un taux de contrôle local de la maladie satisfaisant. Ce traitement tumoral impliquait une mutilation significative, entraînant la perte de la phonation et la mise en place d'une trachéotomie définitive [77]. Il y a alors eu des stratégies alternatives, comme la laryngectomie partielle, l'ajout de chimiothérapie, des changements dans la radiothérapie (modification du fractionnement et de l'étalement), sans qu'aucun schéma optimal ne soit

choisi. Grâce à ces recherches, il a été possible d'obtenir une efficacité thérapeutique similaire à celle de la chirurgie tout en évitant la laryngectomie totale [77].

C'est dans cet esprit qu'est né le concept de préservation laryngée, dès le XIX^{ème} siècle puis au XX^{ème} siècle, avec l'essor des nouvelles techniques chirurgicales et anesthésiques. Il reposait initialement sur le concept d'une chirurgie conservatrice du larynx. C'est Solis-Cohen qui semble être le premier à avoir réussi et publié la réalisation d'une laryngectomie partielle par voie cervicale pour une tumeur des cordes vocales en 1867 [82]. Plus récemment, on peut citer les chirurgiens les plus célèbres à l'origine du développement de la chirurgie partielle comme : Huet [83] pour la hyothyro-épiglottectomie en 1938 ; Alonso [84] pour la laryngectomie horizontale en 1947 ; Leroux-Robert [85] pour la laryngectomie fronto-latérale en 1948 et la laryngectomie supra-glottique en 1955 ; André et Laccourreye [86] pour l'hémipharyngolaryngectomie en 1965 ; et Piquet [87] , en 1986 pour la laryngectomie subtotale reconstructive avec cricopexie. Elles ont été introduites plus tardivement aux Etats-Unis, Ceci explique en partie la différence de prise en charge de ces tumeurs entre les équipes européennes qui privilégient la chirurgie partielle lorsqu'elle est possible et les équipes américaines qui ont moins cette tendance à proposer une chirurgie partielle privilégiant ainsi la radiothérapie [88].

Une autre modalité de traitement s'est développée dans les années 80 qui est la microchirurgie transorale au laser (TLM) grâce à l'amélioration des techniques d'endoscopie et également du fait de la précision apportée par l'imagerie pour évaluer l'extension en profondeur, celle-ci est réalisée à l'aide d'un microscope couplé au laser CO2 [89]. Elle a été développée par Steiner et son collègue et elle a été appliquée tout d'abord aux tumeurs aéro-digestives [89]. De nombreux auteurs ont publié leurs résultats et ont permis le développement de cette chirurgie [90].

Le TLM est de plus en plus accepté pour les tumeurs T1 - T2a, mais des études récentes ont confirmé son rôle dans le cancer du larynx glottique T2a / T2b et T3 en association avec une dissection du cou sélective, avec ou sans radio-chimiothérapie adjuvante ; Canis et al a

rapporté son expérience sur 391 patients avec un cancer glottique pT2-3 traité par TLM, les résultats obtenus étaient comparables à ceux d'une laryngectomie ouverte partielle ou totale et supérieurs à ceux d'une radio-chimiothérapie [91].

Le développement de TLM a été une étape importante dans la progression de la chirurgie transorale, cependant, la vue à travers le microscope n'est pas assez large pour observation de l'ensemble du larynx et du pharynx. Un nouveau système de chirurgie transorale endoscopique est développé, appelé chirurgie vidéo-laryngoscopique transorale (TOVS). Le premier rapport de TOVS a été publié en 2010 ; l'utilisation du système de laparoscopie chirurgicale, laryngoscopie à distension et endoscopie rigide a été décrite et de bons résultats oncologiques et de préservation laryngée ont été rapportés par résection en bloc [89] .

Dans les années 2000 et depuis la commercialisation du robot Da Vinci, les indications à la chirurgie robotique ne font que s'accroître. En ORL, elle est même devenue la chirurgie de choix pour certaines régions anatomiques comme l'oropharynx et la région sus-glottique. En effet, des publications ont montré sa supériorité par rapport à la chirurgie ouverte du point de vue des résultats fonctionnels, tout en conservant une sécurité oncologique au moins comparable. En 2005, McLeod et Melder publient le premier cas sur l'homme (la résection d'un kyste valléculaire) [92] mais, c'est surtout à l'université de Pennsylvanie que l'on doit la validation de la faisabilité et de la sécurité de l'emploi chez l'homme de la chirurgie robotique transorale (CRTO) [93-95]. La plupart des interventions se font au niveau de la région sus-glottique et consistent en une laryngectomie partielle sus-glottique, principalement pour des tumeurs précoces (T1-2), mais elle convient également à des tumeurs plus avancées. Là aussi, l'évidement ganglionnaire peut être réalisé dans le même temps opératoire.

La technique chirurgicale a été décrite par Weinstein et coll. en 2007 puis [96] Park et coll. [97] ont comparé en 2013 la laryngectomie sus-glottique à l'aide du robot à la microchirurgie transorale au laser selon Alonso ; La faisabilité et les résultats obtenus sont excellents [98].

Dans les 40 dernières années, des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie sont apparus dans le but d'une préservation laryngée. Le principe initial développé avec l'utilisation des sels de platine dans la cancérologie ORL [99] consistait à proposer au patient bon répondeur (réduction d'au moins 50 % de la tumeur initiale) une radiothérapie afin d'éviter une amputation laryngée [4] ; La chimiothérapie néoadjuvante , surtout après les travaux de Al Sarraf [100] à la fin des années 1970, a donné beaucoup d'espoir et s'est progressivement généralisée dans le traitement des cancers de la tête et du cou, les résultats ont été spectaculaires avec l'association cisplatine-5FU qui amenait plus de 80% de réponses cliniques objectives dont plus de la moitié de réponses complètes et 20% de réponses histologiques complètes ; le protocole introduit par Al Sarraf consiste à délivrer le cisplatine en perfusion unique à J1 à la dose de 100 mg/m², suivi d'une perfusion continue de 5FU de J1 à J4 à la dose de 1000 mg/m² [101].

La place de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures a connu une croissance ces dernières années, ce développement est lié aux progrès thérapeutiques amorcés avec l'introduction des taxanes et des thérapies innovantes, même si la chirurgie et la radiothérapie restent les traitements de référence. Des travaux de recherche dans ce domaine ont cherché à obtenir le taux de réponses majeures de chimiothérapie d'induction le plus élevé possible en utilisant des protocoles intensifiés, notamment par adjonction de taxanes. Deux essais randomisés de phase III utilisant le TPF en induction suivi de radiothérapie seule (TAX 323) ou en association au carboplatine (TAX 324) ont confirmé la supériorité du TPF [71] comparé au schéma PF en termes de réponse, de survie globale et d'intervalle sans progression. Ces essais rapportaient également une meilleure observance et une meilleure qualité de vie chez les patients du groupe TPF ; cependant , ces deux derniers essais n'étaient pas conçus pour évaluer spécifiquement les taux de préservation laryngée [69].

Les premiers protocoles de préservation laryngée par chimio-radiothérapie concomitante pour les cancers localement avancés [102] apparaissent par la suite, et montrent leur efficacité qui est équivalente en termes de survie à la laryngectomie totale [88] .

De nouvelles cibles thérapeutiques et notamment la voie de l'EGF (epidermal growth factor) ont été mis en évidence par la connaissance des mécanismes cellulaires impliqués dans la genèse et le développement des tumeurs malignes. En ORL, cette stratégie contre le récepteur de l'EGF a été validée en association avec la radiothérapie (pour les tumeurs localement avancées inopérables) et la chimiothérapie (par platine et 5FU en cas de maladie récidivante inopérable et/ou métastatique). La molécule ayant eu l'AMM par la FDA (Food and Drug Administration) en 2006 est le cétuximab : c'est un anticorps monoclonal bloquant la partie extracellulaire du récepteur à l'EGF ; À ce jour, il existe peu d'études portant sur l'effet combiné du cétuximab et du TPF alors que plusieurs études ont rapporté que le cétuximab combiné avec le schéma cisplatine-5FU améliore le taux de réponse tumorale des cancers des VADS par rapport au schéma cisplatine-5FU seul [103-105]. Néanmoins, les résultats préliminaires d'un essai clinique de phase I mené par Haddad et al ont montré que 3 cycles de cétuximab associé à TPF ont contribué à un taux de rémission de 100% chez les patients atteints de cancer des VADS localement avancé, sans récurrence ni métastase au recul de 8 mois [106] ; pourtant, cette étude n'a inclus qu'un cas de larynx et trois cas de carcinome épidermoïde de l'hypopharynx, et a été limitée par une courte période de suivi [107] .

2. Evidence scientifique :

Pour la plupart des patients en bon état général atteints d'un cancer du larynx localement avancé et potentiellement résécable, des approches visant à préserver les fonctions organiques sont actuellement proposées en alternatif à la laryngectomie totale. Ces méthodes intégrant chimiothérapie et radiothérapie comprennent une radio-chimiothérapie concomitante, une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie isolée, ou un traitement séquentiel avec une chimiothérapie d'induction et une radio-chimiothérapie concomitante.

La radiothérapie seule peut également être considérée comme une option de préservation d'organe pour les patients ne tolérant pas la radio-chimiothérapie concomitante ou la chimiothérapie séquentielle. Cependant, cette approche est associée à un taux plus faible de préservation du larynx.

Le choix d'une alternative de préservation d'organe nécessite un patient en bon état général, capable de supporter les toxicités associées et de suivre un programme préétabli de rééducation et de réhabilitation, en particulier à la déglutition, après le traitement [108].

Ces approches de modalité combinée sont également utilisées pour fournir un traitement définitif aux patients qui sont inopérables en raison d'une maladie locorégionale étendue.

2.1. Préservation laryngée vs chirurgie

La faisabilité de la préservation laryngée non chirurgicale grâce à une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie seule a été établie dans l'essai du Veterans Affairs (VA). Dans cet essai, 332 patients atteints d'un cancer du larynx de stade III ou IV ont été randomisés entre deux groupes de traitement :

1. Trois cycles de chimiothérapie d'induction utilisant du cisplatine et 5'fluoro-uracile, suivis d'une radiothérapie seule.
2. Trois cycles de chimiothérapie d'induction, puis une chirurgie (généralement une laryngectomie totale), suivis d'une radiothérapie postopératoire [109].

Les patients sans réponse partielle ou présentant des signes de progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie d'induction ont été traités par chirurgie et radiothérapie postopératoire.

Après un suivi médian de 33 mois, le taux de survie à deux ans était similaire dans les deux groupes de traitement (68 %), et le larynx a été préservé avec succès chez 64 % des patients traités par chimiothérapie d'induction et radiothérapie seule [110]. Une publication ultérieure a signalé des taux de survie à trois ans de 53 % et 56 % pour la chimiothérapie plus radiothérapie (RT) et la chirurgie plus radiothérapie (RT) respectivement [111].

Dans l'essai de l'EORTC 24891, 194 patients atteints d'un carcinome épidermoïde de stade II à IV du sinus piriforme ou du pli ary-épiglottiques ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie d'induction utilisant du cisplatine et du 5'fluoro-uracile, suivie d'une radiothérapie seule ou d'une chirurgie (laryngectomie totale avec pharyngectomie partielle), ensuite suivie d'une radiothérapie postopératoire [112-113]. Les patients qui n'ont pas obtenu une réponse complète à la chimiothérapie d'induction ont subi une chirurgie de sauvetage et une radiothérapie postopératoire.

Après un suivi médian de 10,5 ans, il n'y a pas eu de différences significatives en termes de survie entre les deux groupes de traitement.

La survie sans progression à 10 ans était de 11 % dans le groupe chimiothérapie plus radiothérapie seule et de 9 % dans le groupe chirurgical. La survie globale à 10 ans était de 13 % et 14 %, respectivement. La survie globale avec un larynx fonctionnel à 5 et 10 ans était de 21,9 % et 8,7 %, respectivement, pour le groupe de préservation du larynx. Parmi les patients en vie à 5 et 10 ans, 59,5 % et 62,5 % ont conservé un larynx normal, respectivement.

Une fois le bénéfice de la chimiothérapie d'induction suivie de la radiothérapie a été démontré par les deux essais ci-dessus, divers essais ultérieurs ont évalué l'administration concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante), et la chimiothérapie d'induction suivie de la radio-chimiothérapie concomitante (radio-chimiothérapie séquentielle).

2.2. Radio-chimiothérapie concomitante

La radio-chimiothérapie concomitante consiste à administrer une chimiothérapie systémique en même temps que la radiothérapie afin d'améliorer les chances de contrôle de la maladie et de préservation du larynx.

Les données soutenant le rôle de la radio-chimiothérapie concomitante proviennent de la mise à jour de 2011 de l'essai du groupe de collaboration MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer). Il s'agit d'une analyse complète par site tumoral de la sphère ORL [114], évaluant l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie selon plu-

sieurs modalités (séquentielle, concomitante, adjuvante). Cette analyse est basée sur les données individuelles de 3 216 patients atteints de cancer du larynx. L'ajout d'une chimiothérapie au traitement locorégional est associé à un gain en survie globale (HR 0,87, IC 95 % 0,80–0,96) ; Ce gain est exclusivement limité à la radio–chimiothérapie concomitante, plutôt qu'à l'induction ou à l'administration adjuvante d'un traitement systémique.

Chez les patients atteints de cancer du larynx, le bénéfice en termes de survie de la radio–chimiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie seule était important (HR 0,80, IC 95 % 0,71–0,90). Cependant, dans l'analyse très peu d'études sur l'induction comprenaient le schéma cisplatine plus 5'fluorouracile, ont été incluses, et aucune n'incorporait le standard contemporain, docétaxel plus cisplatine et 5'fluoro–uracile (TPF). En plus, les données sur la chimiothérapie d'induction de l'essai (RTOG 91–11), un essai dont les résultats sont conséquents, n'ont pas été incluses dans l'analyse. La mise à jour de cet essai ayant suggéré une différence non significative favorisant le groupe chimiothérapie d'induction par rapport à la radio–chimiothérapie concomitante.

Sur la base de ces résultats, la radio–chimiothérapie concomitante est largement recommandée pour les patients en bon état général, présentant un cancer du larynx localement avancé (stade III et stade IV), bien sélectionnés.

2.3. Chimiothérapie d'induction

La chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie seule est une alternative pour le traitement de préservation laryngée. La chimiothérapie d'induction peut également être souhaitable chez les patients présentant un risque relativement élevé de métastases à distance, comme ceux qui ont une maladie ganglionnaire avancée. Bien que cette approche ne soit pas aussi efficace que la radio–chimiothérapie concomitante, en termes de survie sans laryngectomie de sauvetage. Le traitement d'induction peut diminuer l'incidence des métastases à distance par rapport à la radiothérapie seule et a eu un meilleur résultat, bien que non statistiquement significatif, en termes de survie par rapport à la radio–chimiothérapie concomitante dans l'étude RTOG 91–11 [110].

Ce dernier résultat est particulièrement intéressant car il y avait moins de récurrences locorégionales dans le bras concomitant sans une majoration des rechutes à distance, et l'étude n'a pas montré de différence dans les décès associés au traitement entre les bras [110]. Les patients traités par radiochimiothérapie concomitante étaient significativement plus susceptibles de mourir d'autres causes non liées au cancer par rapport au bras d'induction (69,8% contre 52,8 % à 10 ans), ce qui soulève la question de savoir si l'étude n'a pas pris en compte l'attribution des décès tardifs à la morbidité associée au traitement (par exemple, la pneumonie d'inhalation).

Dans les résultats précédents de la méta-analyse MACH-NC, il n'y avait pas de bénéfice de survie statistiquement significatif pour la chimiothérapie d'induction, lorsque tous les sous-sites de la tête et du cou étaient analysés, bien qu'il y ait eu un bénéfice significatif pour la chimiothérapie d'induction dans le sous-groupe d'essais utilisant l'induction avec le cisplatine plus le 5'fluorouracile (HR 0,88, 95% IC 0,79-0,97) [114]. En outre, l'essai TAX 323, a montré qu'une association de trois drogues de chimiothérapie, en ajoutant un taxane au régime cisplatine plus 5'fluoro-uracile, améliorait significativement la survie globale par rapport au régime cisplatine plus 5'fluoro-uracile seul, lorsque les deux étaient suivis d'une radiothérapie [71]. L'absence de bénéfice en termes de survie dans certaines analyses du cancer du larynx et de l'hypopharynx peut être due à la laryngectomie de sauvetage, et la survie sans progression et la survie globale sont des critères plus importants à considérer.

La réponse clinique (endoscopique et morphologique) de la tumeur au traitement d'induction permet de fournir des informations prédictives et pronostiques qui peuvent être utiles pour décider si la préservation laryngée est possible, si une résection chirurgicale est indiquée ou si une radiochimiothérapie plus intensive peut être administrée.

2.4. Radio-chimiothérapie séquentielle

Le traitement séquentiel utilise une chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie concomitante. En théorie, le traitement séquentiel combine la réduction des métastases à distance, l'amélioration de la fonction et l'amélioration du contrôle ganglion-

naire, que permet la chimiothérapie d'induction, avec des améliorations plus importantes du contrôle locorégional obtenues par la radio-chimiothérapie concomitante.

Les données les plus complètes sur la radio-chimiothérapie séquentielle dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou proviennent de l'essai TAX 324, qui a démontré une meilleure efficacité de l'induction avec le protocole TPF (Docetaxel, cisplatine et 5'FU) plutôt qu'avec le cisplatine plus 5'fluorouracile seul, les deux schémas étant suivis d'une radio-chimiothérapie concomitante utilisant le carboplatine de façon hebdomadaire [72]. L'essai a été mené sur un large éventail de patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Bien que cette étude ait impliqué un bénéfice à l'ajout d'une chimiothérapie d'induction à la radio-chimiothérapie concomitante, presque tous les essais randomisés à ce jour n'ont pas été en mesure de démontrer que l'ajout d'une chimiothérapie d'induction à la radio-chimiothérapie concomitante apporte à elle seule un bénéfice en termes de survie.

