



HAL
open science

Carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires de l'enfant: à propos de 18 observations dont 11 seconds cancers

Pierre-Olivier Vedrine

► **To cite this version:**

Pierre-Olivier Vedrine. Carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires de l'enfant: à propos de 18 observations dont 11 seconds cancers. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01739133

HAL Id: hal-01739133

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739133v1>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Le 26 Juin 2002

par

Pierre Olivier VEDRINE

**CARCINOME MUCO-EPIDERMOÏDE
DES GLANDES SALIVAIRES DE
L'ENFANT**

(A PROPOS DE 18 OBSERVATIONS DONT 11 SECONDS CANCERS)

Examineurs de la thèse :

M. Professeur C. SIMON

Président

M. Professeur D. SOMMELET)

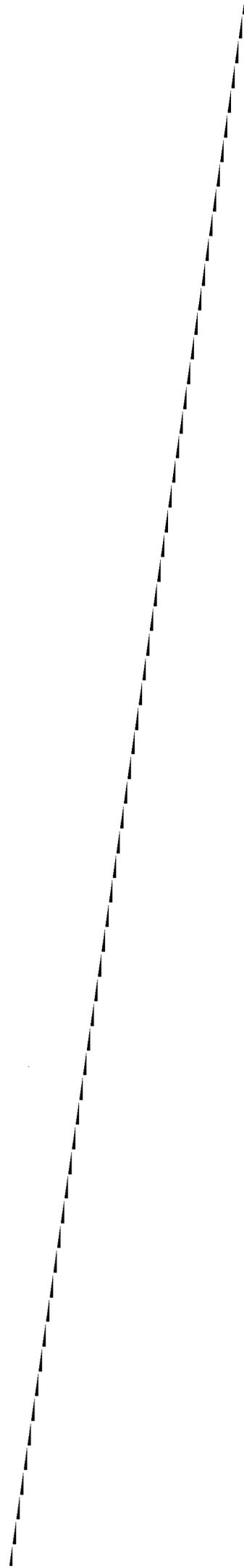
M. Professeur P. BEY)

M. Professeur R. JANKOWSKI)

M. Docteur L. COFFINET)

Juges







THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Le 26 Juin 2002

par

Pierre Olivier VEDRINE

CARCINOME MUCO-EPIDERMOIDE DES GLANDES SALIVAIRES DE L'ENFANT

(A PROPOS DE 18 OBSERVATIONS DONT 11 SECONDS CANCERS)

Examineurs de la thèse :

M. Professeur C. **SIMON**

Président

M. Professeur D. **SOMMELET**)

M. Professeur P. **BEY**)

M. Professeur R. **JANKOWSKI**)

M. Docteur L. **COFFINET**)

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs
 du 1^{er} Cycle :
 du 2^{ème} Cycle :
 du 3^{ème} Cycle :
 de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER
 Mme le Professeur Michèle KESSLER
 Mr le Professeur Jacques POUREL
 Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
 Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
 Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
 Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
 Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
 Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
 Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
 Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
 Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
 Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
 Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
 Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
 Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
 Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE1ère sous-section : *(Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)*Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIIEWSKI - Docteur Véronique VENARD2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE****1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUIE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Claude SIMON,
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie,
Chef de service au C.H.U. de Nancy.

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de ce travail.

Nous espérons nous montrer digne de la confiance que vous nous témoignez et sommes très enthousiaste et impatient de poursuivre notre formation à vos côtés.

A MADAME LE PROFESSEUR Danièle SOMMELET,
Professeur de Pédiatrie,
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques,
Chef de service au C.H.U. de Nancy,

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur de nous confier ce travail.
Nous vous remercions de vos encouragements souriants et chaleureux.

Nous avons tiré un riche enseignement de cette approche pluridisciplinaire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Pierre BEY,
Professeur de Radiothérapie,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et de nous avoir apporté l'orientation radiothérapique nécessaire pour aborder un tel sujet.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Roger JANKOWSKI,
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail,
Jugement qui ne pouvait se passer de votre vision éclairée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Laurent COFFINET,
Praticien Hospitalier, C.H.U. de Nancy

Tu nous as inculqué avec un grand sens pédagogique
les principes de l'O.R.L. pédiatrique.

Tes compétences et ta disponibilité sont en permanence au service des patients et de tes
élèves.

A Nos Maîtres d'internat,

Auxquels nous savons gré de nous avoir transmis un peu de leur savoir étendu :

Monsieur le Professeur **H. HEPNER**

Monsieur le Professeur **J. AUQUE**

Monsieur le Professeur **G. FIEVE**

Monsieur le Professeur **G. GROSDIDIER**

Monsieur le Docteur **B. MONTINET**

Monsieur le Professeur **J.F. CHASSAGNE**

Monsieur le Docteur **J.L. VERHAEGHE**

A NATHALIE,

Merci de ta patience et de ton amour.

Tu es la force qui me permet d'avancer et d'affronter les difficultés de la vie.

A FLORIE,

Notre vie a changé depuis ta naissance, tes cris, tes joies, et tes pleurs nous rappellent de profiter de chaque moments de la vie.

A MES PARENTS,

Merci de m'avoir aidé à être ce que je suis aujourd'hui, soyez encore fier de moi, je vous aime.

A MES FRERES,

Mes deux frères qui seront toujours pour moi plus que des frères : des amis !! ??!

Merci d'être toujours là.

A SYLVIE et IRENE

Pour leur aide et leur confiance.

A TOUTES MA FAMILLE,

Merci de m'avoir aidé, soutenu et aimé.

A TOUS MES AMIS,

Ceux de Clermont, de Paris et de Nancy

TOUT SPECIALEMENT,**A CHRISTOPHE REYNIER,**

Pour son amitié, sa sincérité en amitié, et surtout pour m'avoir supporté en Chine pendant un mois, bravo ! merci Goulu !

A DANIEL ARNAUD,

Pour son amitié, qui avec le temps et les distances est toujours restée intacte.

POUR LEUR AMITIE :

David, Hervé, Marie-Ange, Valérie, Sandrine et Sandrine, Philippe, Pascal, Laurent, Xavier, Vincent, Sophie.

A l'ensemble du personnel du Service d'O.R.L. et Chirurgie Cervico-Faciale de l'Hôpital Central de Nancy,

Merci de votre gentillesse, votre enthousiasme, votre disponibilité et votre efficacité.
Travailler avec vous est un véritable plaisir.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

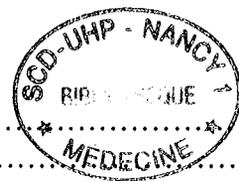
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".



INTRODUCTION.....	20
CHAPITRE I : LES GLANDES SALIVAIRES.....	23
1. Généralités.....	24
2. Embryologie.....	24
3. Anatomie.....	25
a. parotide	
b. sous-maxillaire	
c. sub-linguale	
d. glandes accessoires	
4. Histologie.....	34
a. histo-morphologie	
b. types cellulaires en présence	
5. Physiologie.....	40
PARTIE II : TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES.....	41
1. Généralités.....	42
2. Tumeurs des glandes salivaires chez les enfants et adolescents.....	44
3. Tumeurs bénignes.....	46
4. Tumeurs malignes.....	47
5. Type selon la localisation.....	48
PARTIE III : CARCINOME MUCO-EPIDERMOIDE.....	50
1. Epidémiologie	51
2. Aspect anatomo-pathologique.....	53
3. Signes cliniques.....	56
4. Evaluation radiologique.....	59
a. bilan d'extension loco-régional	
b. bilan d'extension à distance	
5. Bilan anatomo-pathologique	60
a. biopsie aspiration à l'aiguille fine	
b. examen extemporané	
c. grade histologique	
6. Stades cliniques.....	62
7. Facteurs pronostiques.....	67
8. Traitement.....	69
a. généralités	
b. traitement chirurgical	
- glande salivaire	
- aires ganglionnaires	
c. radiothérapie	



- généralités.....
- photons X et G et électrons.....
- neutrons.....
- complication de la radiothérapie.....
- d. chimiothérapie.....
- e. traitement des récurrences.....
- f. surveillance.....

PARTIE IV : SERIE PERSONNELLE.....81

PARTIE V : COMMENTAIRES.....125

- 1.Série personnelle.....126
- 2.Epidémiologie.....126
- 3.Survie et contrôle loco-régional des CME.....130
- 4.Traitement.....131
- 5.Seconds cancers.....132

CONCLUSION.....136

BIBLIOGRAPHIE.....139

INTRODUCTION

INTRODUCTION



Les tumeurs bénignes ou malignes des glandes salivaires sont rares dans la population générale ; elles ne représentent que 1% des tumeurs de la tête et du cou [1].

5% seulement de ces tumeurs se rencontrent dans l'enfance ou l'adolescence. [2-4].

Parmi les tumeurs malignes des glandes salivaires principales ou accessoires, le type histologique muco-épidermoïde (CME) fait parti des deux cancers les plus fréquemment rencontrés chez l'adulte et chez l'enfant [2, 5].

Le pronostic vital des tumeurs malignes de l'enfant a fait de considérables progrès pendant ces trois dernières décades. Les traitements cytotoxiques, radiothérapie et surtout chimiothérapie sont un des éléments clé de cette évolution. Cependant les effets secondaires et les complications parfois sévères de ces thérapeutiques constituent un prix lourd à payer pour ce que certains auteurs ont appelé une « épidémie de survie » [6].