Cependant, certains arguments en faveur de l'induction de la TPF chez les patients présentant une maladie locorégionale avancée proviennent d'un essai de phase III réalisé en Italie, dans lequel les patients ont été randomisés de manière aléatoire entre une TPF suivie d'une radio-chimiothérapie et une radiochimiothérapie seule [115]. Les régimes de radio-chimiothérapie concomitante impliquaient une randomisation secondaire entre le cetuximab hebdomadaire et un régime atypique de cisplatine/5'fluoro-uracile aux semaines 1 et 6. L'essai a révélé une amélioration du contrôle locorégional, de la survie sans progression et de la survie globale (HR 0,74, IC 95 % 0,56-0,97) chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne les métastases à distance dans les deux bras. A noter que moins de 25 % des patients dans cet essai avaient un cancer primitif du larynx ou de l'hypopharynx, et l'analyse du sous-groupe de ces patients était rétrospective et planifiée à l'avance.

Le traitement séquentiel a été étudié spécifiquement chez les patients atteints de cancers du larynx et de l'hypopharynx dans l'essai de phase II TREMLIN. Dans cette étude, 153 patients inclus ont été traités par chimiothérapie d'induction (trois cycles de TPF). Dans l'en-

semble, 126 patients (82 %) ont répondu au traitement, et 116 d'entre eux ont été répartis au hasard entre une radiothérapie plus cisplatine et une radiothérapie plus cetuximab. Le contrôle local était supérieur dans le bras cisplatine, mais la préservation du larynx, la fonction laryngée et la survie globale étaient similaires dans les deux groupes de traitement ; 95 contre 93 %, 87 contre 82 % et 92 contre 89 %, pour les bras cisplatine et cetuximab, respectivement. Les résultats de cet essai et d'autres essais suggèrent que le risque de toxicité sévère est considérablement accru par l'administration d'une dose élevée de cisplatine en bolus avec la radiothérapie après un traitement d'induction à base de cisplatine et devra être évitée.

Les patients qui pourraient bénéficier le plus d'un traitement séquentiel sont ceux qui ont de grosses tumeurs (T3 volumineux et certains T4) et une maladie ganglionnaire avancée, et qui présentent un risque élevé de métastases à distance. Cependant, les essais randomisés n'ont pas encore confirmé un bénéfice en termes de survie pour ces indications. Lorsqu'une approche thérapeutique séquentielle est choisie, le protocole généralement utilisé est le TPF, suivie d'un traitement concomitant par carboplatine, tel qu'utilisé dans l'essai TAX 324 [72].

2.5. Le rôle du cétuximab dans la préservation laryngée :

Presque simultanément à la publication de TAX 323, l'anticorps humanisé Cetuximab a émergé comme traitement pour le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures [116].

Pour évaluer l'efficacité du cetuximab dans le cadre de la préservation laryngée, le groupe DeLOS a mené un essai de phase II randomisé comparant la chimiothérapie d'induction à TPF suivi d'une radiothérapie sans et avec une dose standard de cetuximab chez 173 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde laryngé de stade III / IV résécable, une évaluation de la réponse est faite après la première cure de chimiothérapie d'induction, les bons répondeurs devraient recevoir deux autres cycles de TPF suivis d'une radiothérapie alors qu'une laryngectomie totale de sauvetage précoce a été recommandée aux mauvais répondeurs.

En raison de 4 décès liés à la thérapie, le 5-FU a été omis de la chimiothérapie. 2 ans après la fin du traitement, la survie sans laryngectomie était similaire dans les 2 bras (47.1% contre 46.6% dans le bras sans et avec cétuximab).

Cet essai a conclu que la CI plus le cétuximab était faisable mais n'a montré aucune supériorité sur la chimiothérapie d'induction avec radiothérapie seule en ce qui concerne la survie sans laryngectomie et la survie globale [116].

Les mêmes résultats sont approuvés par l'essai TREMLIN [117] qui a porté sur 153 patients atteints d'un cancer du larynx ou d'hypopharynx opérables, ces patients ont reçu trois cycles de chimiothérapie d'induction avec TPF. Les bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction ont été randomisés pour RCC avec une chimiothérapie à base de cisplatine ou RCC avec du Cétuximab hebdomadaire. Le critère d'évaluation principal était la préservation du larynx à 3 mois ; aucune différence significative entre les 2 bras (95% et 93%, respectivement). Le même résultat a été rapporté quant à la survie globale à 18 mois (92% et 89%, respectivement).

La combinaison du cétuximab avec la radiothérapie s'est avérée avoir des taux plus élevés de toxicité cutanée et le même taux des mucites sévères par rapport à la radio-chimiothérapie à base de cisplatine. De plus, plus de rechutes locales ont été rapportées chez les patients dans le bras cetuximab ce qui justifie qu'un protocole inhibant le récepteur du facteur de croissance épidermique associée à la radiothérapie est moins efficace que le protocole cisplatine et radiothérapie pour obtenir un contrôle du cancer du larynx [118].

Toutefois, dans une étude menée par Bonner et al [119], le cétuximab a fait la preuve de son efficacité en association avec la radiothérapie, cette étude randomisée et multicentrique, a porté sur 424 patients atteints de carcinome laryngé localement avancé. Le cetuximab donné en association avec la radiothérapie a permis d'allonger significativement la survie globale par rapport à une radiothérapie exclusive, avec des durées de survie médiane respectivement de 49 et 29,3 mois et peut donc être considéré comme l'alternative de choix en cas de contre-indications aux sels de platine.

Cependant, les données de toxicité de cette étude sont probablement sous estimées par rapport à la pratique quotidienne, et plusieurs centres ont rapporté leurs observations et inquiétudes dans les mois après la publication de Bonner et al. Des recommandations de prévention et traitement à base de cyclines, zinc et corticoïdes ont vu le jour afin de lutter contre le risque d'épithélite de grade 3-4 induit par cette association, même si la survenue d'un rash semble être un facteur prédictif de réponse au traitement [6].

Dans une autre étude [107] portant sur 13 patients, deux cycles de chimiothérapie à TPF + cétuximab ont été administrés comme traitement d'induction. Par la suite, un cycle de plus de chimiothérapie d'induction et une radiothérapie ont été administrés chez les patients qui ont présenté une réponse complète ou partielle, et enfin un suivi de 5 ans a été effectué pour ces patients.

Alternativement, pour les patients mauvais répondeurs après deux cycles de traitement d'induction, une chirurgie de sauvetage a été recommandée. 3 mois après la fin du traitement, le taux de préservation laryngée était de 92,3% ; à 12 mois, la préservation de la fonction laryngée était de 92,3% et la survie globale maintenait un taux à 100%. Après un suivi médian de 51 mois, la préservation de la fonction laryngée était de 54,5% et la survie globale était de 63,6%. En raison du nombre restreint de sujets d'étude, on ne peut pas faire des conclusions sur cette stratégie thérapeutique [107].

2.6. Comparaison entre les différentes approches de préservation laryngée

Les informations les plus complètes concernant la comparaison directe de la radiochimiothérapie concomitante avec la chimiothérapie d'induction suivie de la radiothérapie et la radiothérapie seule, pour la préservation d'organe, proviennent de l'essai intergroupe RTOG 91-11 [114] . Dans cet essai, 547 patients (520 évaluable) ont été répartis aléatoirement dans trois groupes :

- Chimiothérapie d'induction : le traitement consistait en une administration de cisplatine (100 mg/m² le premier jour) et de 5'-fluoro-uracile (1000 mg/m²/jour en perfu-

sion intraveineuse continue pendant cinq jours), pendant trois cycles, suivis d'une radiothérapie isolée.

- Chimiothérapie concomitante : ce groupe combinait la radiothérapie avec du cisplatine administré concomitamment (100 mg/m² aux jours 1, 22 et 43).
- Radiothérapie seule.

La radiothérapie, dans les trois groupes, a été administrée en utilisant des techniques conventionnelles à une dose totale de 70 Gy en 35 fractions. La radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) n'a pas été utilisée dans cet essai.

Le critère d'évaluation principal de l'essai était la survie globale, bien que, comme nous l'avons vu plus haut, ces approches puissent préserver l'organe mais pas sa fonction. Bien que la chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie et d'une radio-chimiothérapie concomitante ait amélioré de manière significative la survie à long terme par rapport à la radiothérapie seule, les modèles de contrôle de la maladie diffèrent.

Les résultats clés avec un suivi de près de 11 ans comprenaient les éléments suivants [110] :

- ✓ La survie globale s'est significativement améliorée avec les deux approches de modalité combinée par rapport à la radiothérapie seule. Comparativement à la radiothérapie seule, la survie globale à cinq ans a augmenté pour les deux méthodes combinées. La radiochimiothérapie concomitante a offert une survie globale de 47% contre 34% (HR 0,78, 95% CI 0,61–0,98), tandis que la chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie a atteint 44% contre 34% (HR 0,75, 95% CI 0,59–0,95).
- ✓ Les résultats concernant le contrôle de la maladie locorégionale ont révélé une amélioration significative avec l'utilisation de la radiochimiothérapie concomitante par rapport à la chimiothérapie d'induction ou à la radiothérapie seule. Aux alentours de cinq ans, le taux de contrôle locorégional était de 68% pour la radiochimiothérapie concomitante en comparaison de 55% pour la chimiothérapie d'induction (HR 0,66, IC 95% 0,48–0,92). De plus, cette approche concomitante a également montré des résultats

plus favorables par rapport à la radiothérapie seule, avec un taux de 68% contre 51% (HR 0,59, IC 95% 0,43–0,82).

- ✓ Le contrôle à distance était amélioré à la fois pour la radio–chimiothérapie concomitante et la chimiothérapie d'induction plus la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule (induction par rapport à la radiothérapie seule, contrôle à cinq ans 85 contre 78%, HR 0,63, IC 95% 0,39–1,01 ; concomitante par rapport à la radiothérapie seule, 86 contre 78%, HR 0,69, IC 95% 0,43–1,11).
- ✓ La survie globale n'était pas statistiquement significative entre les trois approches, bien qu'il y ait une grande tendance à ce que la radio–chimiothérapie concomitante ait une survie plus faible que la chimiothérapie d'induction avec un suivi plus long (taux de survie globale à cinq ans 55, 58 et 54%, respectivement, et taux de survie à 10 ans 28, 39 et 32%, respectivement, pour la radio–chimiothérapie concomitante, l'induction et la radiothérapie seule ; HR pour la radio–chimiothérapie concomitante contre la radiothérapie seule 1.08, IC 95% 0,85–1,39 ; HR pour l'induction par rapport à la radiothérapie seule 0,87, IC 95 % 0,68–1,12 ; HR pour le traitement concomitant par rapport à l'induction 1,25, IC 95 % 0,98–1,61). Cette tendance à une diminution de la survie avec la radio–chimiothérapie concomitante, suggère que les causes de décès non liées au cancer sont augmentées dans ce bras.

A l'exception de l'essai italien mentionné ci-dessus [115], tous les autres essais randomisés réalisés à ce jour sur le traitement séquentiel comparé à la radio–chimiothérapie concomitante n'ont pas démontré que l'ajout d'une chimiothérapie d'induction à la radio–chimiothérapie concomitante seule apporte un bénéfice en termes de survie, bien que les autres essais aient connu d'importants problèmes d'inclusion [120].

2.7. Nouvelles données cliniques :

À ce jour, seules deux stratégies de préservation laryngée chez des patients avec des cancers laryngés et hypopharyngés localement avancés non traités auparavant ont été validées : l'induction par TPF suivi de RT seul (GORTEC 2000–01) et RT avec du cisplatine concomitant

(RTOG 91-11). L'essai RTOG 91-11 [121] n'a pas inclus dans l'étude un bras d'induction par TPF lors du lancement de cet essai puisqu'il a été conçu avant que le régime d'induction par TPF ne se révèle supérieur à PF dans l'essai GORTEC 2000-01 [115]. En conséquence, il y a un besoin de comparer le bras concomitant de RTOG et le bras TPF de l'essai GORTEC. L'essai de phase III français en cours (GORTEC 2014-03-SALTORL) compare l'induction par TPF suivie de RT chez les bons répondeurs avec la radio-chimiothérapie concomitante à base de cisplatine avec comme critère d'évaluation primaire la survie sans dysfonctionnement laryngo-oesophagien [122].

Les patients avec un cancer laryngé ou de stade T2-3, N0-2 nécessitant une laryngectomie totale sont éligibles pour un protocole de préservation laryngée alors que les patients présentant une mauvaise fonction laryngo-oesophagienne au début de traitement (en particulier ceux nécessitant une trachéotomie avant le traitement) doivent être traités par LT initiale. La décision d'inscrire un patient dans un protocole de préservation laryngée doit être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [122].

Il existe une grande variabilité entre les centres dans le monde concernant l'applicabilité des résultats des essais cliniques sur les approches de préservation du larynx. En général, les patients éligibles à une stratégie de préservation du larynx sont des patients porteurs de cancers avancés du larynx et de l'hypopharynx non éligibles pour une chirurgie partielle. Fait important, les tumeurs T4 volumineuses s'étendant jusqu'à la zone post-cricoïde ne sont pas éligibles à la préservation du larynx. De plus, les patients qui ne sont pas candidats à recevoir du cisplatine doivent ne pas être généralement considérés pour une préservation laryngée compte tenu des faibles taux de réussite avec la radiothérapie exclusive [122].

Le traitement avec la radiothérapie + cétuximab n'est pas une approche validée pour préservation du larynx et peut entraîner des résultats inférieurs par rapport à RT associée à la cisplatine [122].

Pour transformer les résultats de ces essais en pratique clinique, il est important de suivre strictement les protocoles d'étude en respectant le bilan initial et les critères d'éligibilité, les

protocoles de chimiothérapie, la prophylaxie / gestion des toxicités induites par le traitement, la réponse à l'évaluation du traitement, ainsi qu'un calendrier et des outils pour le suivi post-thérapeutique. De telles approches nécessitent des équipes multidisciplinaires expérimentées [122].

3. Sélection des patients [123] :

Les approches de radio-chimiothérapie préservant les fonctions organiques ne sont pas appropriées pour tous les patients atteints d'un cancer locorégional avancé du larynx. En voici quelques exemples :

✓ ***Les adultes plus âgés et les patients dont l'état général est médiocre :***

Ces patients peuvent ne pas être des candidats appropriés pour les approches de radio-chimiothérapie en raison de la morbidité associée à ce traitement et/ou de l'incapacité à se réadapter après ces toxicités potentiellement graves. La radiothérapie seule ou la laryngectomie totale suivie d'une radiothérapie postopératoire peuvent être préférables dans ce contexte. La laryngectomie offre généralement un contrôle rapide des symptômes et une récupération rapide de la déglutition.

✓ ***Destruction des cordes vocales :***

Les patients présentant une destruction des deux cordes vocales peuvent ne pas récupérer la fonction de protection des voies aériennes avec les approches de préservation du larynx et peuvent mieux être traités avec une laryngectomie totale plutôt qu'une radio-chimiothérapie.

✓ ***Invasion du cartilage atteignant la corticale externe :***

Les tumeurs présentant une pénétration ou une destruction de la corticale externe du cartilage doivent généralement subir une laryngectomie totale avec une radiothérapie ou radio-chimiothérapie postopératoire. En outre, la destruction du cartilage limite la probabilité d'une récupération fonctionnelle adéquate avec les approches préservant le larynx et augmente la probabilité de nécrose radio-induite. En revanche, les tumeurs présentant une inva-

sion limitée du cartilage du cortex interne sont classées T3, et il est approprié de les évaluer pour un traitement non chirurgical.

4. Notre série :

Dans notre série, la survie globale moyenne est de 21 mois, et les taux de survie globale et la survie sans rechute estimés à 2ans et 3ans sont respectivement de 77.8%, 55.5%. En comparant nos résultats à ceux rapportés par la littérature, on constate que :

L'essai des Vétérans [109] a mené un essai randomisé portant sur 332 patients comparant la laryngectomie totale initiale à la CI à PF suivie d'une RT chez les bons répondeurs, le taux de survie à 2 ans était de 68% et à 3 ans de 53% dans le bras CI suivie de RT ces résultats sont similaires à ceux rapportés par notre étude.

Le groupe EORTEC [112] a mené un essai similaire chez 194 patients non traités auparavant pour comparer la chimiothérapie d'induction à PF suivie d'une RT chez les bons répondeurs à la laryngectomie totale en première intention. Le taux de survie à 3 ans étaient de 53 % dans les bras CI + RT, alors que le taux de survie à 5 ans étaient 38%.

L'essai réalisé par GETTEC [124] chez 68 patients a comparé la laryngectomie totale suivie de RT contre une chimiothérapie d'induction suivie de RT chez les bons répondeurs, le taux de survie à 2 ans dans le bras chimiothérapie suivi de radiothérapie est de 69 %, ce qui est proche à la survie globale à 2 ans dans notre étude.

La GORTEC [117] a mené une étude de phase II randomisée sur 153 patients pour comparer une chimiothérapie d'induction à TPF suivie d'une RCC à cisplatine à une chimiothérapie d'induction à TPF suivie de RCC à cétuximab. La survie globale à 36 mois était de 75% dans le bras cisplatine et le bras cétuximab respectivement ; Ce taux de survie globale est meilleur que celui retrouvé dans notre étude à 2 ans.

L'essai allemand DeLOS-II de phase II randomisé [125] a comparé l'induction TP suivie de RT avec TP + cétuximab suivie de RT + cétuximab chez 180 patients après avoir omis 5-FU de la chimiothérapie en raison des décès associés au traitement ; La survie globale à 2 ans a

été de 68 % dans le bras sans cétuximab, et 69 % dans le bras cétuximab ce qui comparable avec nos résultats.