Une de ces complications majeures est la survenue d'un second cancer dans les années suivant le traitement de la première tumeur. Les carcinomes muco-épidermoïdes des glandes salivaires font partie des seconds cancers.

Dans ce travail nous aborderons dans une première partie les notions fondamentales embryologiques, anatomiques et histologiques indispensables à la compréhension de la notion de cancer des glandes salivaires.

Dans une deuxième partie, nous traiterons des différents types histologiques en fonction de l'âge et de la glande salivaire.

Dans une troisième partie, nous traiterons de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes muco-épidermoïdes des glandes salivaires chez l'adulte.

Dans une quatrième partie, nous exposerons les cas de 18 patients âgés de moins de vingt ans, pris en charge pour un carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires, onze d'entre eux avaient déjà été traités pour un premier cancer.

Puis dans une cinquième partie nous traiterons des particularités du carcinome muco-épidermoïde dans la population pédiatrique, et définirons la notion de second cancer en déterminant les types des premiers et seconds cancers, leur délai d'apparition et les facteurs de risque.

LES GLANDES SALIVAIRES

LES GLANDES SALIVAIRES

1. Introduction

On distingue les glandes salivaires principales, paires, bien individualisées : la parotide, la glande sous-mandibulaire, la glande sub-linguale et les glandes salivaires accessoires (disséminées au niveau des voies aéro-digestives supérieures, de très petit volume).

2. Embryologie

Trois paires de glandes salivaires se développent chez l'homme : les glandes parotides, les sous-mandibulaires et les sublinguales. Elles se développent à partir de la sixième semaine de vie embryonnaire [7, 8].

Les glandes salivaires qui apparaissent les premières sont les parotides, entre les sixièmes et septièmes semaines de développement.

Les glandes sous-mandibulaires se forment à la fin de la sixième semaine et la glande sublinguale à la fin de la huitième semaine de développement.

La glande parotide s'individualise à partir d'une invagination en forme de sillon de l'ectoblaste. Elle est située au niveau du pli séparant le bourgeon maxillaire du bourgeon mandibulaire. Ce sillon se différencie en un conduit tubulaire qui s'enfonce dans le mésenchyme sous-jacent, tout en gardant une ouverture ventrale à l'angle de la bouche primitive.

A la différence des autres glandes salivaires, la parotide subit une encapsulation tardive qui peut rester incomplète.

L'ouverture ventrale sera transférée à la face interne de la joue au moment où les portions jugales des bourgeons maxillaire et mandibulaire s'unissent. L'extrémité dorsale, aveugle, du tube se différencie pour constituer la glande parotide, alors que le tube lui-même devient le conduit parotidien (futur canal de Sténon).

Des invaginations semblables de l'endoblaste du plancher oral et des sillons para-linguaux, sont respectivement à l'origine des glandes sous-mandibulaires et sublinguales.

Au troisième mois, le tissu lymphoïde se répartit autour et à l'intérieur de l'ébauche salivaire, expliquant les nappes lymphoïdes en périphérie et très souvent au sein des glandes salivaires.

3. Anatomie

Il existe trois glandes salivaires principales, situées hors des limites de la cavité buccale, et de nombreuses petites glandes salivaires dites accessoires, annexées aux diverses parties de la muqueuse buccale.

On distingue d'arrière en avant :

- Les glandes parotides
- Les glandes sous-mandibulaires
- Les glandes sublinguales

a) La parotide

La parotide est moulée sur les parois de la loge parotidienne qui est prismatique (Fig.4), coincée entre la branche montante du maxillaire inférieur en avant, le conduit auditif externe au-dessus, les apophyses mastoïde et styloïde et les muscles qui s'y attachent en arrière.

De cette loge s'échappent deux prolongements, l'un antérieur et massétérin, l'autre interne et para-amygdalien, mais inconstant.

La surface de la glande est lobulée, de coloration grise tirant vers le jaune.

Son poids est en moyenne de 25 grammes.

La parotide est irrégulièrement prismatique et triangulaire. On lui décrit une face latérale, une face antérieure, une face postérieure, deux extrémités (l'une supérieure, l'autre inférieure), trois bords (un antérieur, un médial et un postérieur).

La parotide est divisée en deux lobes par un plan fibro-celluleux qu'occupent dans leur traversée de la glande le nerf facial, la veine jugulaire externe et la veine communicante intra-parotidienne.

La parotide évacue ses sécrétions dans la cavité buccale par un canal excréteur, le canal de Sténon. Ce canal aux parois épaisses, blanchâtre, mesure 4 centimètres de long et 3 millimètres de diamètre. Le canal naît à la partie antérieure de la parotide. Il se dirige d'avant en arrière pour se terminer en regard de la première ou deuxième molaire supérieure, sur la face endo-buccale de la joue.

La vascularisation est assurée par les branches parotidiennes de la carotide externe et de l'artère auriculaire postérieure.

Le drainage veineux est assuré par la veine jugulaire externe et la veine communicante intra-parotidienne, qui se jette par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial dans la veine jugulaire interne.

L'innervation végétative est assurée par le nerf auriculo-temporal, par la branche auriculaire du plexus cervical superficiel et du sympathique annexé à la carotide externe.

Les vaisseaux lymphatiques vont aux ganglions parotidiens. Les ganglions parotidiens sont sus-aponévrotiques en pré-auriculaire, sous-aponévrotiques à la surface de la glande, et aussi intra-glandulaires. Le drainage se fait vers la chaîne ganglionnaire jugulaire interne et la chaîne spinale (Fig.1).

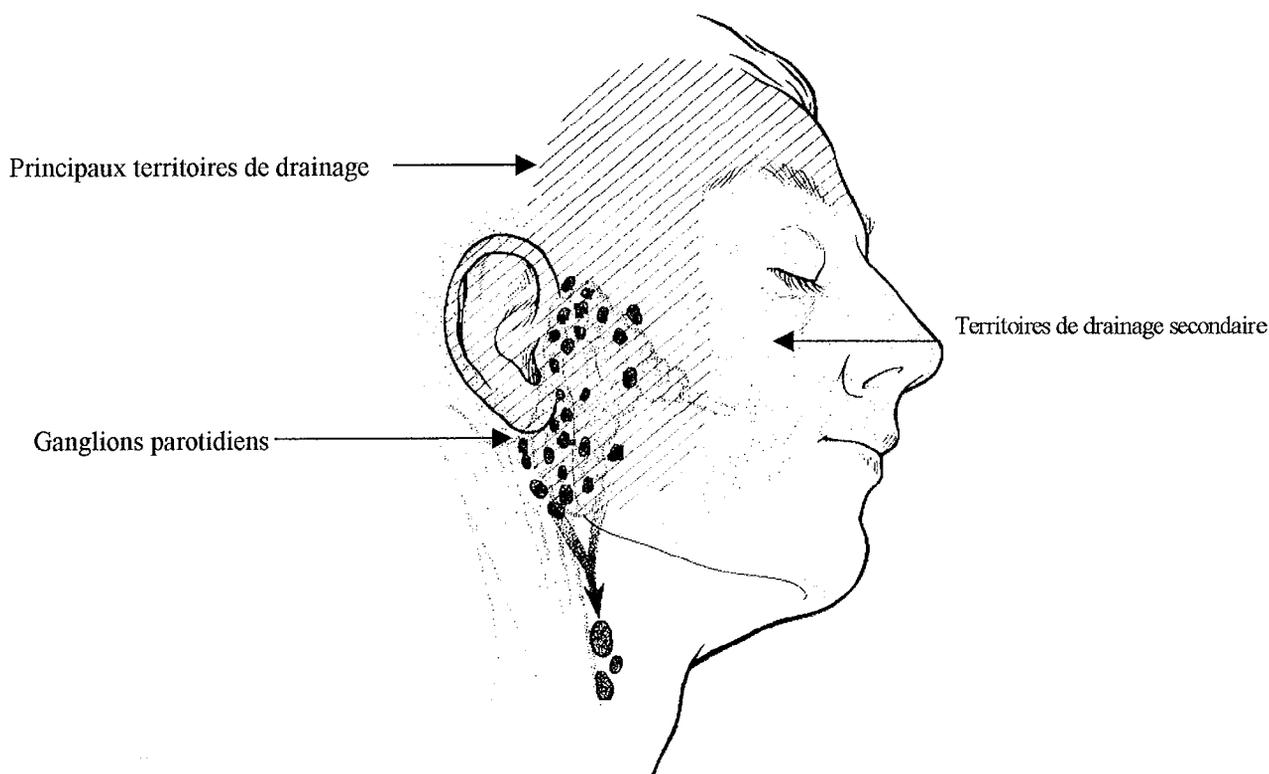


Figure 1: Territoires se drainant dans les ganglions parotidiens puis dans la chaîne jugulo-carotidienne, d'après Seifert [9].

b) La glande sous-mandibulaire

Elle se situe au niveau de la partie latérale de la région sus-hyoïdienne, entre la face interne de la branche horizontale de la mandibule (Fig.5), les muscles sus-hyoïdiens, la face latérale de la base de langue et celle du pharynx.