D. Indications et recommandations thérapeutiques :

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : [126]

Dans le référentiel américain, les stades localement avancés (III et IV) sont répartis entre deux groupes en fonction du statut T de la maladie (le statut N n'est pas pris en considération). Les cancers glottiques et sus-glottiques d'une part et d'autre part les cancers avec atteinte de la sous-glotte.

Pour le premier groupe, en cas de maladie classée cliniquement T3 (N0, N1, N2 ou N3), une stratégie de préservation laryngée incluant une radiochimiothérapie concomitante (avec ou sans une chimiothérapie d'induction) est à considérer au même degré que la laryngectomie totale.

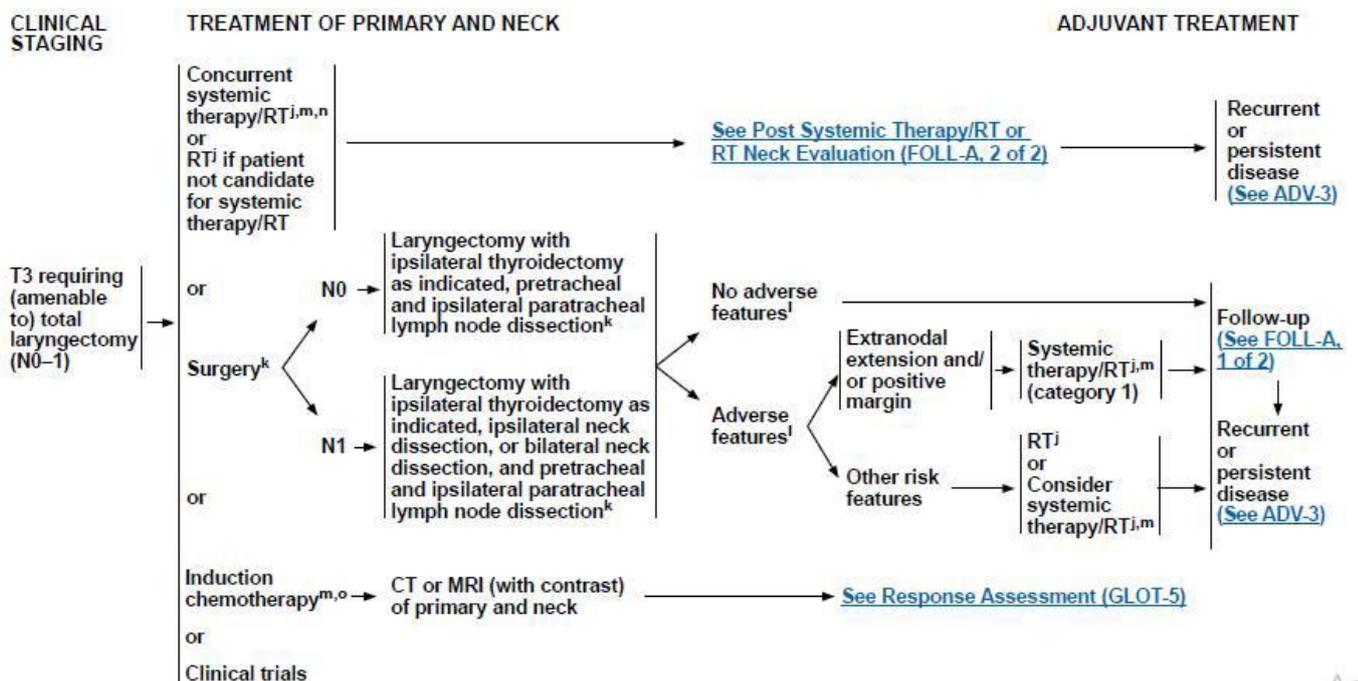


FIGURE 21: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T3 N0-1 [126]

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

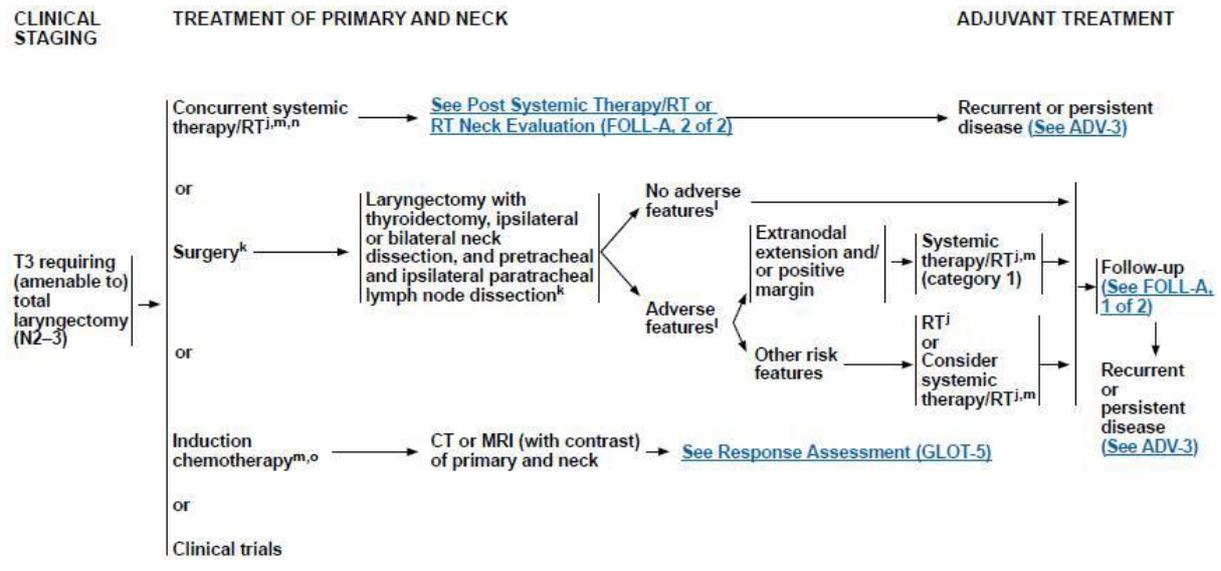


FIGURE 22: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T3 N2-3.[126]

Pour les tumeurs classées cliniquement T4a (N0, N1, N2 ou N3) ou les tumeurs avec une atteinte sous-glottique, le traitement de référence est la laryngectomie totale, sauf en cas de refus du patient.

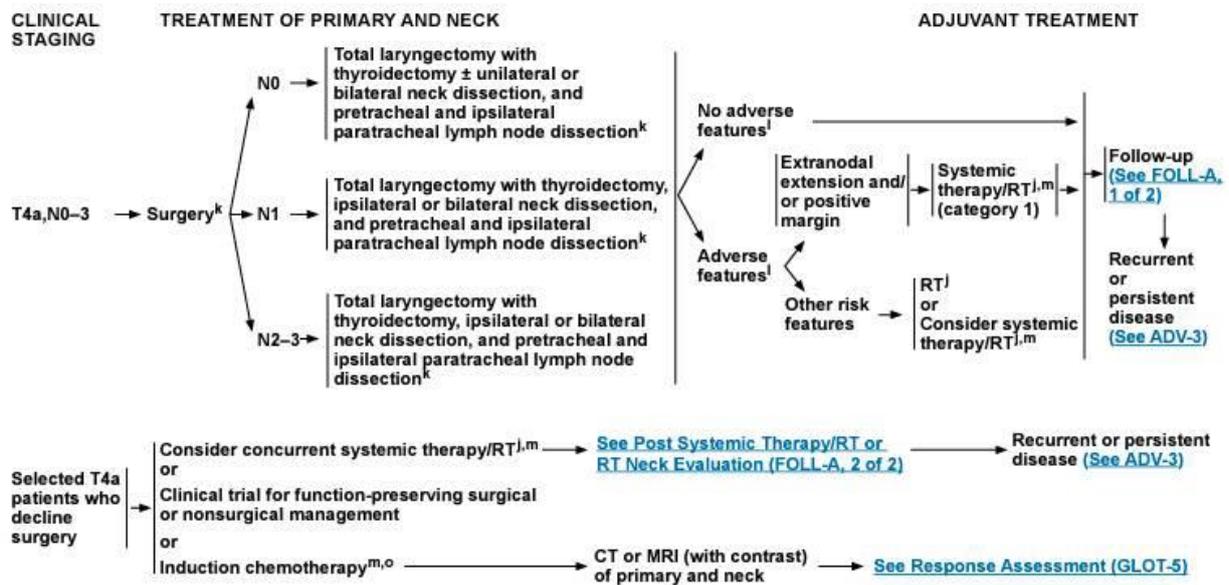


FIGURE 23: RECOMMANDATIONS NCCN POUR LES TUMEURS CLASSEES T4A.[126]

Des recommandations concernant la réponse endoscopique à la chimiothérapie d'induction ont également été émises, et postulent que :

- ✓ En cas de réponse complète, le traitement est basé sur une radiothérapie seule.

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

- ✓ En cas de réponse partielle, une radiothérapie seule ou une radiochimiothérapie concomitante.
- ✓ En cas de stabilité ou progression, les patients sont rattrapés précocement par la laryngectomie totale.

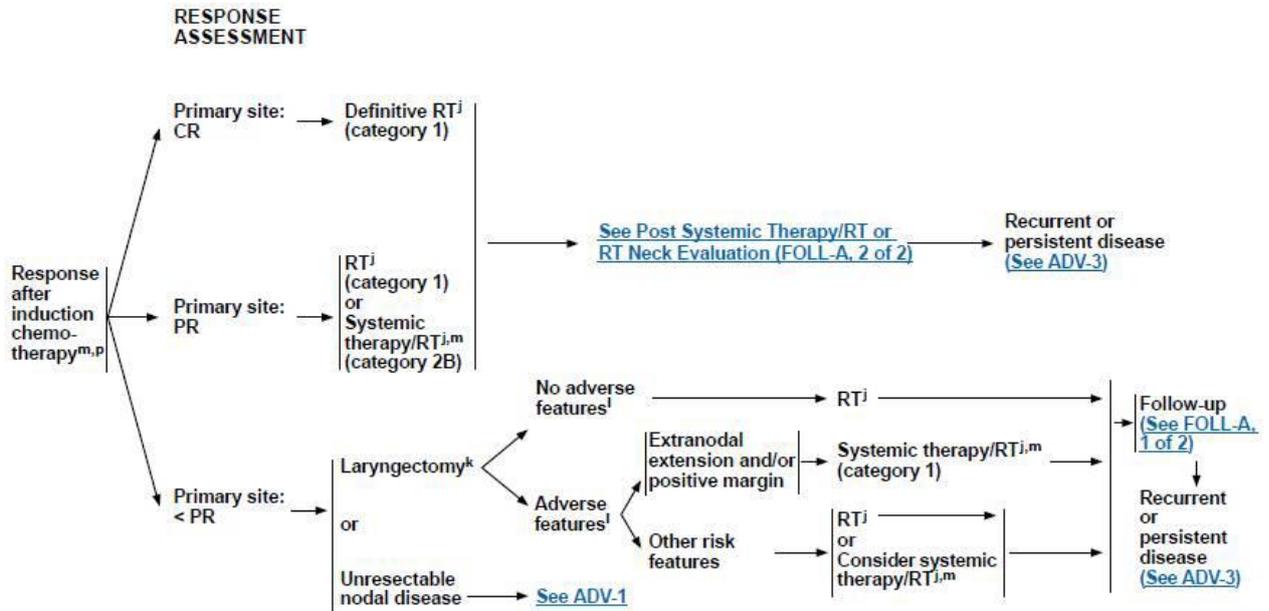


FIGURE 24: RECOMMANDATIONS NCCN EN FONCTION DE LA REPOSE A LA CHIMIOTHERAPIE [126]

Bien entendu, pour les tumeurs localement avancées non résecables, le traitement est basé sur une radio-chimiothérapie concomitante avec ou sans chimiothérapie d'induction.

2. Recommandations européennes (European Society of Medical Oncology –ESMO–) (European Head and Neck Society –EHNS) (European Society for Radiotherapy and Oncology –ESTRO–):

Les recommandations européennes places les stratégies de préservation laryngée à base de radio-chimiothérapie concomitante comme le standard thérapeutique pour les tumeurs classées T1–2 N2–3, T3 N0–3. La laryngectomie totale vient en second lieu comme option thérapeutique.

Pour les tumeurs classées T4a, les deux modalités s'inversent et la laryngectomie totale devient le gold standard. Enfin, pour les tumeurs localement avancées non opérables, le trai-

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

tement est basé sur une radiochimiothérapie concomitante avec ou sans chimiothérapie d'induction. [127]



Conclusion



Le cancer du larynx occupe, selon the Global Observatory 2020 le 16ème rang soit 2% des cancers diagnostiqués au Maroc. Ce cancer est principalement lié au tabac et l'alcool, et touche les hommes majoritairement, l'atteinte des femmes devient de plus en plus commune suite au décuplement de leur consommation alcool-tabagique. La forme histologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde.

Le traitement des tumeurs localement avancées du larynx varie en fonction du stade évolutif de la tumeur entre une laryngectomie totale mutilante et des protocoles de radiothérapie et de chimiothérapie (séquentielle ou concomitante) dans un cadre de préservation laryngée.

Les protocoles de préservation laryngée ont une efficacité démontrée sur la survie globale, la survie sans récurrence et la survie avec un larynx fonctionnel.

Notre travail, quoiqu'ayant inclus un effectif relativement faible, rapporte des résultats très encourageants, aussi bien en termes d'efficacité carcinologique qu'en termes de toxicités.

Actuellement, à la lumière des résultats rapportés dans ce travail et ceux de la littérature, la radio-chimiothérapie dans un cadre de préservation laryngée, doit être envisagée dans notre structure en dehors de ce contexte d'obligation clinique. Ainsi, nous veillerons à ce que les dossiers soient discutés dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaire, afin de sélectionner et passer au crible les patients susceptibles de bénéficier de cette stratégie. Bien entendu, sortent de ce lot, particulièrement les patients avec une maladie classée T4a ou avec atteinte de la sous-glote.

L'objectif des stratégies de préservation laryngée étant de conserver l'intégrité à la fois anatomique et fonctionnelle du larynx ; le développement d'outils d'évaluation (uniformisés, standardisés et validés en plusieurs langues) va être nécessaire pour pouvoir rapporter de manière objective des données fonctionnelles (phonation, déglutition, qualité de vie) chez les patients porteurs de cancer laryngé, et ainsi pour pouvoir comparer les résultats des différentes stratégies de traitement proposées ou en développement.



RÉSUMÉ



Résumé :

La prise en charge des carcinomes épidermoïdes du larynx restait jusqu'au début des années 1990 dominée par la chirurgie radicale, mutilante pour le patient et son entourage. Les thérapies non chirurgicales, que ce soit tout d'abord la radiothérapie seule puis en association avec la chimiothérapie en induction ou dans le cadre d'une radio-chimiothérapie (concomitante ou alternée), ont permis d'épargner la voix de bon nombre de patients sans, à priori, en altérer la survie, qui reste toutefois le principal mot d'ordre en cancérologie ORL.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience du service d'ORL et d'oncologie médicale à l'hôpital militaire AVICENNE de Marrakech dans la prise en charge des tumeurs localement avancées du larynx en choisissant la stratégie de préservation laryngée, tout en évaluant les résultats carcinologiques obtenus ainsi que de déterminer les facteurs prédictifs de succès et d'échec de cette stratégie.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus tous les patients de 2020 à 2023, traités par l'équipe multidisciplinaire de l'oncologie médicale de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech selon une stratégie de préservation laryngée. Les critères d'exclusion étaient : les patients de moins de 18 ans, les patients porteurs de double localisation ORL et les patients se présentant d'emblée avec des métastases.

Au total, 9 patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen est de 65,3 ans avec une prédominance masculine absolue. Le délai moyen de consultation était de 11,11 mois. La principale circonstance de découverte était la dysphonie dans 88,9% des cas.

Dans 100% des cas, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde. Le protocole utilisé consistait en l'administration de la chimiothérapie d'induction suivie ou non d'une RCC. La survie sans rechute et la survie globale à deux ans étaient de 66 % chacune. Trois décès ont été notés.

Pour les stades localement avancés du cancer du larynx, la radio-chimiothérapie concomitante est à la base de la préservation laryngée. Les résultats actuels font de la radio-

Intérêt du protocole de préservation d'organe dans le traitement des cancers du larynx : expérience du service ORL de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

chimiothérapie un traitement de première intention, à côté de la laryngectomie totale, d'où la nécessité de la concertation pluridisciplinaire pour une prise en charge adéquate.

Abstract

. The management of squamous cell carcinoma of the larynx remained dominated by radical surgery, which was mutilating for the patient and their family, until the early 1990s. Non-surgical therapies, initially radiotherapy alone and then in combination with induction chemotherapy or as part of concurrent or alternating chemoradiotherapy, have allowed many patients to preserve their voice without, a priori, affecting their survival, which remains the primary goal in ENT oncology.

The objective of our work is to report the experience of the ENT and medical oncology department at the Avicenne Military Hospital in Marrakech in the management of locally advanced laryngeal tumors by choosing the laryngeal preservation strategy, while evaluating the oncological outcomes obtained and determining the predictive factors for success and failure of this strategy.

This is a retrospective monocentric study that included all patients from 2020 to 2023, treated by the multidisciplinary team of medical oncology at the Avicenne Military Hospital in Marrakech using a laryngeal preservation strategy. The exclusion criteria were: patients under 18 years of age, patients with dual ENT localization, and patients presenting initially with metastases.

A total of 9 patients were included in our study. The mean age was 65.3 years with an absolute male predominance. The mean consultation delay was 11.11 months. The main presenting symptom was dysphonia in 88.9% of cases.

In 100% of cases, it was squamous cell carcinoma. The protocol used consisted of administering induction chemotherapy followed or not by concurrent chemoradiotherapy. The two-year relapse-free survival and overall survival rates were each 66%. Three deaths were noted.

For locally advanced stages of laryngeal cancer, concurrent chemoradiotherapy is the basis for laryngeal preservation. Current results make chemoradiotherapy a first-line treatment, alongside total laryngectomy, highlighting the necessity of multidisciplinary consultation for adequate management.

ملخص

كانت معالجة سرطانات الخلايا الحرشفية في الحنجرة حتى بداية التسعينيات من القرن الماضي تهيمن عليها الجراحة الجذرية، التي كانت تسبب تشوهات للمريض وأسرته. أما العلاجات غير الجراحية، سواء كانت العلاج الإشعاعي وحده في البداية ثم بالاشتراك مع العلاج الكيميائي التحريضي أو في إطار العلاج الكيميائي الإشعاعي (المتزامن أو المتناوب)، فقد سمحت بالحفاظ على صوت العديد من المرضى دون، على ما يبدو، التأثير على البقاء على قيد الحياة، والذي يظل الهدف الرئيسي في علم الأورام الأذني الحنجري.

الهدف من عملنا هو الإبلاغ عن تجربة قسم الأنف والأذن والحنجرة والأورام الطبية في المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش في معالجة الأورام المتقدمة موضعياً في الحنجرة باختيار استراتيجية الحفاظ على الحنجرة، مع تقييم النتائج السرطانية التي تم الحصول عليها وتحديد العوامل التنبؤية للنجاح والفشل في هذه الاستراتيجية.

هذه دراسة استعادية أحادية المركز شملت جميع المرضى من عام 2020 إلى

2023، الذين عولجوا من قبل الفريق متعدد التخصصات في الأورام الطبية في المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش وفقاً لاستراتيجية الحفاظ على الحنجرة. كانت معايير الاستبعاد:

المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً، والمرضى الذين يعانون من توضع مزدوج في الأذن والأنف والحنجرة، والمرضى الذين يظهرون في البداية مع نقائل.

في المجمل، تم تضمين 9 مرضى في دراستنا. كان متوسط العمر 65.3 عاماً مع

سيطرة مطلقة للذكور. كان متوسط فترة التشاور 11.11 شهراً. كانت الحالة الرئيسية

للاكتشاف هي بحة الصوت في 88.9% من الحالات .

في 100% من الحالات، كان السرطان من نوع الخلايا الحرشفية. كان البروتوكول

المستخدم يتكون من إعطاء العلاج الكيميائي التحريضي يليه أو لا يتبعه علاج كيميائي

إشعاعي متزامن. كانت نسبة البقاء دون انتكاسة والبقاء العام على قيد الحياة لمدة عامين 66

% لكل منهما. تم تسجيل ثلاث وفيات.

بالنسبة للمراحل المتقدمة موضعياً من سرطان الحنجرة، يعتبر العلاج الكيميائي

الإشعاعي المتزامن أساساً للحفاظ على الحنجرة. تجعل النتائج الحالية من العلاج الكيميائي

الإشعاعي علاجاً من الدرجة الأولى، بجانب استئصال الحنجرة الكلي، مما يبرز ضرورة

التشاور متعدد التخصصات من أجل معالجة ملائمة



ANNEXES



-

Annexe 1 :

Rappel anatomophysiologique :

I. Rappels anatomiques :

A. Anatomie descriptive et rapport

1. Situation :

Organe impair et médian, le larynx est situé dans la gaine viscérale du cou, à la partie médiane et antérieure, en avant du pharynx, au-dessous de l'os hyoïde et au-dessus de la trachée (138).

2. Forme et dimensions :

Le larynx a la forme d'une pyramide triangulaire à base postéro-supérieure, répondant au pharynx ainsi qu'à l'os hyoïde, à sommet inférieur répondant à l'orifice supérieur de la trachée.

Le volume du larynx est plus important chez l'homme que chez la femme, il s'accroît faiblement jusqu'à la puberté. Ensuite, le larynx augmente rapidement de volume pour acquérir en quelques mois un développement presque complet (138).

3. Rapport anatomique :

- Latéralement :
 - Les lobes latéraux de la thyroïde et les parathyroïdes.
 - Le paquet vasculo-nerveux principal du cou monte verticalement, latéralement en dehors du larynx
- Antérieurement :

De la superficie en profondeur :

- La peau et tissu sous-cutanée.
- La lame superficielle du fascia cervical.
- La lame pré-trachéale du fascia cervical.

- En regard du larynx médialement une ligne blanche cervicale.
- o En arrière :
 - Les muscles du pharynx et de la langue (le constructeur inférieur, le stylo-pharyngien, le pharyngo-staphylien, le lingual supérieur, le génioglosse).
 - La partie médiane de l'hypopharynx, bouche de Killian.
 - Les vertèbres.

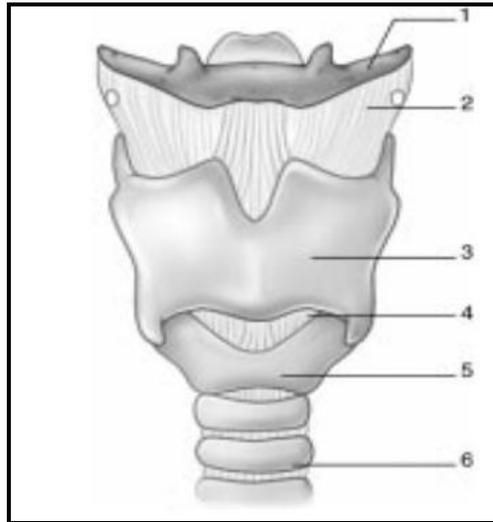


FIGURE 25 : VUE GENERALE SUR LE LARYNX (1)

- 1 : os hyoïde ;
- 2 : membrane thyro-hyoïdienne ;
- 3 : cartilage thyroïde ;
- 4 : membrane crico-thyroïdienne ;
- 5 : cartilage cricoïde ;
- 6 : trachée

B. Configuration externe :

Le larynx est un organe constitué de cartilages, unis entre eux par des articulations, des membranes, des ligaments et des muscles. Il entretient de nombreux rapports avec des organes situés au niveau de la gaine viscérale du cou (1).

1. Les cartilages :

Le larynx est constitué par l'assemblage de 11 cartilages :

- Trois cartilages impairs et médians : le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et l'épiglotte (12);
- Quatre cartilages pairs : les cartilages corniculés de Santorini, les cartilages cunéiformes de Wrisberg et les cartilages aryténoïdes (12).

Ces éléments sont réunis entre eux par des articulations et des structures fibroélastiques. L'ensemble est doublé d'un appareil musculaire et recouvert par une muqueuse de type respiratoire (12).

❖ **Le cartilage thyroïde :**

Le plus volumineux, Il est formé de deux lames latérales verticales, obliques en arrière et en dehors, formant un angle dièdre ouvert en arrière et responsable en avant du relief de la proéminence laryngée ou pomme d'Adam (12).

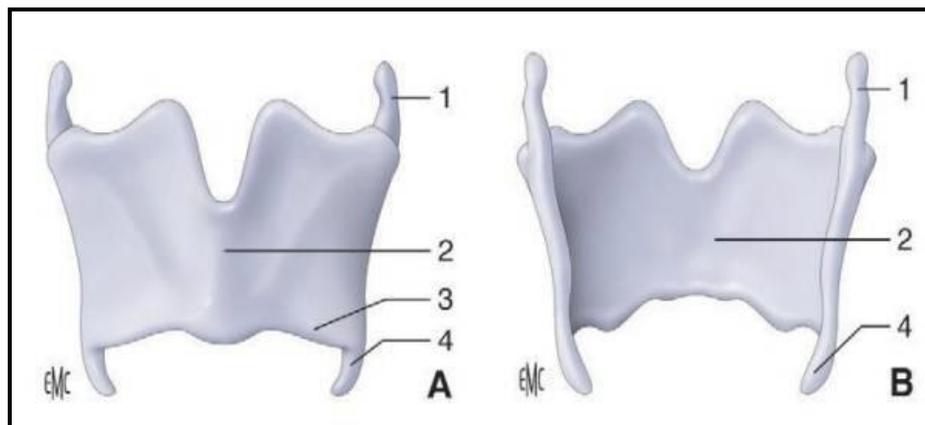


FIGURE 26 : CARTILAGE THYROÏDE (8).

1. Corne supérieure 2. Proéminence laryngée
3. Tubercule inférieure 4. Corne inférieure.

❖ **Le cartilage cricoïde :**

Il a la forme d'une bague chevalière à chaton postérieur (élargi en arrière) et à anneau antérieur. Il s'articule en avant avec le cartilage thyroïde et en arrière avec les cartilages aryténoïdes. Il supporte l'ensemble de la structure laryngée et lui assure son calibre(138).

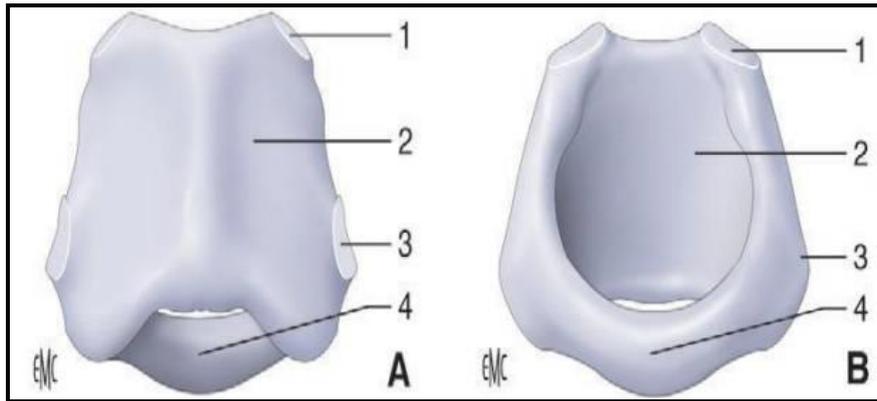


Figure 27 : Cartilage cricoïde (8).

1. Facette articulaire avec l'aryténoïde
2. Chaton cricoïdien ;
3. Facette articulaire avec la thyroïde
4. Arc antérieur.

❖ **L'épiglotte :**

Elle a la forme d'une raquette dont le pied s'insère dans l'angle rentrant du cartilage thyroïde (61).

Cette charpente est maintenue à l'aide des membranes fibreuses cricothyroïdienne, thyroïdienne et hyo-épiglottique (61).

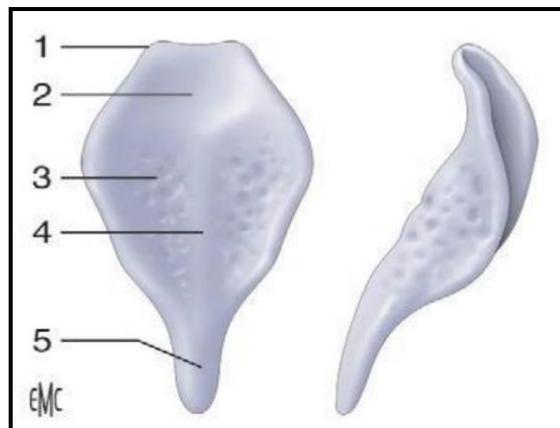


Figure 28 : Cartilage épiglottique (vues antérieure et latérale) (8).

1. Bord libre
2. Partie sus-hyoïdienne
3. Orifice cribriforme
4. Tubercule
5. Pétiole.

Le larynx présente d'autres structures laryngées :

❖ **Deux cartilages aryténoïdes :**

Ils sont situés à la partie postéro-supérieure du cartilage cricoïde. Ils servent de points d'attache postérieurs aux cordes vocales ; Ils présentent un sommet, une base et se prolongent par l'apophyse musculaire et l'apophyse vocale (61).

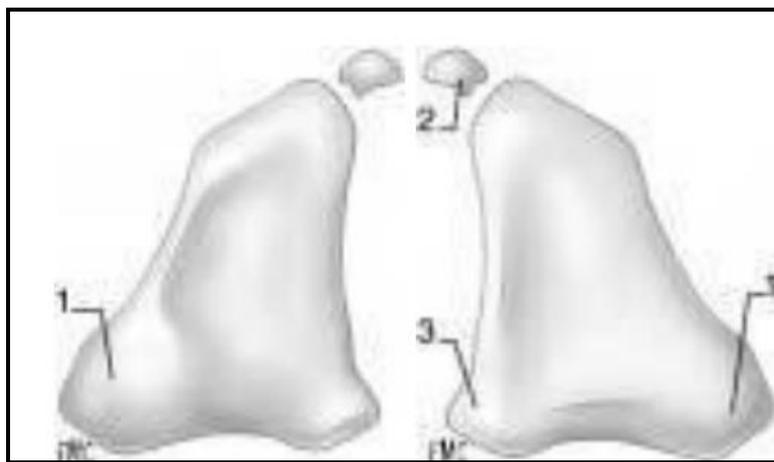


Figure 29 : Cartilage aryténoïde (8).

A. Vue antérieure B. Vue postérieure

1. Apophyse musculaire 2. Cartilage corniculé 3. Apophyse vocale

❖ **Autres cartilages :**

Cartilages de Santorini, Cartilages sésamoïdes postérieurs Cartilages triticés, Cartilage inter-aryténoïdien, Cartilages sésamoïdes antérieurs, Cartilages cunéiformes de Wrisberg (61).

2. Os Hyoïde :

Il ne fait pas partie, proprement parler, du larynx mais il en est solidaire et le rattache aux structures crânio-faciales.

L'os hyoïde a une forme de U à concavité postérieure. Il présente à décrire un corps, antérieur et médian, convexe en avant à la fois transversalement et verticalement.

De part et d'autre, le corps est relié à deux grandes cornes bilatérales et symétriques, de direction antéro-postérieure plus ou moins divergentes. Leur articulation est surmontée de chaque côté par une petite corne à direction postéro-supérieure.

L'os hyoïde est toujours ossifié chez l'adulte, à l'exception des petites cornes, plus longuement cartilagineuses (138).

3. Articulations du larynx :

❖ **Articulations intrinsèques :**

- Articulation crico-aryténoïdienne :

Elle unit la base de l'aryténoïde au bord supérieur du cricoïde. C'est une diarthrose avec une membrane synoviale et une capsule fibro-élastique lâche, renforcée en arrière par le ligament crico-aryténoïdien ou triquètre.

C'est l'articulation la plus importante sur le plan fonctionnel puisqu'elle permet les mouvements des cordes vocales :

- La translation frontale (rapproche ou écarte les aryténoïdes)
- La rotation latérale ou médiale (rapproche ou écarte les processus vocaux). (139)

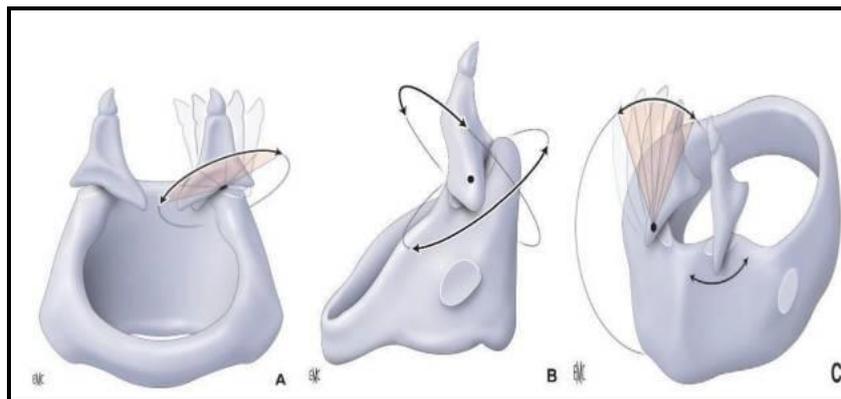


Figure 30 : Articulation crico-aryténoïdienne (A à C) (138).

- Articulation crico-thyroïdienne :

Moins importantes sur le plan fonctionnel que la précédente.

Elles jouent un rôle non négligeable dans la modulation de la voix en permettant l'élongation des cordes vocales.

Ce sont, dans la majorité des cas, de véritables articulations synoviales avec une capsule renforcée par un ligament céro-cricoïdien latéral et des facettes articulaires bien individualisées. (138)

- Articulation ary-corniculé :

Elles mettent en jeu les extrémités supérieures des aryténoïdes avec les cartilages corniculés.

❖ **Membranes et ligaments :**

Les différentes pièces cartilagineuses du larynx sont unies par des membranes renforcées éventuellement par des ligaments :

- ❖ Intrinsicques : unissent les cartilages du larynx entre eux.

- La membrane crico-thyroïdienne
- Le ligament thyro-épiglottique
- Ligament jugal
- La membrane élastique du larynx : comprenant les ligaments thyroaryténoïdiens supérieurs et inférieurs, ainsi que les ligaments thyroépiglottiques (61).

- ❖ Extrinsicques : relie les squelettes cartilagineux aux organes voisins :

- La membrane crico-trachéale
- La membrane thyro-hyoïdienne
- La membrane hyo-épiglottique
- Les ligaments pharyngo-épiglottiques (61).