De la taille d'une grosse amande, elle pèse sept grammes, et est de couleur rosée.

La glande sous-mandibulaire est contenue dans une excavation ostéo-musculo-aponévrotique, appelée loge sous-mandibulaire.

Comme la parotide, on lui décrit trois faces, trois bords et deux extrémités.

Elle présente un prolongement antérieur au-dessus du muscle mylo-hyoïdien.

Le canal excréteur de la glande sous-mandibulaire est le canal de Wharton, conduit à parois minces de 4 centimètres de long et de 2 à 3 millimètres de large.

Le canal naît de la face profonde de la glande pour s'ouvrir par l'*ostium umbilicale* au niveau du plancher antérieur de la cavité buccale.

La vascularisation est assurée par les artères de la glande sous-mandibulaire provenant de l'artère faciale et de l'artère sous-mentale.

Les veines se jettent dans la veine faciale.

Les nerfs proviennent du ganglion sous-mandibulaire, du nerf lingual et de la corde du tympan par l'intermédiaire du nerf lingual.

Les lymphatiques se rendent aux ganglions sous-mandibulaires (rétro-glandulaire, rétro-vasculaire, pré-vasculaire et pré-glandulaire) et aux ganglions supérieurs de la chaîne jugulo-carotidienne (Fig.2)(Fig.3).

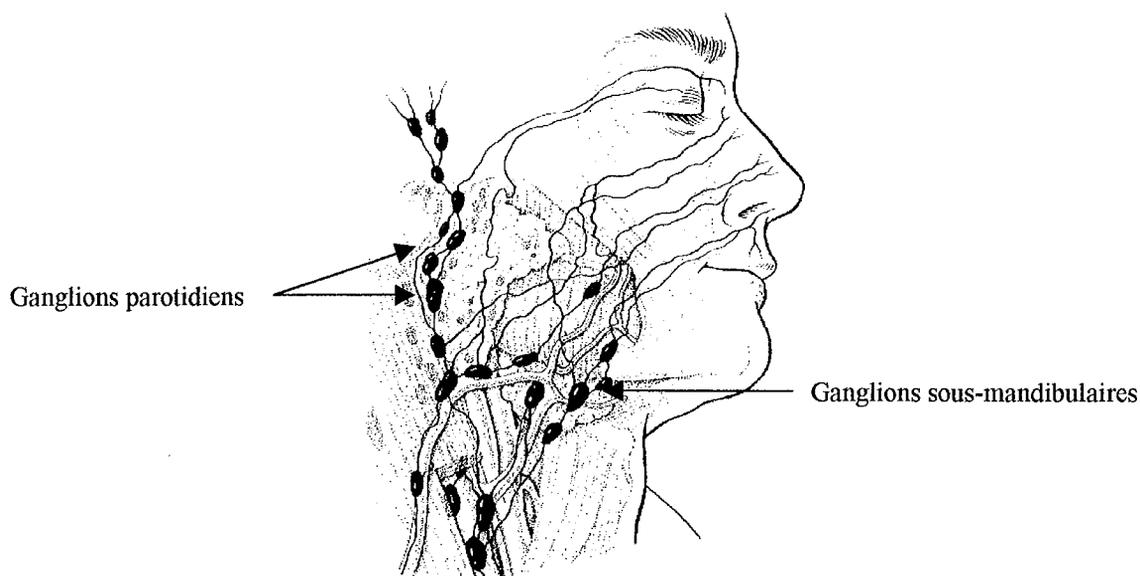


Figure 2: Ganglions des groupes parotidiens et sous-mandibulaires, d'après Seifert [9].

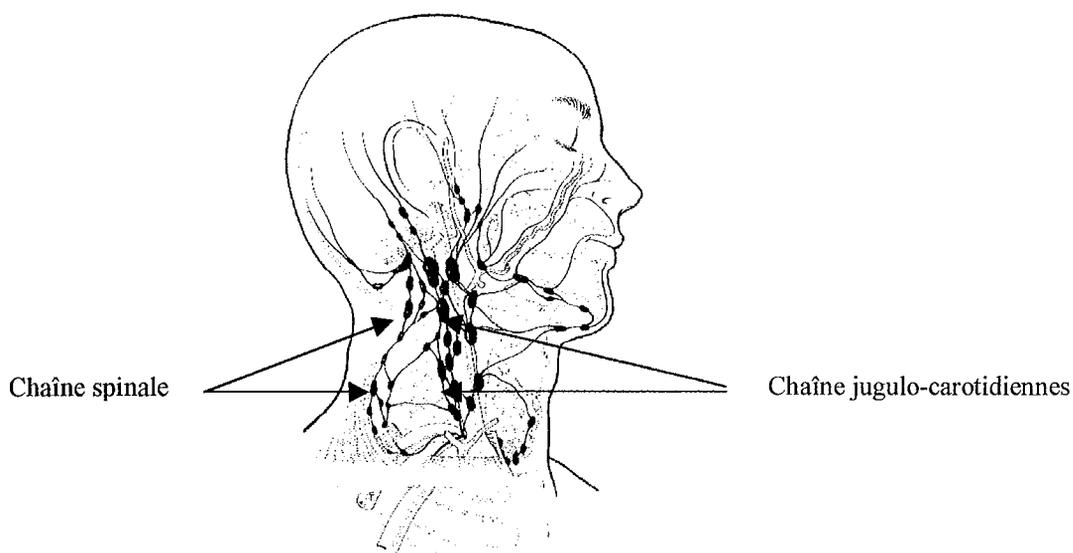


Figure 3 : Aires de drainage ganglionnaire au niveau cervical, d'après Seifert [9].

c) La glande sub-linguale

La glande sub-linguale est en fait constituée d'un amas d'une vingtaine de lobules glandulaires, allongés entre la branche horizontale de la mandibule en dehors et le canal de Wharton en dedans, et soulevant la muqueuse du plancher buccal en une crête salivaire.

Elle pèse environ 3 grammes, et mesure 3 centimètres de long, 15 millimètres de hauteur et 7 millimètres de largeur.

Elle possède une face interne et une face externe, un bord supérieur et un bord inférieur, une extrémité antérieure et une extrémité postérieure.

La glande possède autant de canaux excréteurs qu'il y a de petites glandes dans ce groupement.

Le plus gros des canaux excréteurs de l'amas glandulaire, le canal de Rivinus, qui s'ouvre juste en dehors de l'*ostium* du canal de Wharton, peut se jeter dans ce dernier.

La vascularisation est assurée par l'artère sublinguale, branche de l'artère linguale.

Les veines se jettent dans les veines linguales profondes et dans la veine ranine.

Les lymphatiques se rendent aux ganglions sous-mandibulaires et aux ganglions supérieurs de la chaîne jugulo-carotidienne.

L'innervation est assurée par le ganglion sublingual et la corde du tympan, par l'intermédiaire du nerf sublingual, branche du nerf lingual.