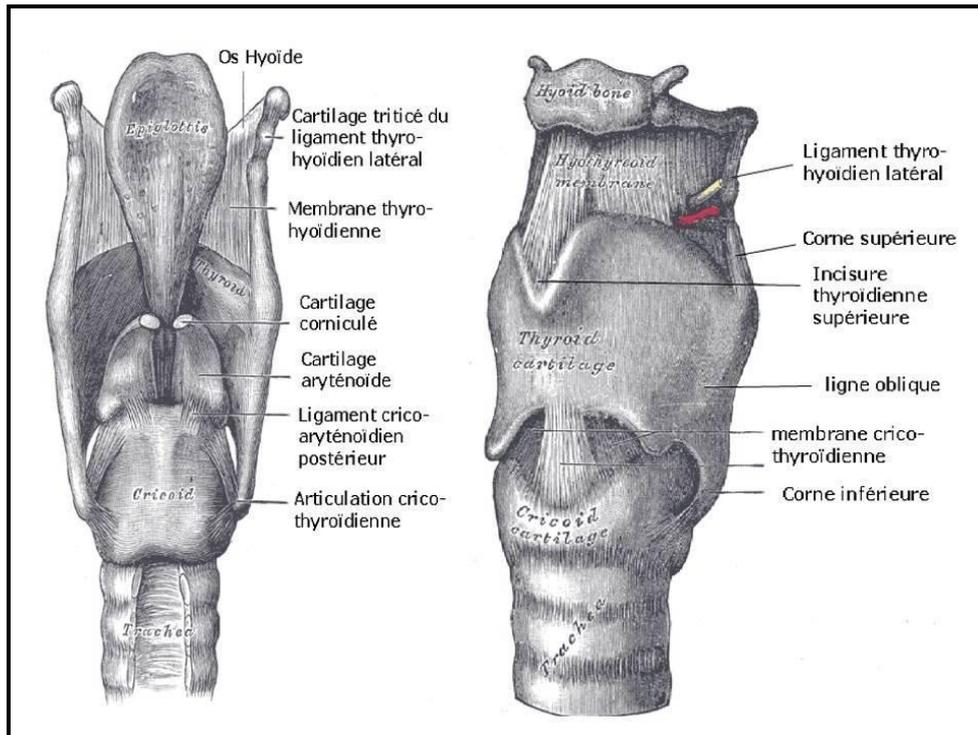


Figure 31: Les éléments composants du larynx (140)

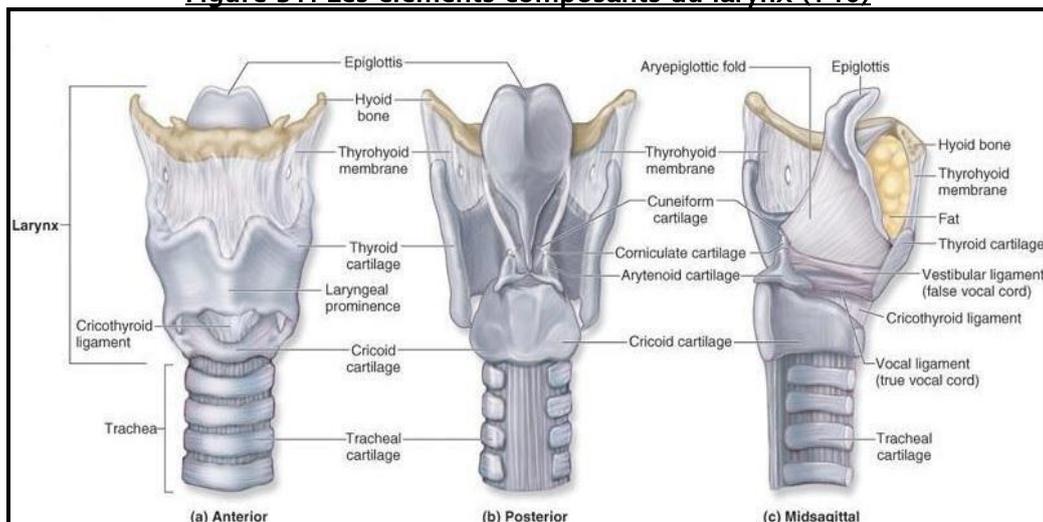


Figure 32 : Les éléments composants du larynx (34)

4. Muscles du larynx :

Les muscles du larynx se divisent en deux groupes :

- Muscles extrinsèques : responsable de la déglutition
- Muscles intrinsèques : responsable de la phonation et la respiration.

❖ **Muscles extrinsèques :**

Sont des muscles qui amarrent le larynx aux organes de voisinages, ils soulèvent ou abaissent le larynx dans sa position, ils interviennent essentiellement dans la déglutition.

- Il s'unit à la base de crâne par : Le muscle stylo-hyoïdien.
- Il s'unit à la mandibule par : Le muscle mylo-hyoïdien et le muscle géniohyoïdien.
- Il s'unit à l'os hyoïde par : Le muscle thyro-hyoïdien.
- Il s'unit au sternum et la clavicule par : Le muscle sterno-hyoïdien et le muscle sterno-thyroïdien.
- Il s'unit à la scapula par : Le muscle omo-hyoïdien.(141)

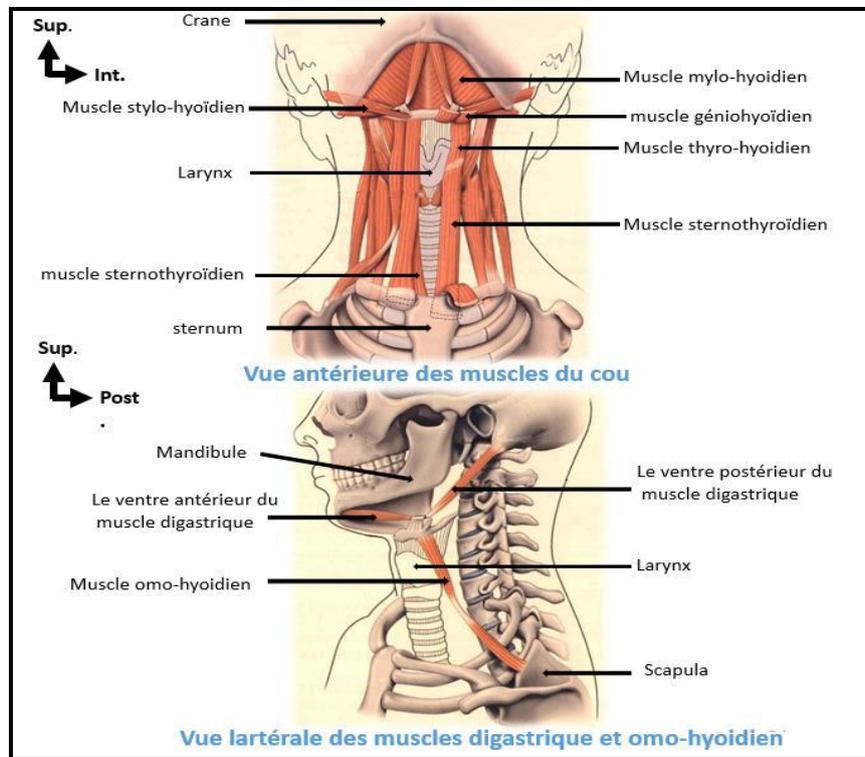


Figure 33 : Muscles extrinsèques (141).

❖ **Les muscles intrinsèques :**

Ils sont tous innervés par le nerf récurrent (ou nerf laryngé inférieur), à l'exception du muscle crico-thyroïdien qui est innervé par le nerf laryngé supérieur.

Les muscles intrinsèques du larynx sont classés en trois catégories :

- Les muscles tenseurs des cordes vocales :

Les muscles crico-thyroïdiens

- Les muscles constricteurs de la glotte : Muscles phonatoires

Le muscle cricoaryténoïdien latéral.

Le muscle thyro-aryténoïdien inférieur.

Le muscle thyro-aryténoïdien supérieur.

Le muscle inter-aryténoïdien ou Ary-aryténoïdien.

- Le muscle dilatateur du larynx : Muscle respiratoire

Le muscle cricoaryténoïdien postérieur.(141)

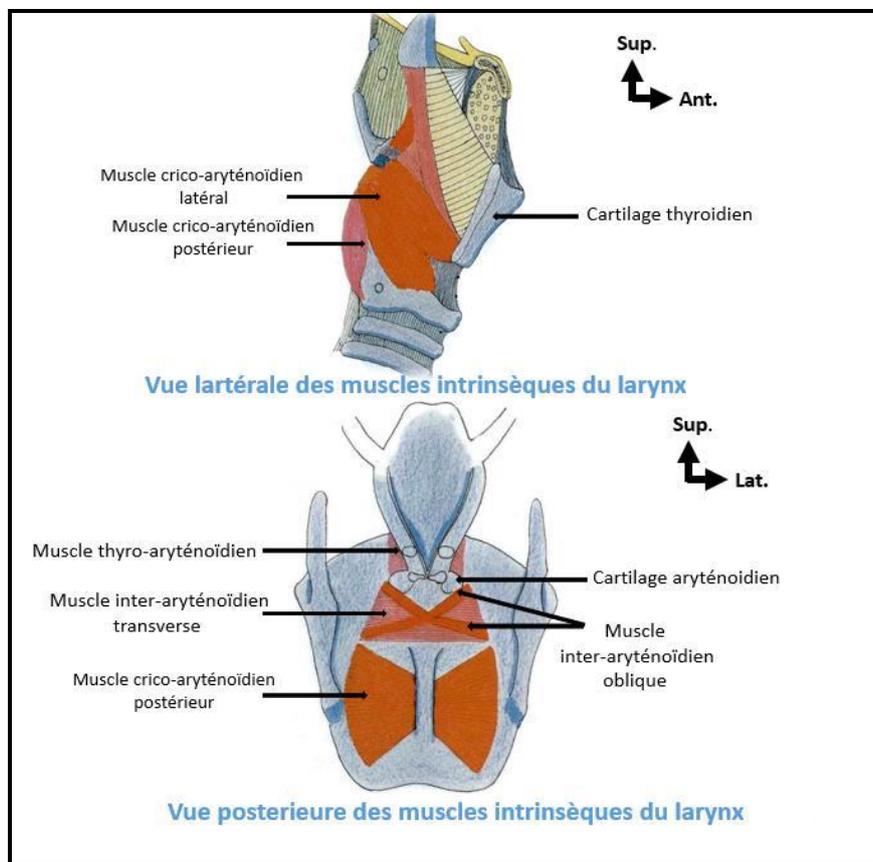


Figure 34 : Muscles intrinsèques (141).

c. Configuration interne :

Le larynx peut être comparé à un tube, plus large à sa partie supérieure, tapissé par une muqueuse en continuité avec la muqueuse pharyngée et trachéale.

Cette muqueuse est doublée sur toute son étendue par une membrane fibroélastique, très mince, qui s'épaissit à certains niveaux pour prendre l'aspect de véritables ligaments dits intrinsèques. (142)

La cavité laryngée est divisée en trois étages par deux replis : (142)

- Les cordes vocales supérieures ou plis vestibulaires, sous-tendues par le muscle thyro-aryténoïdien latéral et le ligament thyro-aryténoïdien supérieur.
- Les cordes vocales inférieures, sous-tendues par le ligament et le muscle vocal ; elles limitent entre elles la fente de la glotte.

Les trois étages du larynx sont :

- ✓ L'étage supérieur ou vestibule laryngé, limité en haut par l'aditus laryngé, en bas par la fente vestibulaire entre les plis vestibulaires (142), contenant l'épiglotte, le repli ary-épiglottiques, les aryténoïdes, les bandes ventriculaires et le ventricule laryngé. (141)
- ✓ L'étage moyen, limité en haut par les cordes vocales supérieures et en bas par les cordes vocales inférieures, contenant les cordes vocales et les commissures antérieures et postérieures. (141)
- ✓ L'étage inférieur ou infra-glottique, qui est limité par les cordes vocales jusqu'à la partie inférieure du cartilage cricoïde, en continuité en bas avec la trachée. (141)

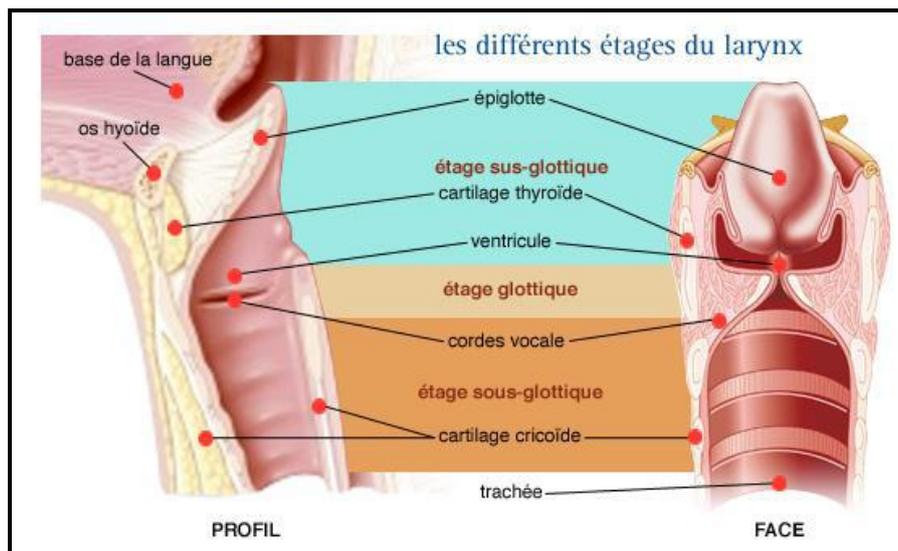


Figure 35 : Les étages du larynx (143).

D. Vascularisation et drainage lymphatique :

1. Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle du larynx est issue de trois artères de chaque côté :

✓ Artère laryngée supérieure :

C'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane thyroïdienne à environ 1 cm au-dessus de la grande corne de la thyroïde, se divise en une branche antérieure et une branche postérieure. C'est l'artère principale du larynx dont elle vascularise la plus grande partie.

✓ Artère laryngée inférieure ou crico-thyroïdienne (artère laryngée antéro inférieure) :

C'est une branche de l'artère thyroïdienne supérieure. Elle perfore la membrane crico-thyroïdienne et vascularise la muqueuse de l'étage inférieur du larynx.

✓ Artère laryngée postérieure (artère laryngée postéro-inférieure) :

C'est une branche de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle vascularise les muscles et la muqueuse postérieure du larynx.

Ces artères sont largement anastomosées entre elles par des arcades anastomotiques.(138)

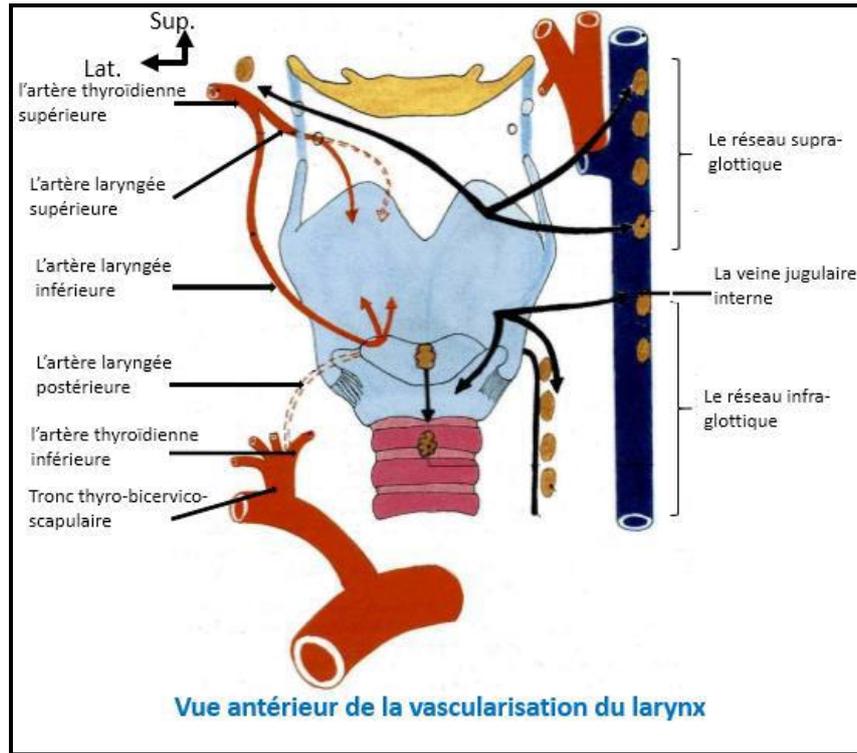


Figure 36 : vascularisation du larynx (141).

2. Vascularisation veineuse :

Elle est schématiquement satellite des artères.

Les veines laryngées supérieures et inférieures se drainent dans les veines thyroïdiennes supérieures.

Les veines laryngées postérieures se jettent dans les veines thyroïdiennes inférieures.(142)

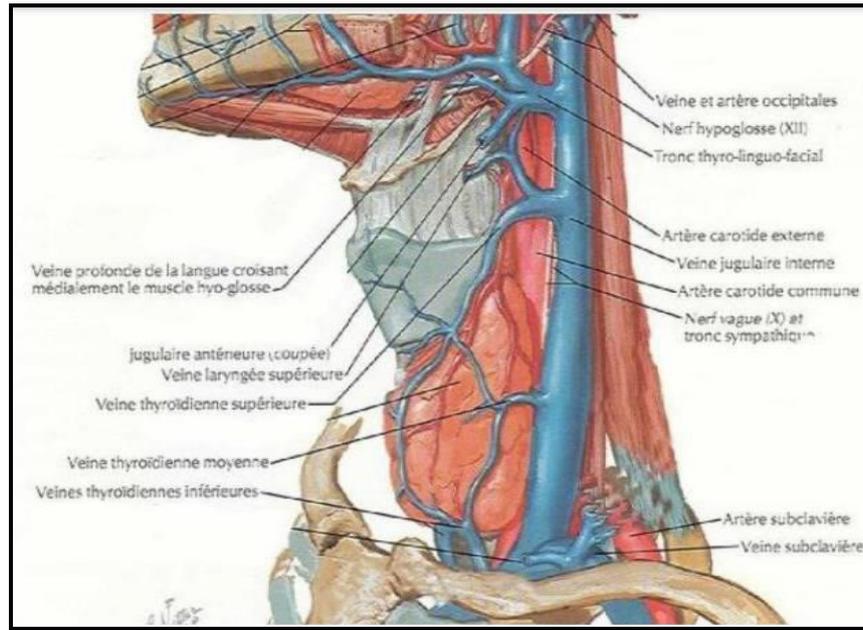


Figure 37 : vascularisation veineuse du larynx (144).

3. Vascularisation lymphatique :

En dehors du plan glottique dont le réseau de drainage lymphatique est pauvre, les autres étages laryngés sont richement vascularisés :

- Etage sus-glottique : Le drainage lymphatique s'effectue par des capillaires volumineux et serrés, siégeant essentiellement sur le ventricule, la bande ventriculaire et le bord libre de l'épiglotte. Ils franchissent la membrane thyrohyoïdienne en suivant le trajet du nerf laryngé supérieur. Les capillaires se drainent dans les ganglions de la chaîne jugulo-carotidienne, du site ganglionnaire sous-digastrique jusqu'au site sus-omohyoïdien. Ce réseau lymphatique est entrecroisé.
- Etage glottique : le réseau lymphatique est quasi inexistant.
- Etage sous-glottique : le drainage de la région sous-glottique s'effectue par trois pédicules : un pédicule antérieur drainant la moitié antérieure de la sousglotte (traversant la membrane crico-thyroïdienne et rejoignant la chaîne jugulaire interne) et deux pédicules postérolatéraux (traversant la membrane crico-trachéale et se jetant dans les chaînes récurrentielles) (26).

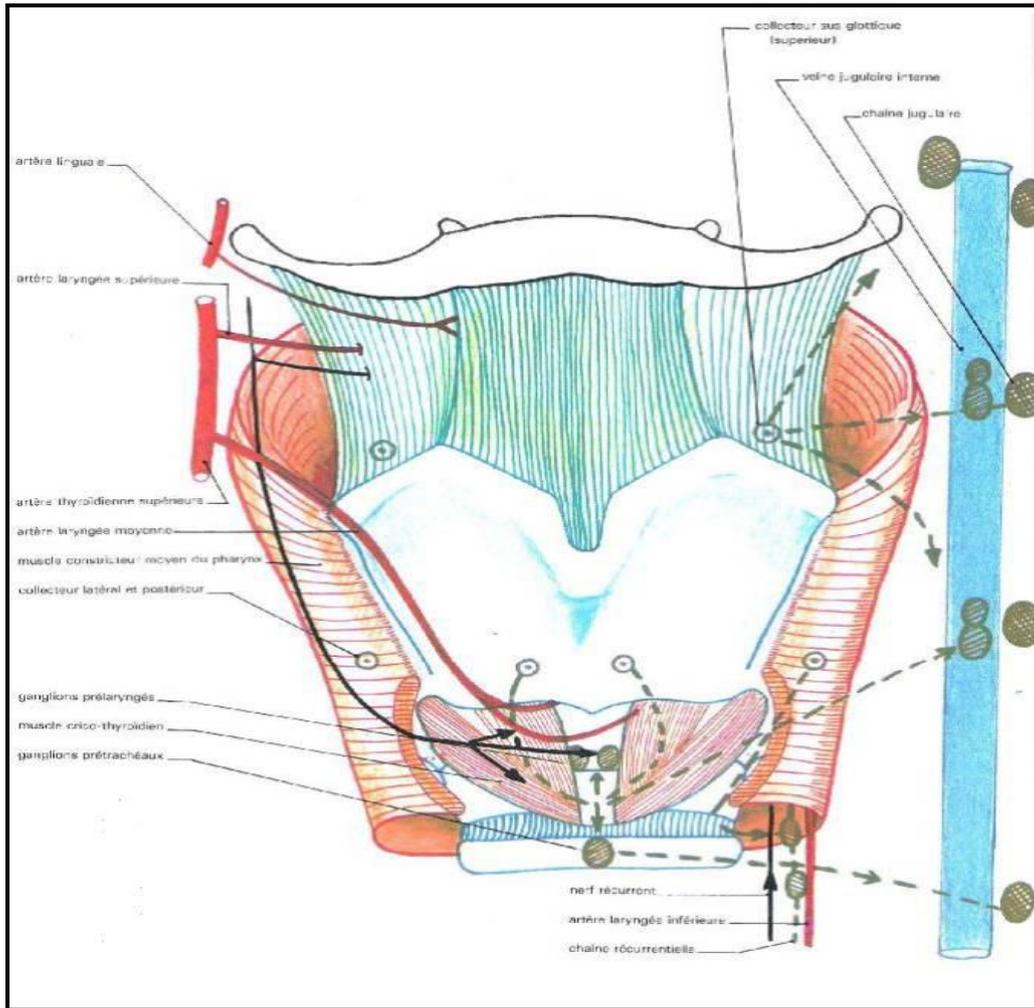


Figure 38 : vue antérieure schématique du larynx montrant les principaux collecteurs lymphatiques (138).

4. Innervation :

L'innervation du larynx est assurée par des branches du nerf vague :

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

- Le nerf laryngé supérieur est un nerf mixte, essentiellement sensitif, il provient du nerf vague au-dessous du ganglion plexiforme, il donne deux branches :

- o Nerf laryngé interne : perfore la membrane thyro-hyoïdienne et donne l'innervation sensitive de la muqueuse supérieure du larynx, de la partie adjacente du pharynx et de la base de la langue.

- Nerf laryngé externe : innerve le muscle crico-thyroïdien, puis perfore la membrane crico-thyroïdienne et donne l'innervation sensitive des étages moyen et inférieur du larynx et assure le tonus des muscles du larynx.
- Le nerf laryngé inférieur ou le nerf laryngé récurrent ou le nerf récurrent est un nerf mixte, son origine est différente à droite et à gauche : le nerf récurrent naît à gauche sous la crosse de l'aorte, et à droite sous l'artère sub-clavière droite. Il s'engage dans le larynx et donne plusieurs branches : des branches motrices pour tous les muscles du larynx sauf le crico-thyroïdien ; une branche ascendante sensitive, s'anastomosant avec la branche du laryngé supérieur pour former l'anse de Galie.(61)

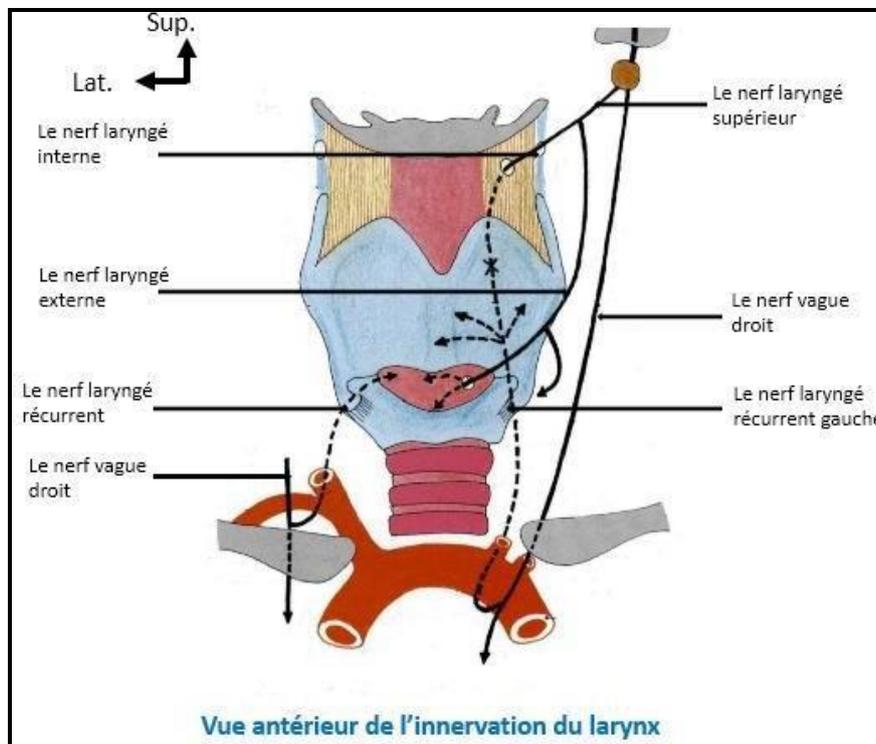


Figure 39 : L'innervation du larynx(141)

II. Anatomie endoscopique :

Contrairement à l'anatomie descriptive et à l'imagerie, l'anatomie endoscopique se limite à une observation superficielle de la cavité pharyngo-laryngée.

Il est nécessaire de connaître l'anatomie endoscopique du larynx afin de faire :

- le bilan d'extension d'une tumeur, d'une sténose ou d'une malformation.

- Le traitement endoscopique des diverses pathologies rencontrées.

A. La base de la langue et vallécule :

Il s'agit d'une région très importante qui constitue une région frontière avec le larynx.

Lors de l'examen endoscopique, l'introduction de l'endoscope débute par l'analyse minutieuse de ces structures. On retrouve donc les papilles gustatives dessinant le « V » lingual et parfois des masses lymphoïdes correspondant au reliquat d'amygdale linguale.(144)

B. Étage sus-glottique :

❖ Margelle laryngée ou épi-larynx :

Elle constitue la limite entre l'endo-larynx et le pharynx ; de forme ovalaire à grande extrémité antérieure, limitée par le bord de l'épiglotte en avant, les replis ary épiglottiques latéralement et l'échancrure inter-aryténoïdienne en arrière.

❖ Ventricule laryngé : Il est limité par l'épiglotte en avant, les bandes ventriculaires latéralement et l'échancrure inter-aryténoïdienne en arrière. Il s'ouvre en haut sur le pharynx par l'aditus.

❖ Ventricules de Morgani : Ils constituent la dépression comprise entre la bande ventriculaire en haut et les cordes vocales en bas. Ils peuvent communiquer entre eux en avant et sous le pied de l'épiglotte par une petite fossette médiane : fossette centrale de Merkel.(144)

C. Étage glottique :

C'est l'espace compris entre les deux cordes vocales, d'une longueur de 25 à 30 mm chez l'homme et de 20 à 25 mm chez la femme.

Il s'agit de deux rubans blanc nacré parcourus par de fines striations vasculaires, tendus entre l'apophyse vocale de chaque cartilage aryténoïdien, en arrière et l'angle rentrant du cartilage thyroïdien, en avant. Ils s'unissent en avant pour former la commissure antérieure, séparés en arrière par la région inter-aryténoïdienne formant la commissure postérieure.(144)

D. Étage sous-glottique :

Il s'agit du segment le plus rétréci du segment laryngé : à ce niveau, la membrane crico-thyroïdienne est nettement individualisable et forme le cône élastique.

Cet espace est limité en haut par les muscles crico-aryténoïdiens latéraux et le bord inférieur du muscle thyro-aryténoïdien en bas, par le ligament cricothyroïdien en avant et la face interne du cartilage cricoïde en arrière. La muqueuse à ce niveau est facilement détachable par l'œdème ce qui explique la fréquence des laryngites sous glottiques chez le nourrisson.(144)

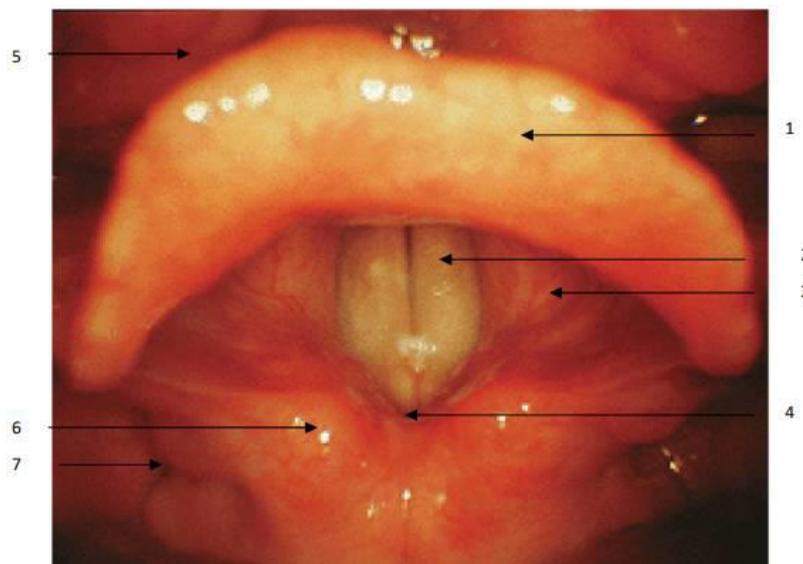


Figure 40 : vue endoscopique du larynx en phase phonatoire (145).

- 1: épiglotte 2: corde vocale droite 3: bande ventriculaire droite 4: commissure postérieure
5 : vallécule gauche 6 : aryténoïde gauche 7: sinus piriforme gauche.

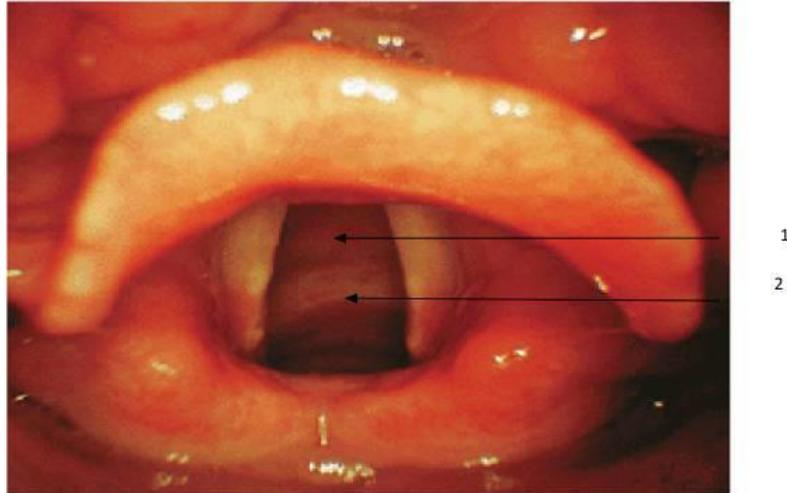


Figure 41 : vue endoscopique du larynx en phase respiratoire (145)
1 : commissure antérieure. 2 : étage sous-glottique.

III. LA PHYSIOLOGIE DU LARYNX

Le larynx est mis en jeu dans trois fonctions essentielles des cavités aéro-digestives supérieures : la phonation, la respiration et la déglutition.

A. La respiration :

Tout comme pour le système thoraco-pulmonaire, on décrit une position de repos ou d'équilibre pour le larynx au cours de la ventilation (146).

A la fin d'une expiration ventilatoire, le larynx se trouve dans une position d'équilibre : les cordes vocales sont écartées l'une de l'autre, en position intermédiaire entre l'accolement et l'ouverture maximale, de sorte que vue de dessus, la glotte a une forme triangulaire (triangle isocèle : base représentée par la commissure postérieure, sommet par la commissure antérieure, 2 côtés par le bord libre de chaque corde) (146).

Dans cette position, les forces élastiques se compensent parfaitement, la position des aryténoïdes est maintenue par une contraction équilibrée des muscles CAP et CAL (146).

A chaque fois que le larynx et les cordes vocales en particulier, pendant la phase respiratoire, s'éloignent de cette position d'équilibre, de nouvelles forces élastiques naissent et tendent à repositionner l'ensemble du vibreur dans sa position de repos (146).

1. Pendant l'inspiration :

Pendant l'inspiration, le diaphragme s'aplatit et s'abaisse dans la cavité abdominale. Comme ce muscle est solidaire du tissu pulmonaire grâce à la plèvre, son abaissement tire les poumons vers le bas. A l'intérieur du système respiratoire, l'arbre bronchique descend lui aussi, entraînant par là-même la trachée. Or la trachée est solidaire du larynx : quand le diaphragme s'abaisse, le larynx est tiré vers le bas à la manière d'un ressort (146).

Mais le larynx est solidaire de la tête (et en particulier de la mandibule et de la mastoïde), par le biais des muscles du cou qui constituent son système d'arrimage. Le larynx s'agrandit donc vers le bas comme un ressort qu'on étire. Plus on l'étire, moins les plicatures laryngées sont marquées, plus la lumière endo-laryngée est importante (146).

❖ **Inspiration normale :**

La descente laryngée entraîne un glissement latéral des aryténoïdes sur la facette articulaire cricoïdienne, à l'origine d'une ouverture passive de la glotte (146).

Les muscles CAL et CAP stabilisent par leur contraction, la position de l'aryténoïde dans un plan horizontal. L'ouverture glottique reste triangulaire (figure 7) (146).

❖ **Inspiration forcée :**

Quand les aryténoïdes ont glissé au maximum sur la surface articulaire, ils pivotent en arrière autour d'un axe vertical passant par le sommet de la pyramide aryténoïdienne, sous l'action de la contraction plus importante du CAP. L'apophyse vocale s'écarte de la ligne médiane, l'ouverture glottique est pentagonale, ce mouvement entraîne un déplissement des cordes vocales, d'autant plus grand que l'inspiration est profonde (146).

Sur le plan pratique, la respiration basse abdomino-thoracique favorise la position basse du larynx et la détente des cordes vocales (146).

L'inspiration pré-phonatoire, en fonction de son importance, modifie la position des aryténoïdes et l'action de leurs muscles moteurs (CAL et CAP). Ainsi, la mise en position phonatoire des cordes vocales survenant après une inspiration non forcée est facile, par simple contraction du muscle AA qui rapproche les aryténoïdes l'un contre l'autre. Si l'inspiration est

forcée (maximum du VRI), la glotte est pentagonale par action majorée du CAP. L'accolement des aryténoïdes nécessitera l'action du AA mais également du CAL pour repositionner correctement l'aryténoïde qui avait pivoté vers le dehors au cours de l'inspiration pré-phonatoire, un équilibre doit donc être trouvé, entre l'importance du volume inspiré et le travail de mise en position phonatoire qui en découle (146).