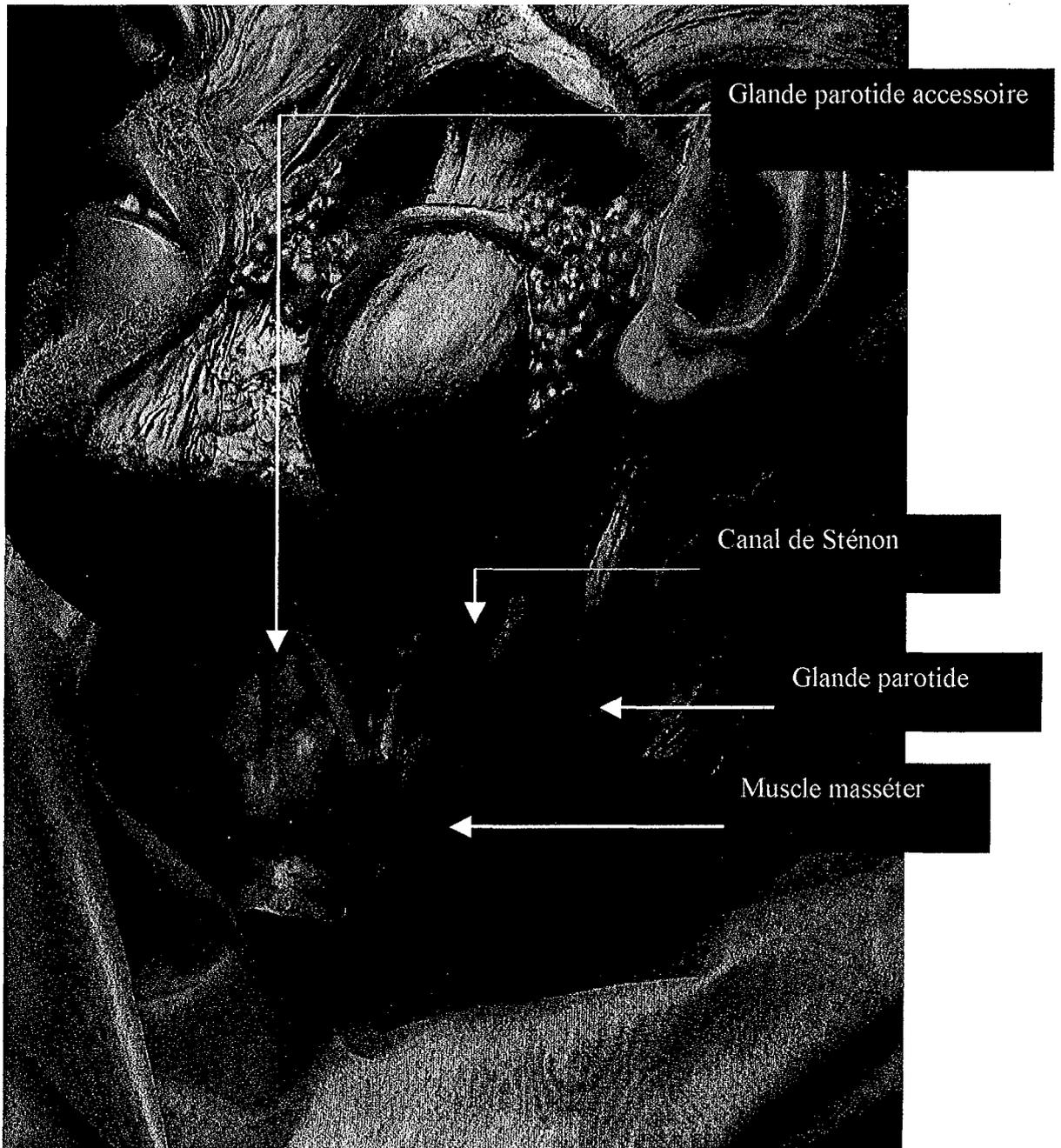


Figure 4 : Dissection de la glande parotide et de son canal excréteur (cire) [10].





Figure 5: Dissection des glandes salivaires parotide et sous-mandibulaire droites
(cire) [10].

d) Les glandes salivaires accessoires

Les glandes salivaires accessoires sont constituées d'une multitude de petites glandes (500 à 1000) dispersées dans la muqueuse de la cavité buccale excepté au niveau du palais antérieur et également au niveau du tractus aéro-digestif supérieur.

Elles sont regroupées sous forme de lobules.

Le diamètre de ces lobules glandulaires est de 1 à 5 mm. Chaque lobule a son propre conduit pour évacuer directement ses sécrétions dans la cavité buccale.

On distingue des glandes:

- Labiales à la face interne des lèvres ;
- Palatines et vélares, situées en dehors du raphé, à la partie postérieure du palais dur et au niveau du voile ;
- Du trigone rétro-molaire ;
- Jugales, à la face interne du muscle buccinateur et autour de l'orifice du canal de Sténon ;
- Linguale avec :
 - ✗ un groupe dorsal de Von Ebner au contact du V lingual, au fond des papilles caliciformes et foliées de la base de langue
 - ✗ un groupe marginal antérieur (glandes de Weber) à la pointe de la langue
 - ✗ un groupe latéral le long des bords de la langue
 - ✗ et un groupe postérieur en arrière du V lingual
- Il existe également des glandes de type salivaire dans le pharynx, au niveau des piliers des amygdales palatines, le nasopharynx, le larynx, les sinus para-nasaux, et la trachée.

4. Histologie [11]

a) Histomorphologie

Les glandes salivaires acineuses, tubuleuses ou mixtes, sont entourées d'une capsule formée de tissu conjonctif dense, le stroma.

De cette capsule partent des cloisons ou septa qui découpent, à l'intérieur du parenchyme glandulaire, des territoires plus ou moins nettement délimités qui forment des lobes puis des lobules.

Dans chaque lobule existent des segments sécréteurs (acini, tubes ou tubes mixtes) qui sont drainés vers un système de canaux constituant le segment excréteur par l'intermédiaire d'un court canal (le canal ou passage de Boll).

Ce canal conflue avec les canaux voisins semblables pour former des canaux dont le calibre est de plus en plus important et qui aboutissent aux canaux sus-lobulaires puis extra-lobulaires.

Les canaux extra-lobulaires cheminent dans les cloisons qui séparent les lobules et se réunissent pour donner naissance à des canaux de plus en plus volumineux qui se terminent par le canal excréteur de la glande.

Segments sécréteurs

✘ Les acini possèdent une forme sensiblement sphérique. En coupe, ils apparaissent constitués par des cellules en tronc de pyramide qui délimitent une lumière très réduite et qui sont entourées par une membrane basale dont elles sont séparées par les cellules myoépithéliales.

Les cellules acineuses ont l'organisation habituelle des cellules exocrines.

Les acini décrits classiquement comme séreux sont pour un certain nombre d'entre eux séro-muqueux et pourraient être désignés comme mixtes.

✘ Les tubes, entourés comme les acini par une lame basale et des cellules myoépithéliales, sont des formations allongées avec une lumière bien dessinée plus importante que celles des acini.

Les cellules tubulaires élaborent un mucus dont la composition biochimique varie suivant les glandes.

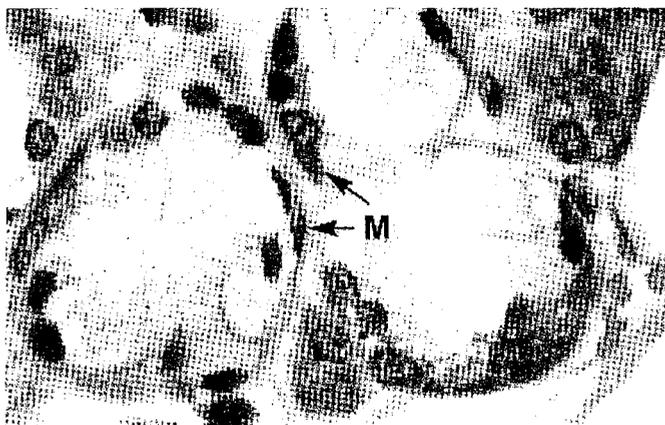


Figure 6: Cellules myoépithéliales [11].

✘ Les tubes mixtes sont formés pour leur plus grande partie par des cellules prismatiques de type muqueux. Ils possèdent en outre des cellules semblables à celles des acini, groupées en des formations appelées croissants de Gianuzzi, situées en dehors des cellules muqueuses et qui communiquent avec la lumière du tube par de fins canaux qui cheminent entre les cellules muqueuses.

Segments excréteurs

✘ Les canaux intercalaires ou de Boll, font suite aux cavités sécrétrices et représentent la partie initiale du système des canaux excréteurs. Ils ont une lumière de faible calibre, bordée par une assise de cellules cubiques.

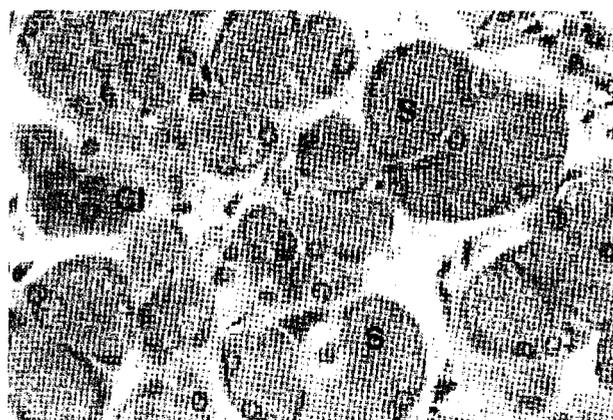


Figure 7: Canaux intercalaires [11].

✘ Les canaux striés ou canaux de Pfluger ou canaux excréto-sécrétoires, ont une lumière d'importance variable. Leur paroi est formée par des cellules prismatiques, hautes, avec un noyau allongé.

Les cellules épithéliales des canaux striés modifient la composition de la salive issue des cavités sécrétrices, et notamment leur teneur en électrolytes.

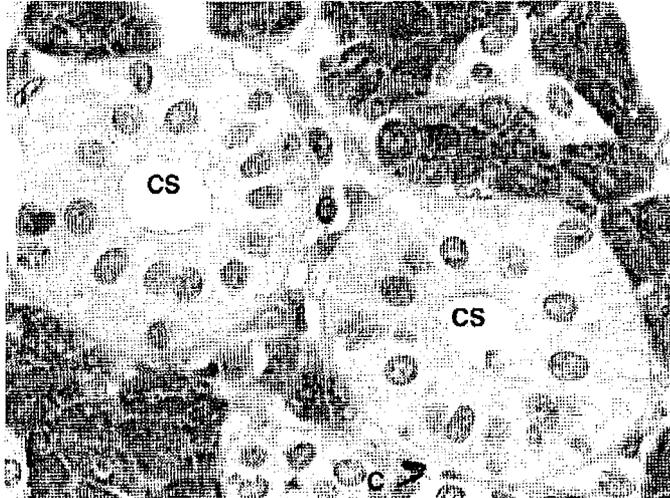


Figure 8: Canaux striés [11].

✘ Les canaux collecteurs ont une lumière variable.

Les plus petits d'entre eux ont une paroi constituée de cellules prismatiques assez peu différenciées. Les plus grands ont une paroi formée de deux assises de cellules ou plus tandis que, autour de ces cellules épithéliales, s'organise une enveloppe conjonctive au sein de laquelle peuvent apparaître, au niveau des plus gros canaux, quelques fibres musculaires lisses.