2. Pendant l'expiration :

Le diaphragme se relâche, ce qui entraîne sa remontée passive, ainsi que celle de l'ensemble de l'appareil broncho-pulmonaire. Le larynx remonte, les aryténoïdes reprennent passivement leur place en position de repos respiratoire sur le chaton cricoïdien. La plicature se réaccentue, la glotte se rétrécit (146).

Comme pendant la respiration ventilatoire, la phase de retour à la position de repos du larynx se fait de manière passive, par relâchement des muscles et action des forces élastiques (146).

B. La phonation :

1. Mise en position phonatoire des cordes vocales :

Pour que les cordes vocales puissent vibrer, il faut d'abord qu'elles viennent au contact l'une de l'autre, c'est-à-dire qu'elles se ferment pour bloquer l'écoulement de l'air expiré. Cette mise en position phonatoire, ou adduction est produite par rapprochement des aryténoïdes sous l'action du muscle inter-aryténoïdien. Lorsque ce mouvement s'est effectué, les cordes vocales sont en contact et leur point d'insertion postérieur aryténoïdien est solidement fixé (146).

Pendant toute la durée de la phonation, le muscle AA reste contracté, assurant par le verrouillage postérieur, l'accolement des cordes au niveau de leur bord libre, de la commissure antérieure à la commissure postérieure. Les cordes sont dans leur position d'équilibre. Si les bords libres s'éloignent de cette position de repos, des forces élastiques de rappel vont naître, tendant à les ramener dans leur position de repos(146).

2. Description de la vibration laryngée :

Quand les cordes vocales sont en position d'adduction, la colonne d'air mise en mouvement par les forces expiratoires, rencontre la barrière des cordes vocales. La pression sous-glottique naît puis augmente et tend à pousser puis écarter les bords libres des cordes vocales, jusqu'au moment où une petite quantité d'air va s'échapper.

Dès que cette petite quantité d'air s'est échappée, les bords libres se rapprochent à nouveau, les forces expiratoires étant toujours en action, le même phénomène d'écartement se reproduit périodiquement, entretenant de nouveaux cycles vibratoires.

La fréquence de leur reproduction représente la fréquence de la voix ou hauteur tonale (146). Ces petites quantités d'air échappées représentent l'énergie aérienne : ils sortent de la glotte de manière rythmique et peuvent être assimilées à des impulsions acoustiques. C'est la démonstration de la structure discontinue du son : il y a transformation de l'énergie aérienne (continue) en énergie acoustique (discontinue) (146).

3. Pour les sons graves :

Lors de la mise en position phonatoire pour la production de sons graves, les cordes vocales semblent courtes et boudinées. Il existe une tension faible, à la fois dans le muscle vocal et dans les muscles qui fixent les aryténoïdes (146).

Les cordes vocales sont accolées sur toute la hauteur de leur bord libre, à chaque vibration, les cordes vocales présentent un mouvement d'ouverture et de fermeture de forme complexe : l'ouverture débute par la partie inférieure du bord libre de la corde vocale, puis se poursuit par un mouvement vers le haut et le dehors. La fermeture débute également par la partie inférieure du bord libre et intéresse secondairement toute la hauteur du bord libre de la corde vocale (146).

Il y a donc une différence de phase dans un plan vertical (146). Par ailleurs, l'ondulation muqueuse est ample et se propage jusqu'à l'entrée du ventricule de Morgani (146).

L'amplitude vibratoire est importante, de l'ordre de 3 à 5 mm (146).

4. Pour les sons aigus :

Les cordes vocales apparaissent minces et tendues et s'allongent de plusieurs mm. Elles ne s'accrochent qu'à la partie haute de leur bord libre (146).

Les mouvements vibratoires sont plus simples. Les phases d'ouverture et de fermeture se font d'un seul tenant, sans différence verticale de phase au cours des mouvements vibratoires (146).

L'amplitude vibratoire est plus faible (1/2 à 1 mm). Les ondulations muqueuses sont présentes mais nettement moins amples que dans le mécanisme lourd et n'intéressent que le bord libre et la partie juxtante de la face supérieure de la corde (146).

C. La déglutition :

L'humain adulte, contrairement à son cousin primate et au jeune enfant, ne peut pas déglutir et respirer au même temps. La position haute du larynx chez le bébé (comme chez les primates), permet au voile du palais de s'accrocher à la face postérieure de l'épiglotte et de déterminer ainsi un canal respiratoire isolé de la voie alimentaire, permettant à la respiration et à la déglutition de se réaliser au même temps. Chez l'humain adulte, la position basse du larynx oblige les 2 voies, digestive et respiratoire, à se croiser en empruntant toutes les deux le pharynx. Le larynx devient un sphincter qui ferme la voie aérienne pendant la déglutition (146) .

Le larynx adulte, au cours de la déglutition, doit empêcher le passage du bol alimentaire vers les voies respiratoires et aiguiller ce bol vers la bouche de l'œsophage par l'intermédiaire des sinus piriformes. Il s'agit d'une fonction vitale : on peut mourir suite à une fausse route alimentaire (146) !

Un triple verrouillage se met en place pour assurer une fermeture parfaitement étanche des voies aériennes :

- Fermeture des cordes vocales
- Fermeture des bandes ventriculaires
- Bascule de l'épiglotte sur les aryénoïdes (146).

Cette triple fermeture est de plus complétée par l'ascension du larynx dans son ensemble qui vient se loger sous la base de la langue. Il s'agit d'un sphincter à très forte pression (146).

D. Les efforts musculaires à glotte fermée :

Au cours des efforts à glotte fermée (toux, accouchement, défécation, soulèvements d'objets lourds, soulèvement du corps à partir des bras...) le larynx se ferme automatiquement au niveau des cordes vocales et des bandes ventriculaires. Il s'agit d'un sphincter à forte pression. L'air pulmonaire ne pouvant être expiré, le thorax devient un point d'appui fixe pour la musculature. L'effort développé au niveau des bras, des épaules, de la ceinture abdominale ou des membres inférieurs, prend alors appui sur la cage thoracique bloquée en apnée inspiratoire (146).

Les efforts musculaires réalisés en apnée inspiratoire sont très puissants.

L'accolement des bandes ventriculaires et des cordes vocales se fait avec des pressions très importantes. L'air accumulé sous la glotte fermée est soumis lui aussi à une très forte pression (pression sous-glottique) : si cette pression est relâchée brutalement, d'autant plus si ce relâchement est accompagné d'une production vocale, le traumatisme de la muqueuse des cordes vocales, par « cisaillement » au contact du passage de l'air libéré à grande vitesse, est possiblement responsable de lésion (polypes) (146).

Enfin, lorsque l'on s'intéresse à un trouble de la phonation, de la voix, il est indispensable de s'assurer d'abord de la normalité des autres fonctions laryngées, et en particulier, la déglutition et la respiration. En effet, une atteinte d'une de ces fonctions représente potentiellement un risque vital qu'on se doit de régler avant d'entreprendre un bilan vocal fonctionnel (146).

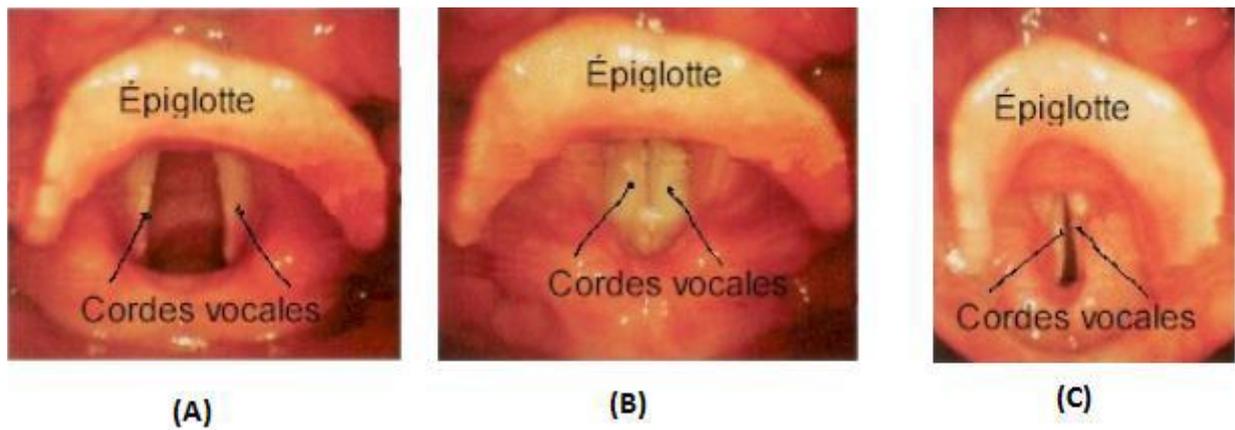


Figure 42 : Vue endoscopique du larynx en mouvement : (A) lors de l'inspiration, (B) en absence de vocalisation, (C) lors de murmure (147).

Annexe 2 :

FICHE D'EXPLOITATION :

- ❖ Identité :
 - Numéro de dossier :
 - Nom et prénom :
 - Origine :
 - Age Sexe :
 - Profession :
- ❖ Délai de consultation :
- ❖ Motif d'hospitalisation :
- ❖ Antécédents personnels ou facteurs de risque :
 - Tabagisme : actif : (...paquets /année) passif : ; non tabagique :
 - Alcool :
 - Drogues :
 - Infections virales :
 - Reflux gastro-oesophagien :
 - Profession à risque :
 - Expositions professionnelles :
 - Hygiène bucco-dentaire :
 - Etats précancéreux : Kératose ou Leucoplasie
- ❖ Clinique et paraclinique :
 - Signes d'appel: dysphonie • .dyspnée • .dysphagie • .adénopathies cervicales otalgie
réflexe crachats hémoptoïques sensation de corps étranger •
 - Autres lésions des voies aérodigestives supérieures :
 - Examen général : FC FR TA
 - Examen ORL :

❖ Laryngoscopie indirecte / Nasofibroscopie :

Aspect macroscopique : Bourgeonnant Ulcéreux Infiltrant Ulcéro-bourgeonnant

Siège anatomique :

Extension :

Mobilité des cordes vocales :

❖ Laryngoscopie directe :

Aspect macroscopique :

Mobilité du larynx par rapport au plan profond :

Infiltration cutanée en regard du larynx :

❖ Examen de la thyroïde :

❖ Examen bucco-dentaire :

❖ Examen ganglionnaire cervical :

❖ Stade : Siège : Taille :

❖ Examens :

- Abdominal :
- Cardiovasculaire :
- Respiratoire :
- Neurologique :

❖ Les résultats d'anatomopathologie :

❖ Les résultats de la biopsie :

- Type histologique :
- Degré de différenciation :
- Degré d'infiltration :

❖ Laryngoscopie directe

❖ Panendoscopie :

❖ TDM cervicale

❖ IRM cervicale:

- ❖ RM cérébrale :
- ❖ Radio du thorax :
- ❖ TDM thoracique :
- ❖ Echographie Abdominale :
- ❖ Scintigraphie osseuse :
- ❖ Classification TNM :
- ❖ **Traitement**

Chimiothérapie d'induction :

- Date de début :
- Toxines utilisées :
- Cures :
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :
- Toxicité :
- Compliance :
- Evaluation de la réponse :

La Radio-chimiothérapie concomitante :

La chimiothérapie :

- Date de début :
- Toxines utilisées :
- Cures
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :

La radiothérapie :

- Date de début :
- Type d'irradiation :
- Particule utilisée :
- Dose :
- Rythme :
- Date de fin :
- Toxicité :
- Compliance :
- Evaluation de la réponse :
- ❖ **Surveillance :**

Recuil :

Récidive :

Si oui : Stade TNM :

Traitement :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Kelly Magliocca, D.D.S., M.P.H.**
Larynx & hypopharynx – Pathologic TNM staging of larynx (AJCC 8th édition).
2. **Sadek H.**
Profils épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du larynx au service d'oncologie du CHU Mohamed VI entre 2003 et 2008. Thèse n°93/2010, université Cadi Ayyad faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.
3. **XAVIER P, DOMINIQUE C.**
Cancers de l'hypopharynx et du larynx épidémiologie, diagnostic, complications à long terme du traitement. Encl Med Chir (Paris : Elsevier) Oto-rhino-laryngologie. 1993 ; 20-7- 10-A-10, PARIS : s.n., 1997.
4. **Brasnu D, Ayache D, Hans S, Hartl D, Papon JF.**
Traité d'ORL. Médecine Sciences Publications ; 2008.
5. **Bois E.**
La nasofibroskopie chez l'enfant en consultation ORL : modalités et indications. Perfectionnement en Pédiatrie 2019 ; 2 :51-56.
6. **Schick U, Huguet F, Pointreau Y, Pradier O.**
Radiothérapie des cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement évolués : état de l'art, actualités et directions futures. . s.l. : Cancer/Radiothérapie ; 2017 . 1-7..
7. **Guerbaoui M.**
Le cancer au Maroc. Epidémiologie descriptive 2000.
8. **Netter FH.**
Atlas d'anatomie humaine.
9. **Chu EA, Kim YJ.**
Laryngeal Cancer : Diagnosis and Preoperative Work-up. Otolaryngologic Clinics of North America 2008 ; 41 :673-695.
10. **Chariba S.**
La tuberculose primitive du larynx. Thèse 230/2010, université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
11. Registre des cancers. CHU Hassan II de Fès (2004-2007).
12. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech 2007.
13. **Steven A. Zuniga MD, Lango MD.**
Effect of rural and urban geography on larynx cancer incidence and survival, Presented at the American Academy of Otolaryngology Annual Meeting, Chicago, Illinois, U.S.A., September 10-13, 2017.
14. **Tavani A, Negri E, Tranceschi S, Barbone F et La Vecchia C.**
Attributable risk of the laryngeal cancer in Northern Italy. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention 1994 ; Vol 3 :121-125.

15. Lam KU, Yuen AP.

cancer of the larynx in Hong Kong, a clinico-pathological study. Eur J Surg Oncol. 1996 ; 22 :166-70.

16. Fassi Fihri J.

Le cancer du larynx chez la femme. Thèse N°185/2003 université Hassan II, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.

17. Le cancer du larynx, expérience de l'institut national d'oncologie de rabat à travers une étude faite au service de radiothérapie, thèse N° 380/1987, université Mohamed V, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

18. Chbani L, Hafid I, Berraho M, Mesbahi O, Nejari C et Amarti A.

Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers de la région de Fès-Boulemane (Maroc). Eastern Mediterranean Health Journal 2013 ; Vol 19 N°3.

19. Bouallali H.

Le cancer du larynx chez la femme. Thèse N° 185/2003, université Hassan II, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.

20. Touati S, Ghorbal H, Benyouness A, Attia Z, Gritli S.

Carcinome épidermoïde du larynx chez la femme, squamous cell carcinoma of the larynx in woman. J Tun ORL 2014 ; 31 :13-16.

21. Barakate A.

Le cancer du larynx chez la femme, thèse N°213/2016 ; université Cheikh ANTA DIOP de Dakar, faculté de médecine de pharmacie et d'odontologie.

22. Hassen S, El Benno N.

Cancer du larynx a propos de 70 cas. Journal de Radiologie 2007, 88 : 10,1568.

23. Cherkaoui A, Ouididi A, El Alami N.

Profile épidémiologique de cancer du larynx au service ORL, CHU de Fès, Maroc. Revue d'épidémiologie et de santé publique ; 2009 ; 57 :3-59.

24. Lefebvre JL, Chevalier D.

MC-oto-rhino-laryngologie 2, 2005 :432-457.

25. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C.

Laryngeal cancer in woman : Tobacco, alcohol, nutrition and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 ; 12 : 514-7.

26. El Achkar I, Thome C, Elrassi B, et al.

Cancer du larynx, expérience de l'hôpital France -Dieu Beyrouth 1992-1996.

27. Medrare L.

le cancer du larynx, thèse N°006/2011, université Sidi Mohammed Ben Abdellah, faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

28. Trigg DJ, Lait M, Wenig BL.

Influence of alcohol on the stage of laryngeal cancer risk : a case-control study. Cancer causes control. 2002 ; 13 :957-64.

29. International agency for research on cancer. Alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, volume 44 ; 1988.
30. **F. Carriot et A. J. Sascó.** Cannabis and cancer, Rev. Epidemiol. Sante Publique, vol. 48, nPoP 5, p. 473 -483, oct. 2000.
31. **Kamal, S., Sabri, S., Tawfiq, N., Bouchbika, Z., Benchakroun, N.** Profil épidémiologique, clinique, para-clinique, thérapeutique et évolutif du cancer du larynx à propos de 301 cas , Cancer/Radiothérapie , vol. 15, nPoP 6-7, p. 588, oct. 2011.
32. Available from: https://ifsipromotion20172020.files.wordpress.com/2017/09/ue2-02_anatomieet-physiologie-du-larynx_10_10_2017.pdf.
33. **Marchand JL, Luce D, Lecierc A, Goldberg P, Orlowski E, Bugel I et al.** laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and manmade vitreous fibers : results of a case-control study. Am J Ind Med 2000 ; 37 : 581-9.
34. **Eisen EA, Tolbert PE, Hallock MF, Monson RR, Smith JJ, Woskie BR.** Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. A case-control study of larynx cancer. Am J Ind Med 1994 ; 26 : 185-202.
35. **Collins JJ, Acquavella JF, Esmen NA.** An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. J Occup Environ Med 1997 ; 6 :639-51.
36. **Fladers WD, Cann CI, RothmanKJ, Fried MP.** Work related risk factors of laryngeal cancers. Am J Epidemiol 1984 ; 119 : 23-32.
37. **Goldberg P, Lecierc A, Luce D, Morcet MJ, Brugere J.** Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation : results of a case -control study. J Occup Environ Med 1997 ; 5 : 477-82.
38. **Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, La Vecchia C, E Negri, M Parpinel, S, Franceschi.** Fibre intake and laryngeal cancer risk. Ann Oncol. 2003 Jan ;14(1):162-7.
39. **Cattaruzza S, Maisonneuve P and Boyle P.** Epidemiology of laryngeal cancer . Oral Oncol, Eurj cancer vol 323. 1996 ; N°5 :293-305.
40. **B. F. A. M. van der Laan, G. Baris, et A. J. M. Balm,.** Radiation-induced tumours of the head and neck, J. Laryngol. Otol. , vol. 109, nPoP 4, p. 346-349, avr. 1995.
41. **Beloe, O., et al.** Reflux Gastro-œsophagien et Cancer de la Larynx : Revue Systématique et Métaanalyse." Annales Françaises de Chirurgie Larynge, 2014.
42. **Koufman, J. A.** Le Reflux Gastro-œsophagien et les Maladies des Voies Respiratoires Supérieures. Gastroenterologie Clinique, vol. 26, no. 4, 1997, p. 799-807.
43. **Lee, C. Y., et al.** Traitements du Reflux Gastro-œsophagien et Survie de Patients Avec Cancer de la Larynx : Une Étude Prospective. Cancer Medicine, vol. 7, no. 12, 2018, p. 6166-6173.

44. **Lindenberg H, Krogdhal A.**
Laryngeal dysplasia and the human papillomavirus. *Chir Otolaryngol* 1997 ; 22 : 382-6.
45. **Gok U, Ozdarendeli A, Keles E.**
Detection of Epstein-barr virus DNA by polymerase chain reaction in surgical specimens of patients with squamous cell carcinoma of the larynx and vocal cords nodules. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* . 2003 ; 5 : 134-8.
46. **Schantz SP, Spitz MR, Rhsu TC.**
Mutagen sensibility in patients with and head and cancer , a biological risk of multiple primary malignancies . *J Natt cancer insta* 1990 ; 82 :1773-5.
47. **Cheng L, Sturgis EM, Eicher SA, Char D, Spitz MR, Wei Q.**
Glutathione-Stransferase polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer* 1999 ; 84 :220-4.
48. **Nishimoto IN, Pinheiro NA, Rogatto SR, Carvalho AL, De maura RP, Caballero OL, et al.**
Alcohol deshydrogenase 3 genotype as a risk factor for upper aerodigestive tract cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130 : 78-82.
49. Elsevier masson. *Cancers du larynx et de l'hypopharynx* 2016 :21-41.
50. **REYT.E, RIGUINI.C.**
Adénopathies cervicales EMC, ORL, 20 870 A 10,1999.
51. **Davis RK, Kriskovitch MD, Galloway EB, Buntin CS, Jepsen MC.** Endoscopic supraglottic laryngectomy with postoperative irradiation. . s.l. : *AnnOtolRhinol Laryngol*, 2004. 3 : 132-8.148.
52. **Netter, F H.**
Précis d'anatomie clinique de la tête et du cou. PARIS : Paris Masson , 2009.
53. **Parkin DM, CS Muir CS.**
Cancer incidence in five continents. (Vol VI) Lyon. IARC SciPubl 1992:940-1.
54. **Chevalier, Dubrulle.F, Vilette.B.**
Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. s.l. : EMC encyclopédie médi-co-chirurgicale 2001, 20-, 2001.
55. **Hammami B, Mnejja M, Bouguacha L, Achour I, Khaireddine BM, Chakroun A,, Charfeddine L, Ghorbel A.**
Cancer du larynx : confrontation anatomoclinique et scannographique. *Feuillets de radiologie* 2011 ; 52 :17-24.
56. **Robet Y, Rocourt N, Chevalier D, Duhamel A, Carcasset S, Lemaitre L.**
Helical CT of the larynx : a comparative study with conventional CT scan. *Chi Radiol* 1996 ; 51 : 882 - 5.
57. **Charai I.**
Le cancer du larynx chez la femme. These n°4/2018, université sidi mohamed ben abdellah-faculté de medecine et de pharmacie de Fes.
58. **M. Gavid et J.-M. Prades.**
Otorhinolaryngologie,2020-04-01, volume 35 , numéro 2 , pages 1-17, ELSEVIER MASSON.

59. Jaime Caro J, Salas M, Ward A.

Anemia as an independant prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer*, 2001 ; 91(12): 2214–21.

60. Kumar P.

Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *The Oncologist*, 2000; 5(2) : 13–18.

61. JLE – Bulletin du Cancer – Bonnes pratiques diététiques en cancérologie : dénutrition et évaluation nutritionnelle [Internet]. [cité 2024 mai 23]; Available from:

[https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-](https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/bonnes_pratiques_dietetiques_en_cancerologie_denutrition_et_evaluation_nutritionnelle_70194/article.phtml)

[docs/bonnes_pratiques_dietetiques_en_cancerologie_denutrition_et_evaluation_nutritionnelle_70194/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/bonnes_pratiques_dietetiques_en_cancerologie_denutrition_et_evaluation_nutritionnelle_70194/article.phtml)

62. Raitola HS, Pukander JS.

Changing trends in the incidence of laryngeal cancer. *Acta Oncol* 1997 ; 36 (1) : 33–6.

63. Ferlito A.

Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed at the ORL department of Padna university from 1966 to 1976 . *Acta Otolaryngologica*, supplement, 1976 ; 342 : 1–88.

64. Leroux –Robert J.

Etude statistique de 620 carcinomes laryngés opérés personnellement depuis plus de 5 ans (1955–1969). *Ann Otolaryngol*. 1974 ; 91 : 445–458.

65. Desaulty A, Sancho H.

Etude prospective des epitheliomas du larynx (EPEL 1975– 1981) *Ann Otolaryng*. 1983 ; 100 : 167–180.

66. Sobin LH, Wittelkind CH.

TNM Classification of malignant tumours. Geneva: UICC; 2002 (272p).

67. Righini C, Mouret P, Wu D, Blanchet, Reyt E.

Is hepatic ultrasonography necessary in the initial check-up of patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tract. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2001 ; 118 (6) : 359–64.

68. Obid, R., Redlich, M., & Tomeh, C.

The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 31(1), 1–11. doi:10.1016/j.coms.2018.09.001 10.1016/j.coms.2018.09.001.

69. Boudrant A.

Stratégie de preservation laryngee dans les carcinomes epidermoides localement avances du larynx et de l'hypopharynx. Thèse N° /2011, Faculte henri poincare, nancy-faculte de medecine de nancy.

70. Horn S, Ozsahin M, Lefèbvre JL, Horiot JC, Lartigau E.

Larynx preservation : what is the standard treatment. *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2012 ; 84 : 97–105.

- 71. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al.**
Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 (17) :1695–1704.
- 72. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al.**
Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 ; 357(17) :1705– 1715.
- 73. Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, et al.**
Multicenter phase I–II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 :1096–104.
- 74. Lorch JH, Goloubesa O, Haddad R, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al.**
Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous–cell cancer of the head and neck : longterm results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 :153–9.
- 75. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al.**
Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5–fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Nat Cancer Inst* 2009 ; 101 :498–506.
- 76. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al.**
Long–term Results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5–fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2015 :108.
- 77. Pointreau Y, Schick U, Huguet F.**
Place et interet de la chimiotherapie d'induction des cancers des VADS. *Cancer/ Radiother* 2017 ; 21 :505–509.
- 78. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.**
Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous–cell carcinoma: three metaanalyses of updated individual data. MACH–NC Collaborative Group. Meta– Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000 ;355 (9208) : 949–955.
- 79. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al.**
Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous–cell carcinoma of the head and neck : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992 ; 10(8) : 1245– 1251.
- 80. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events,**
Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Available from: <http://ctep.cancer.gov>.2006
- 81. JD Cox, Stetz J, Pajak TF.**
Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 ; 31(5) : 1341–1346.
- 82. Laccourreye H.**
Traitement chirurgical du cancer du larynx au cours du XXème siècle. *Ann Oto laryngol Clin Cervico–faciale Bull Société Oto–laryngol Hôpitaux Paris* 2000 ; 117 :237–47.

- 83. Huet PC.**
Cancer de l'épiglotte. Hyo-thyro épiglottectomie. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1938 ; 2 :1052-5.
- 84. Alonso JM.**
Conservative surgery of the larynx. Trans Am Acad Ophtalmo Otolaryngol 1947 ; 51 :633-42.
- 85. Leroux-robert J.**
La laryngectomie horizontale sus-glottique conservatrice de la fonction vocale. Bull Acad Nat Med 1955 ; 139 :358-63.
- 86. Andre P, Pinel J, Laccourreye H.**
La chirurgie partielle verticale des cancers du sinus piriforme. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1965 ; 82 :901-8.
- 87. Piquet JJ, Darras JA, Berrier A, Rous X, Garcette L.**
Les laryngectomies subtotaux fonctionnelles avec cricohyoidopexie : technique, indications, résultats. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1986 ; 103 :411-5.
- 88. OUAZ K.**
Évaluation des protocoles de préservation laryngée GORTEC2000-01 et TREMLIN en fonction des sous-localisations laryngées et hypopharyngées. Thèse N° /2013, université François-Rabelais-Faculté de médecine de Tours.
- 89. Tomifuji M, Araki K, Uno K, Kamida D, Tanaka S, Suzuki H, Tanaka Y, Kumura E, Hirokawa S, Taniani S, Shiotani A.**
Transoral videolaryngoscopic surgery for laryngeal and hypopharyngeal cancer- technical updates and long-term results. Auris Nasus Larynx 2019.
- 90. Piquet JJ, Chevalier D.**
Laser et exérèse glottique. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1993 ; 110 :227-9.
- 91. Denaro N, Russi EG, Lefebvre JL, Merlano MC.**
A systemic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. Radiology and oncology 2014 ; 110 :16-24.
- 92. McLeod IK, Melder PC.**
Da Vinci robot-assisted excision of a vallecular cyst: A case report. Ear Nose Throat J 2005 ; 84 :170-2.
- 93. Weinstein GS, O'Malley BW, Hockstein NG.**
Transoral robotic surgery : Supraglottic laryngectomy in a canine model. Laryngoscope 2005 ; 115 :1315-9.
- 94. Hockstein NG, olan JP, O'Malley BW, Woo YJ.**
Robotic microlaryngeal surgery: A technical feasibility study using the daVinci surgical robot and an airway mannequin. Laryngoscope 2005 ; 115 :780-5.
- 95. Hockstein NG, O'Malley BW, Weinstein GS.**
Assessment of intraoperative safety in transoral robotic surgery. Laryngoscope 2006 ; 116 :165-8.

- 96. Weinstein GS, O'Malley BW, Snyder W, Hockstein NG. Hockstein NG.**
Transoral robotic surgery :Supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007 ; 116 :19–23.
- 97. Park YM, Byeon HK, Chung HP, C**
omparison of treatment outcomes after transoral robotic surgery and supraglottic partial laryngectomy: Our experience with seventeen and seventeen patients respectively. *Clin Otolaryngol* 2013 ; 38 :270–4.
- 98. Morisod B, Simon C.**
Applications de la chirurgie robotique transorale dans les tumeurs de la sphère ORL. *Revue Médicale Suisse* 2013. 9 :1765–1769.
- 99. Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW.**
CISdichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1977 ;61 :359–66.
- 100. Drelichman A, Cummings G, Al Sarraf M.**
A randomized trial of the combination of cis–platinum, oncovin and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* ;1983 ; 52 :399–403.
- 101. Pivot X, Schneider M, Demard F.**
Carcinomes epidermoides des voies aerodigestives supérieures : nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques ;2003, 287 :153.
- 102. Baumöhl J, Klimo J, Andrasina I, Jutka K.**
Combined chemotherapy and radiotherapy in the treatment of advanced head and neck cancer using cisplatin. *Neoplasma* 1987 ;34 :497– 502.
- 103. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, and Forastiere AA.**
Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23(34) :8646–54.
- 104. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I et, al.**
Platinum–based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 ; 359(11) :1116–27.
- 105. Bourhis j, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez–, Pousa A, Hitt R, Vega Villegas ME, Duck I, Rosine D, Amellal N, et al.**
Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24(18) : 2866–72.
- 106. Haddad RI, Tishler RB, Norris C, Goguen L, Balboni TA, Costello R, Wirth L, Lorch, J, Andreozzi B, Annino D, and Posner MR.**
Phase I study of C–TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27(27) :4448–53.

107. **Xuan S, Caiyun H, Weichao C, Zhaoqu L, Yong C, Ankui Y.**
Sequential four-drug chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for larynx preservation in resectable advanced larynx and hypopharynx cancer : a pilot study. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery* 2016 :9.
108. **Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, et al.**
Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *.s.l. : Eur Arch Otorhinolaryngol* , 2009. 266:1333.
109. **Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group,, Wolf GT, Fisher SG, et al.**
Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *s.l. : N Engl J Med* , 1991. 324:1685.
110. **Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al.**
Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *. s.l. : J Clin Oncol*, 2013. 31:845.
111. **Hong WK, Lippman SM, Wolf GT.**
Recent advances in head and neck cancer--larynx preservation and cancer chemoprevention: the Seventeenth Annual Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *. s.l. : Cancer Res* , 1993. 53:5113.
112. **Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al.**
Larynx preservation in piriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 890-9.
113. **Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al.**
Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *. s.l. : Ann Oncol* , 2012. 23:2708.
114. **Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C,, Bourhis J, Pignon JP, MACH-CH Collaborative group.** Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *s.l. : Radiother Oncol.* 2011;100(1):33. .
115. **Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. I.**
Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *s.l. : Ann Oncol* ,2017. 28:2206.
116. **Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich, M, Kölbl O, Hautmann MG, Strutz J, Schreiber F, Bockmühl U, Schilling V, Feyer P, de Wit M, Maschmeyer G, Jungehülsing M,, Schroeder U, Wollenberg B, Sittel C, Münter M, and others.**
chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) vs. Cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy -final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *s.l. : The European Society for Medical*,2018.

117. **Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire, C, de Raucourt D, Malard O, Degardin M, Tuchais C, et al.**
Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation : The TREMPIN randomized phase II study. s.l. : J. Clin. Oncol., 2013,. 31 :853-859..
118. **Bonomi MR, Blakaj A, Blakaj D.**
Organ preservation for advanced larynx cancer : A review of chemotherapy and radiation combination strategies. Oral Oncology . 2018 ;. 86 :301-306..
119. **Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et, al.**
Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer : 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. s.l. : Lancet Oncol, 2010. 11 :21-8..
120. **Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT.** Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. s.l. : J Oncol Pract , 2018. 14:123.
121. **Hitt R, Amador ML, Quintela-Fandino M, et al.**
Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2006 ; 106(1) : 106-111.
122. **Argiris A, Lefebvre JL.**
Laryngeal Preservation Strategies in Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. Frontiers in oncology 2019 ; 9 : 419;1-7.
123. **Forastiere AA, Weber RS, Trotti A.**
Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. . s.l. : J Clin Oncol , 2015. 33:3262.
124. **Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et, al.**
Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. Oral Oncol 1998 ; 34 : 224-8.
125. **Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, Kölbl O, Hautmann, MG, Strutz J, Schreiber F, Bockmühl U, Schilling V, Feyer P, de Wit M, Maschmeyer G, Jungehülsing M, Schroeder U, Wollenberg B, Sittel C, Münter M, Lenarz T, Klussmann, JP, Guntinas-Lichius O, Rudack C, Eich HT, Foerg T, Preyer S, Westhofen M, Welkoborsky HJ, Esser D; Thurnher D; Remmert S; Sudhoff H; Görner M; Bünzel J; Budach V, Held S; Knödler M, Lordick F, Wiegand S, Vogel K, Boehm A, Flentje M, et al.**
Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) vs. Cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy – final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. The European Society for Medical Oncology 2018.
126. NCCN Guidelines Version 2.2022 Cancer of the Glottic Larynx.
127. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

128. **Céruse. P, Ltaief. B, Buiret. G, Cosmidis. A, Tringali.**
Anatomie descriptive, endoscopique et radiologique du larynx. s.l. : EMC ORL , 2021.
129. **B, CHEVALIER D.DUBRULLE F.**
VILLETTE. ANATOMIE DESCRIPTIVE ENDOSCOPIQUE ET RADIOLOGIQUE DU LARYNX. s.l. : EMC ORL, 2010.
130. **Carter HV.**
Anatomy of the Human Body, Gray's Anatomy 1918 :951–952.
131. **Pr. Y. ROCHDI , Pr.M.D. EL AMRANI , Dr.Y.LAANANI.**
Anatomie du larynx.
132. L'anatomie et fonctions du larynx <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/voies-aeriennes/cancers-du-larynx/la-maladie/un-peu-danatomie.html/>
133. **Ahmed Mellal.**
Application pratique de l'anatomie humaine – Tome 1 VISCERALES DU TROC Appareils de relation. s.l. : PBLIBOOK, AOUT 2010.
134. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques guide pratique de ventilation . chu de rouen normandie : s.n., 2014.
135. http://phoniatriestrasbourg.free.fr/Site_6/Larynx__physiologie.html



قسم الطبيب :

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، و أكتم

سِرَّهُم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

سنة 2024

أطروحة رقم 236

أهمية بروتوكول حفظ الأعضاء في علاج سرطانات الحنجرة:
تجربة قسم الأنف والأذن والحنجرة في مستشفى العسكري ابن

سينا مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/06/05

من طرف:

السيدة سميرة بنزي

المزداة في 05 نوفمبر 1996 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الحنجرة المتقدم - الحفاظ على الحنجرة - العلاج

اللجنة

الرئيس

ي. الدرواسي

السيد

أستاذ في جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة

م. الاخيري

السيد

المشرف

أستاذ في جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة

ن. همون

السيد

الحكام

أستاذ في قسم الأشعة

ع. الجليل

السيد

أستاذ في جراحة الأذن و الأنف و الحنجرة