Les glandes parotidiennes

Il s'agit d'une glande acineuse composée et ramifiée.

Les unités sécrétrices sont constituées presque exclusivement de cellules séreuses.

Une quantité variable de tissu adipeux sépare les lobules parotidiens.

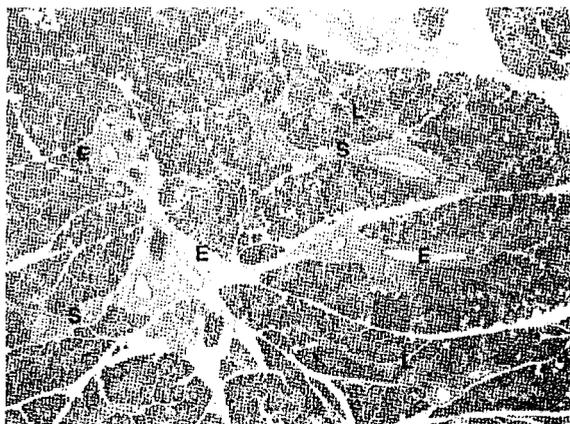


Figure 9: Glande parotide.

Les glandes sous-mandibulaires

Elles sont de type mixte, contenant à la fois des éléments muqueux et séreux, avec une prédominance des cellules séreuses.

Les acini sécrétoires sont principalement constitués de cellules épithéliales, responsables de la sécrétion séreuse. Ils ont une forme arrondie.

Les cellules à mucus se colorent faiblement et contiennent un cytoplasme clair, formant souvent des tubules aveugles, l'extrémité aveugle renfermant un croissant de cellules séreuses ou croissant de Gianuzzi.

Ces croissants de cellules séreuses ne limitent pas la lumière des acini, mais y déversent leur sécrétion par de petits canaux situés entre les cellules muqueuses.

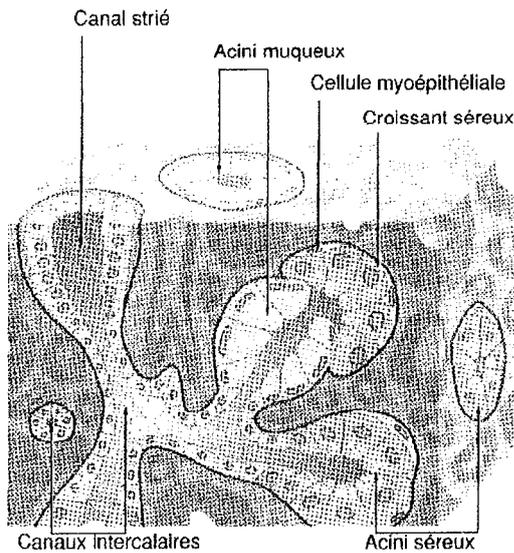


Figure 10: Schéma de la structure de la glande sous-mandibulaire.



Figure 11: Schéma de la structure de la glande sous-mandibulaire.

Les glandes sublinguales

Il s'agit de glandes tubulo-acineuses composées et ramifiées.

Elles sont formées de cellules séreuses et muqueuses.

Elles ne comportent pas d'acini exclusivement séreux. Les cellules muqueuses sont beaucoup plus nombreuses que les cellules séreuses. Les cellules séreuses se regroupent en croissants de Gianuzzi.

Ces glandes ne possèdent pas de capsule conjonctive distincte.

Le tissu interstitiel conjonctif, réparti autour des différents éléments glandulaires, contient des inclusions lymphatiques liées au développement embryologique particulier des glandes salivaires.

Ces ganglions intra-glandulaires contiennent, dans leur médullaire, des inclusions salivaires.

b) Les cellules salivaires

Les cellules séreuses

Elles sont habituellement pyramidales.

Leur base, large, repose sur la membrane basale. Leur extrémité apicale, étroite et pourvue de courtes micro-villosités, est en rapport avec la lumière.

Elles sont unies les unes aux autres par des zones de jonction complexes.

Ces cellules possèdent toutes les caractéristiques de cellules productrices de protéines. Les cellules séreuses se regroupent pour former des unités sécrétoires, sphériques, dont la lumière est centrale : les acini.

Les cellules muqueuses

Elles sont habituellement cubiques ou cylindriques. Leur noyau, ovalaire, apparaît plaqué à la base de la cellule.

Elles présentent toutes les caractéristiques des cellules sécrétrices de mucus.

Elles se regroupent le plus souvent sous forme de tubes, formés d'une rangée de cellules sécrétrices, cylindriques, entourant la lumière.

Les cellules myoépithéliales

Elles sont localisées entre la membrane basale et les cellules épithéliales des glandes et des canaux excréteurs.

Les cellules myoépithéliales qui entourent les acini sont particulièrement ramifiées ; par contre, celles qui sont associées aux tubes muqueux et aux canaux intercalaires, apparaissent fusiformes et se disposent parallèlement au grand axe du tube.

Leur fonction est de faciliter, par leur contraction, le déplacement des sécrétions vers les grands canaux.

5. Physiologie [12]

Les glandes salivaires reçoivent des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques qui se terminent, soit dans le conjonctif péri-lobulaire, soit au contact même des acini ou des tubes.

La régulation de la sécrétion de la salive fait intervenir des circuits réflexes dont le point de départ est très variable : stimuli olfactifs, gustatifs, viscéraux, psychiques...

La salive, élaborée à raison de 100 à 1500 ml par jour, est le premier suc digestif.

Elle a un rôle mécanique d'entraînement du bol alimentaire et un rôle de lubrifiant. Elle assure l'humidification de la cavité buccale et joue ainsi un rôle dans la phonation.

La salive contient diverses enzymes et notamment l'amylase et la maltase, qui participent à la digestion des glucides.

Par sa teneur en IgA, elle participe aux processus immunitaires de protection de l'organisme.

Les glandes salivaires, enfin, ont une activité endocrine : élaboration de Nerve Growth Factor, rénine, angiotensine et Epithelial Growth Factor.

La composition globale de la salive dépend du degré d'activité de chaque type de glande salivaire.

TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES

TUMEURS DES GLANDES SALIVAIRES

1. Généralités

Depuis les 50 dernières années, on note une remarquable évolution dans la prise en charge des tumeurs des glandes salivaires.

Foote et Frazell, en 1953, ont été les premiers à apporter un certain ordre dans cette catégorie de tumeurs. Leur étude sur environ 900 tumeurs des glandes salivaires majeures, publiée en 1953, a permis de simplifier la classification histologique de cette variété rare de lésions [13].

Les tumeurs des glandes salivaires, bénignes ou malignes, représentent 1% des tumeurs de la tête et du cou [1].

Leur faible incidence en rend l'étude difficile.

La majorité des tumeurs des glandes salivaires survient entre 40 et 70 ans.

Le sex-ratio est de l'ordre de 1,3 hommes pour 1 femme.

Deux tiers des tumeurs sont bénignes et un tiers sont malignes [5] [14]

Selon les séries, l'atteinte de la parotide représente de 70% [15] à 87% [13] de toutes les tumeurs salivaires.

Dans la seconde édition de la classification histologique des tumeurs épithéliales des glandes salivaires de l'Organisation Mondiale de la Santé [16, 17], plus étendue et plus détaillée que la précédente, ont été décrits 9 types de tumeurs bénignes et 17 types de tumeurs malignes.

Cela souligne l'étonnante diversité de ces tumeurs, qui rend leur diagnostic difficile. C'est dire combien une étroite collaboration anatomo-clinique s'avère indispensable.

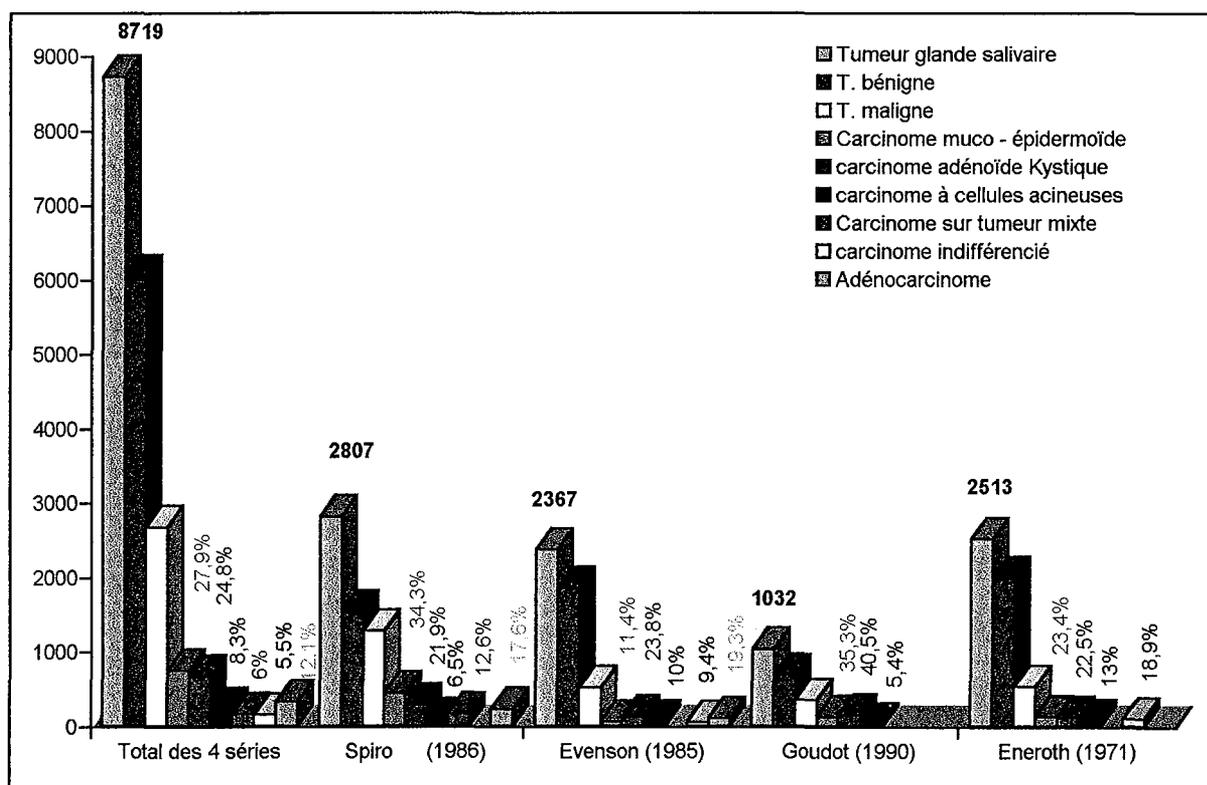


Figure 12: répartition selon les quatre plus grandes séries des tumeurs bénignes et malignes devant une tuméfaction ferme. Répartition des différents types histologiques de cancers (%) au sein des tumeurs malignes [15, 18, 19] [20]

2. Tumeurs des glandes salivaires chez les enfants et les adolescents

L'observation d'une masse localisée au niveau des glandes salivaires chez l'enfant ou l'adolescent est rare.

Cette classe d'âge regroupe environ 5% de toutes les tumeurs des glandes salivaires.

Taylor et al. rapportent 15 cas de cancers des glandes salivaires chez l'enfant [21], soit 2,5% des cancers de la tête et du cou dans leur population pédiatrique.

Suivant l'aspect clinique et macroscopique, on peut distinguer deux grandes variétés de tumeurs : les tumeurs vasculaires et les tumeurs solides.

Les tumeurs vasculaires sont des tumeurs congénitales ou constatées au cours des premiers mois de la vie. Leur évolution est très particulière, elle va dicter la conduite du chirurgien. Après une phase de croissance, la tumeur va involuer pour disparaître partiellement, parfois totalement. Elles représentent 60% de l'ensemble des tumeurs localisées au niveau des glandes salivaires [2, 22].

L'hémangiome est la tumeur vasculaire la plus fréquente, elle est molle, dépressible, et de taille parfois très importante. [2, 22]. Il affecte dans 80% des cas des filles et intéresse le plus souvent la parotide. Son évolution est spontanément favorable dans 50% des cas en trois ou quatre ans.

Le lymphangiome est également une tumeur vasculaire mais dont la fréquence est beaucoup moins importante.

Après avoir éliminé une lésion vasculaire, et si cette tuméfaction est dure, elle doit faire évoquer la possibilité d'une tumeur maligne [23], car devant une masse solide le risque de carcinome est d'environ 50% [4].

La plus importante série publiée est celle de l'Institut de Pathologie des Forces Armées en 1972, où, sur 9993 lésions localisées au niveau des glandes salivaires, 430 (4,3%) se trouvaient dans la population pédiatrique.

Seulement 54 des 168 tumeurs épithéliales dans ce groupe étaient malignes, la population la plus importante était celle des CME (20 cas)[2].

Dans une série de patients suivis à l'Université de Iowa, on compte 587 tumeurs non vasculaires des glandes salivaires dont 19 chez des enfants de moins de 17 ans, soit 3,2%.

Sept étaient des tumeurs malignes [24].

Sur 1600 patients de tous âges traités à la Clinique Mayo pour une tumeur de la parotide, seulement 3% étaient âgés de moins de 16 ans au jour du diagnostic ; 50% de ces tumeurs de l'enfant étaient des cancers. [25].

Comme dans la population adulte, la glande parotide représente le site le plus important des tumeurs salivaires malignes: 88% [26] [2].

Une revue de la littérature concernant les tuméfactions de consistance ferme dans le groupe pédiatrique [3] [22] [27] [28] [2] [24] retrouve 197 tumeurs solides dont 82 cancers (41.6%). Le CME en est le type histologique le plus fréquent (Figure 13).

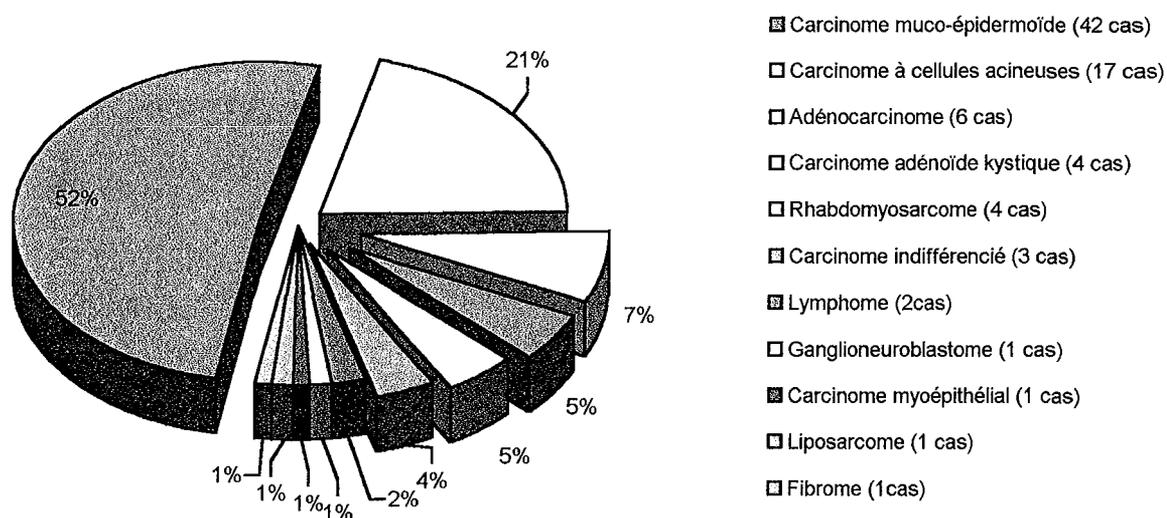


Figure 13: Dans le groupe des tumeurs malignes répartition des différents types histologiques chez les enfants et adolescents (d'après une revue de la littérature [2, 3, 22, 24, 27, 28])

Toutes ces séries indiquent la faible incidence de ces lésions dans la population adulte et surtout dans la population pédiatrique.

3. Tumeurs bénignes

- Tumeurs épithéliales bénignes :

✘L'adénome pléomorphe est, chez l'enfant comme chez l'adulte, le type histologique le plus rencontré parmi les tumeurs bénignes épithéliales des glandes salivaires, et également la lésion la plus fréquente parmi les tumeurs des glandes salivaires.

✘Ainsi, dans la série présentée par Spiro en 1986 [15] avec 35 ans de recul, l'adénome pléomorphe représente 45% des tumeurs des glandes salivaires (toutes localisations confondues). La parotide en est la localisation la plus fréquente.

✘Myoépithéliome

✘Adénome basocellulaire

✘Tumeur de Whartin qui, dans l'ancienne nomenclature, était appelée adénolymphome ou cystadénolymphome, elle représente 15% des tumeurs bénignes des glandes salivaires.

✘Oncocytome

✘Adénome canalaire

✘Adénome à cellules sébacées

✘Papillome canalaire

✘Cystadénome

-Tumeurs non épithéliales bénignes :

✘Tumeurs vasculaires bénignes : ce ne sont pas, par définition, des tumeurs mais des dysembryoplasies. L'hémangiome est la tumeur vasculaire la plus fréquente. Cette tumeur est rencontrée essentiellement chez l'enfant.

Le lymphangiome est une lésion rare de l'enfant (hémolymphangiome).

✘Tumeurs nerveuses bénignes : le neurinome siège sur le nerf facial, entrant ou non dans le cadre d'une neurofibromatose.

Les neurofibromes et les schwannomes font également partie de ce groupe.

- ✘ Les tumeurs conjonctives : elles comprennent les hémangiopéricytomes, les fibromes et les chondromes.
- ✘ Les lipomes

4. Tumeurs malignes

Les variétés histologiques des tumeurs malignes des glandes salivaires de l'enfant sont les mêmes que celles de l'adulte.

-Les tumeurs épithéliales malignes :

- ✘Carcinome muco-épidermoïde (CME)
- ✘Carcinome à cellules acineuses
- ✘Carcinome adénoïde kystique (cylindrome)
- ✘Adénocarcinome polymorphe de bas grade
- ✘Carcinome épithélial-myoépithélial
- ✘Adénocarcinome basocellulaire
- ✘Carcinome à cellules sébacées
- ✘Cystadénocarcinome papillaire
- ✘Adénocarcinome mucineux
- ✘Carcinome oncocytaire
- ✘Carcinome des canaux salivaires
- ✘Adénocarcinome
- ✘Carcinome myoépithélial
- ✘Carcinome développé sur un adénome pléomorphe
- ✘Carcinome squameux cellulaire
- ✘Carcinome à petites cellules
- ✘Carcinome indifférencié

- Les tumeurs non épithéliales malignes :

✘ Les sarcomes : rhabdomyosarcomes, angiosarcomes, fibrosarcomes, et les liposarcomes.

✘ Les lymphomes malins non hodgkiniens localisés au niveau du parenchyme salivaire et ceux localisés au niveau des ganglions intra-glandulaires.

- Les tumeurs secondaires :

✘ Les métastases dans les glandes salivaires majeures apparaissent par voie directe (par dissémination vasculaire sanguine ou lymphatique).

✘ La parotide est le site le plus souvent atteint.

✘ La lésion primitive de ces métastases est majoritairement supra-claviculaire et d'origine cutanée [29, 30].

5. Type histologique de tumeur selon la localisation

La plupart des tumeurs des glandes salivaires, bénignes ou malignes, se développent aux dépens de la glande parotidienne.

Bien que la majorité des cas décrits le soient dans la population adulte, la parotide est également la localisation préférentielle dans le groupe pédiatrique [2, 4, 22, 27, 28].

Dans la parotide, il existe 1/3 de tumeurs malignes et 2/3 de tumeurs bénignes.

Selon les séries le CME peut représenter jusqu'à 50% de l'ensemble lésions malignes de la parotide [31].

Dans la glande sous-mandibulaire, le ratio entre les tumeurs bénignes et malignes est de un pour un, tandis que dans les glandes salivaires accessoires, les tumeurs malignes sont prédominantes [5].

Dans une série de 492 patients présentant une atteinte des glandes salivaires accessoires par une tumeur épithéliale (étude rétrospective sur 25 années d'activité) Spiro note la présence de 88% de tumeurs malignes dont 35,4% de carcinome adénoïde kystique, 21,5% d'adénocarcinome et 15,4% de CME [32]

Dans une étude de 702 tumeurs des glandes salivaires, 296 atteignaient les glandes salivaires accessoires, dont la majorité était de localisation palatine.

Le groupe des tumeurs malignes représentait 53,3% de l'ensemble de ces lésions, avec une prédominance pour le carcinome adénoïde kystique [33].

CARCINOME MUCO-EPIDERMOIDE

CARCINOME MUCO-EPIDERMOÏDE

Le terme de tumeur muco-épidermoïde a été employé pour la première fois par Stewart et Foote en 1945 [34] pour décrire une tumeur salivaire contenant des cellules épidermoïdes et des cellules sécrétant de la mucine.

Ils ont différencié des lésions bénignes relativement favorables et des lésions malignes très défavorables.

Devant la présence de métastases régionales et à distance pour des lésions dites bénignes, le terme de carcinome muco-épidermoïde de faible grade et de haut grade a été utilisé [13].

Devant les nombreux points communs sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces tumeurs entre l'adulte et le groupe des enfants et adolescents, nous allons étudier le CME dans la population générale.

1. Epidémiologie

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures sont dominés par les carcinomes épidermoïdes, dont les deux principaux facteurs de risque sont le tabac et l'alcool.

Pour les cancers des glandes salivaires, de part l'hétérogénéité des types histologiques et leur faible incidence, la recherche de facteurs de risque est rendue très difficile.

Les études sont toutes rétrospectives.

Peu de choses sont connues sur les étiologies des carcinomes des glandes salivaires.

Les facteurs de risque reconnus sont essentiellement l'exposition à des radiations ionisantes, mais également l'exposition au tabac et à l'alcool, et la présence d'un premier cancer dans l'histoire du patient [35, 36].

L'exposition cervico-faciale à des radiations ionisantes est le facteur de risque qui est le mieux établi.

Il a été observé une relation linéaire entre l'exposition à des radiations ionisantes et la survenue d'une tumeur maligne des glandes salivaires, avec un excès de tumeur maligne quand les glandes salivaires sont incluses dans le champ d'irradiation.

Quand les glandes salivaires ne se trouvent pas dans le champ d'irradiation, on constate une légère augmentation du risque de ces tumeurs salivaires [37].

L'exposition à des radiations ionisantes, dans le cadre diagnostique de pathologies médicales ou dentaires (radiographie panoramique dentaire, radiographie de sinus, radiographies de crâne) a été impliquée dans l'apparition de cancers des glandes salivaires, particulièrement avant les années soixante, période pendant laquelle les doses d'irradiation étaient plus importantes que de nos jours [36].

Dans cette série, sur une population de 408 patients présentant une tumeur bénigne ou maligne de la parotide, il est mis en évidence que 28% des patients atteints d'une tumeur maligne étaient attribuables aux radiations thérapeutiques ou diagnostiques.

Une étude récente sur les survivants de la bombe atomique au Japon en 1945, rapporte un risque élevé de cancer des glandes salivaires, plus précisément pour le type histologique carcinome muco-épidermoïde [38].

L'utilisation de l'iode 131 dans le traitement des hyperthyroïdies peut provoquer l'apparition de cancers secondaires, notamment des glandes salivaires [39, 40].

Dans le cadre du suivi de 10552 patients traités pour une hyperthyroïdie par de l'iode 131, 1543 cancers ont été retrouvés, dont 20 cancers au niveau des glandes salivaires [40]. Pour une dose de radiation de 60 à 100 Gy délivrée au niveau de la thyroïde, a été estimée une dose de radiation de l'ordre de 20 cGy au niveau des glandes salivaires.

La nicotine, présente dans le tabac, entraîne une modification de la morphologie et de la fonctionnalité des glandes salivaires, comme la consommation d'alcool.

Certains auteurs évoquent un faible risque entre ces consommations et ce type de cancer [35].

Quelques études se sont intéressées aux expositions professionnelles, mais les résultats selon les équipes sont contradictoires.

Certains se sont intéressés à l'exposition professionnelle au bois, aux métaux ou à l'essence et aux plombiers, sans trouver un risque accru [37].

Tandis que d'autres équipes ont trouvé un risque augmenté chez les travailleurs du bois [41], chez les plombiers [42] et les personnes exposées professionnellement à des herbicides ou pesticides [37].

L'utilisation médicale de la lumière ultra-violette représente un risque faible, plus marqué pour les personnes de race blanche [37].

Spitz et al. ont rapporté une incidence plus élevée des cancers des glandes salivaires dans les états du sud des Etats – Unis, où l'index UV est supérieur à 195, par rapport aux états du nord, où l'index UV est inférieur à 125 [43].

2. Aspect anatomo-pathologique

Habituellement, le diagnostic de CME est relativement aisé.

Il est composé de deux types cellulaires : cellules épidermoïdes et cellules productrices de mucine [12].

Les cellules épidermoïdes sont disposées en nappe ou en masse, rarement kératinisées.

Les cellules productrices de mucine sont disposées en cube, en forme de colonne ou en forme de coupe. Souvent, elles dessinent des petits kystes avec parfois des projections intracavitaires.

Dans certains cas, les cellules productrices de mucus sont clairsemées et ne peuvent être détectées que par coloration spéciale (PAS, bleu Alcian).

Souvent un troisième type cellulaire est présent : ce sont les cellules intermédiaires ; elles peuvent apparaître éosinophiles, basophiles ou claires.

Le stroma est souvent riche en collagène ou hyalinisé. Il peut contenir des lymphocytes, des granulomes inflammatoires avec des cristaux de cholestérol ou des cellules géantes autour de cavités kystiques rompues.

L'architecture peut être sous forme de micro-kystes. Parfois la tumeur peut être formée de larges cavités kystiques.

Habituellement, le diagnostic différentiel est facile avec l'adénome pléomorphe qui, lui aussi, contient des cellules épidermoïdes, mais, dans le type histologique CME, il n'y a pas de transformation myxochondroïde.

Le diagnostic de CME peut être rendu difficile par la présence importante de cellules claires. La plupart ont une progression lente avec un bon pronostic. Le comportement des CME est incertain, dans certains cas, la récurrence locale et la découverte de métastases à distance sont possibles.

Pour ces raisons il était nécessaire de déterminer des sous-classifications du CME.

Cette sous-classification est basée sur l'aspect histologique : proportion de cellules productrices de mucus, différenciation cellulaire, anaplasie, mitoses cellulaires, aspect de croissance cellulaire.

Deux ou trois grades ont été proposés selon les auteurs [16, 44]:

Bas grade ou bien différencié : tissu dans lequel les cellules productrices de mucus représentent plus de 50% de la tumeur. Les cellules épidermoïdes sont bien différenciées et les cellules intermédiaires sont en nombre limité.

Il n'y a pas de pléiomorphisme nucléaire ; les mitoses sont absentes ou extrêmement rares. La tumeur tend à former des espaces kystiques formés par les cellules productrices de mucus.

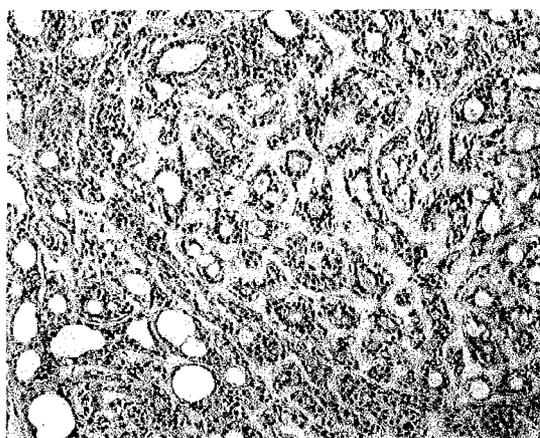


Figure 14: CME grade I
Prolifération d'architecture glandulaire et kystique. Obj. 10 Coloration HES (hematoxyline, éosine, safran).

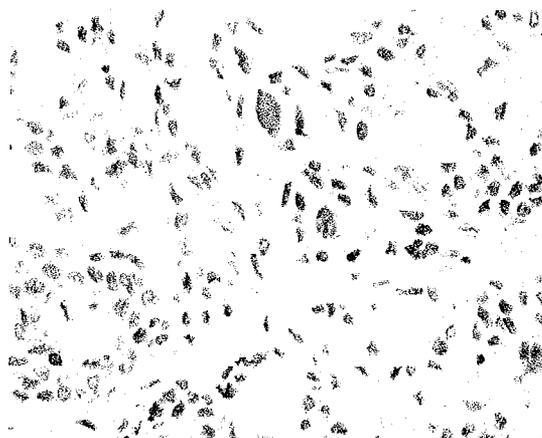


Figure 15 : CME grade I
Phénomène de mucosécrétion dans la lumière des glandes mis en évidence par la coloration PAS / PAS diastase
Obj. 40 Coloration PAS

Tumeur de haut grade ou peu différenciée : tissu dans lequel les cellules qui produisent le mucus sont rares (moins de 10), avec absence de macro-kystes. Les tumeurs tendent à former des amas de cellules intermédiaires ou épidermoïdes. Un pléiomorphisme est présent avec de nombreuses mitoses et des nucléoles proéminents.

Souvent, la tumeur a fortement tendance à infiltrer les tissus adjacents (invasion des tissus sains périnerveux et intravasculaires).

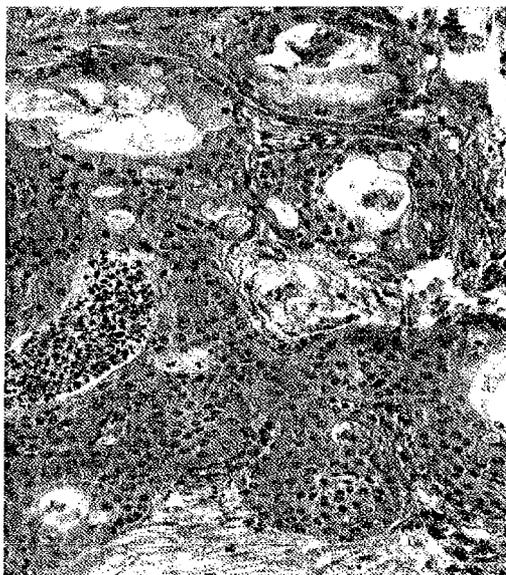


Figure 16: CME de haut grade.
Présence de quelques foyers de différenciation adénocarcinomateuse
avec structures glandulaires disposées au sein d'un stroma
fibrocollagène abondant. Obj. 20 Coloration HES.

Entre ces deux types cellulaires, on peut individualiser un troisième type de tumeur de grade intermédiaire ou modérément différencié. Dans ce groupe, il existe des éléments présents dans les deux précédents.

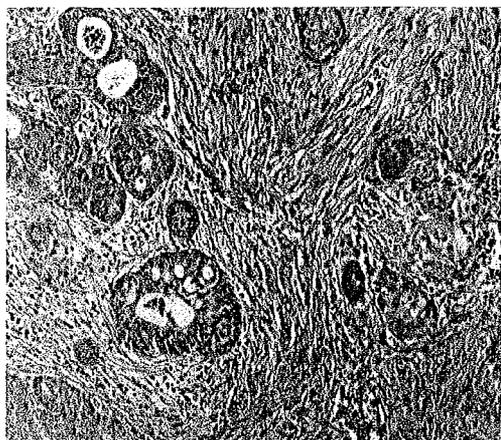


Figure 17:CME grade II
A droite, massifs carcinomateux malpighiens ; à gauche massifs adénocarcinomateux d'aspect cribriforme.
Obj.10 Coloration HES

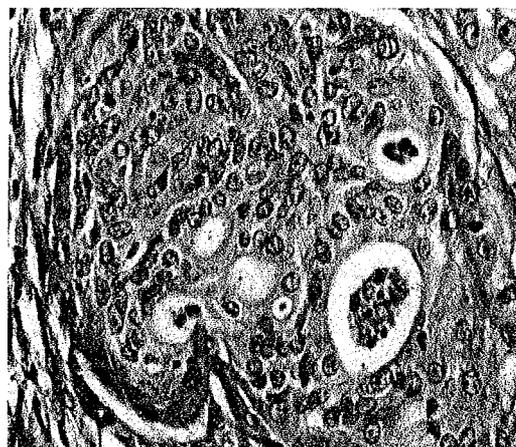


Figure 18 :CME grade II
Zone adénocarcinomateuse d'aspect cribriforme avec anisocaryose modérée
Obj. 40 Coloration HES

Les cellules produisant le mucus sont présentes à plus de 10 % ; les cellules intermédiaires et épidermoïdes sont prédominantes. Les cellules présentent un faible ou modéré pléomorphisme et parfois des mitoses.

3. Signes cliniques

Le CME est une tumeur non encapsulée qui envahit localement la glande et, dans ses formes plus malignes, se propage à distance par voie lymphatique.

L'évolution est lente.

Il y a peu de symptômes car ils sont généralement limités à une masse glandulaire dure, non douloureuse, présente depuis des mois, voire depuis des années.

Il n'y a pas de signes cliniques pathognomoniques de la tumeur maligne, bien qu'un certain nombre d'éléments de l'examen clinique puisse orienter vers le caractère malin de la tumeur.

Ainsi le caractère douloureux de la tumeur, l'augmentation rapide de son volume, la présence de ganglions cervicaux palpables sont des symptômes plus fréquemment rencontrés devant une tumeur maligne.

La localisation la plus fréquente est la parotide.

Elle regroupe, selon les séries, de 47 à 84% des localisations [34, 45-47].

Dans plus de 75% des cas, la tumeur est localisée au niveau du lobe superficiel de la parotide [48].

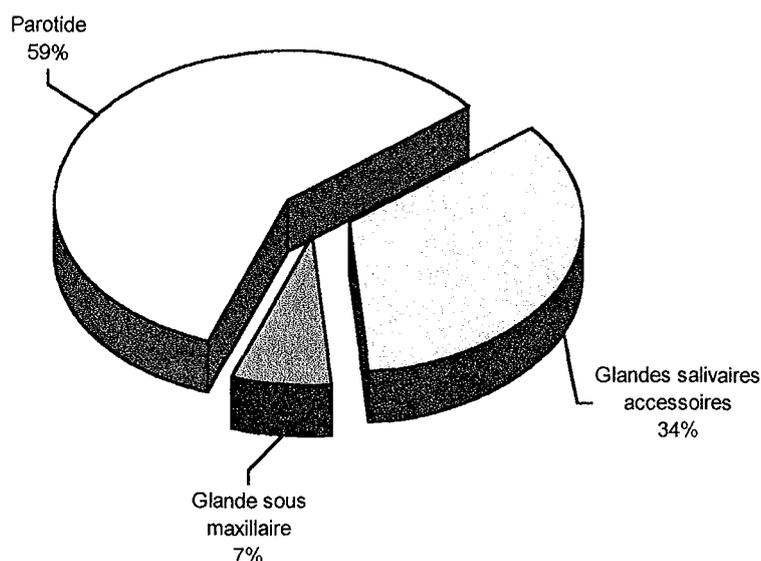


Figure 19: localisation salivaire des carcinomes muco-épidermoïdes dans la population adulte d'après une revue de la littérature (672 patients)[15, 34, 47, 49-51]

Le symptôme le plus fréquent est la tuméfaction isolée non douloureuse, présente dans 75% des cas [52, 53].

Une douleur est associée à cette tuméfaction dans seulement 5% des cas.

Plus de 50% des patients présentaient des symptômes depuis moins de un an ; certains patients présentaient une tuméfaction depuis plusieurs années.

Le nerf facial peut être atteint et l'on peut observer des signes de paralysie partielle au moment du diagnostic. La paralysie faciale, tout comme la douleur, sont des symptômes importants qui laissent préjuger du caractère malin de la lésion [26, 54].

Dans la plupart des histoires cliniques, on note une augmentation progressive de la taille de la tumeur ; d'autres signes moins fréquents peuvent être rencontrés, comme la fixation de la tumeur à la peau ou aux plans profonds, ou bien une ulcération de la tumeur.

Les tumeurs localisées au niveau du tractus aéro-digestif supérieur sont dominées par les tumeurs de la voûte palatine (35%).

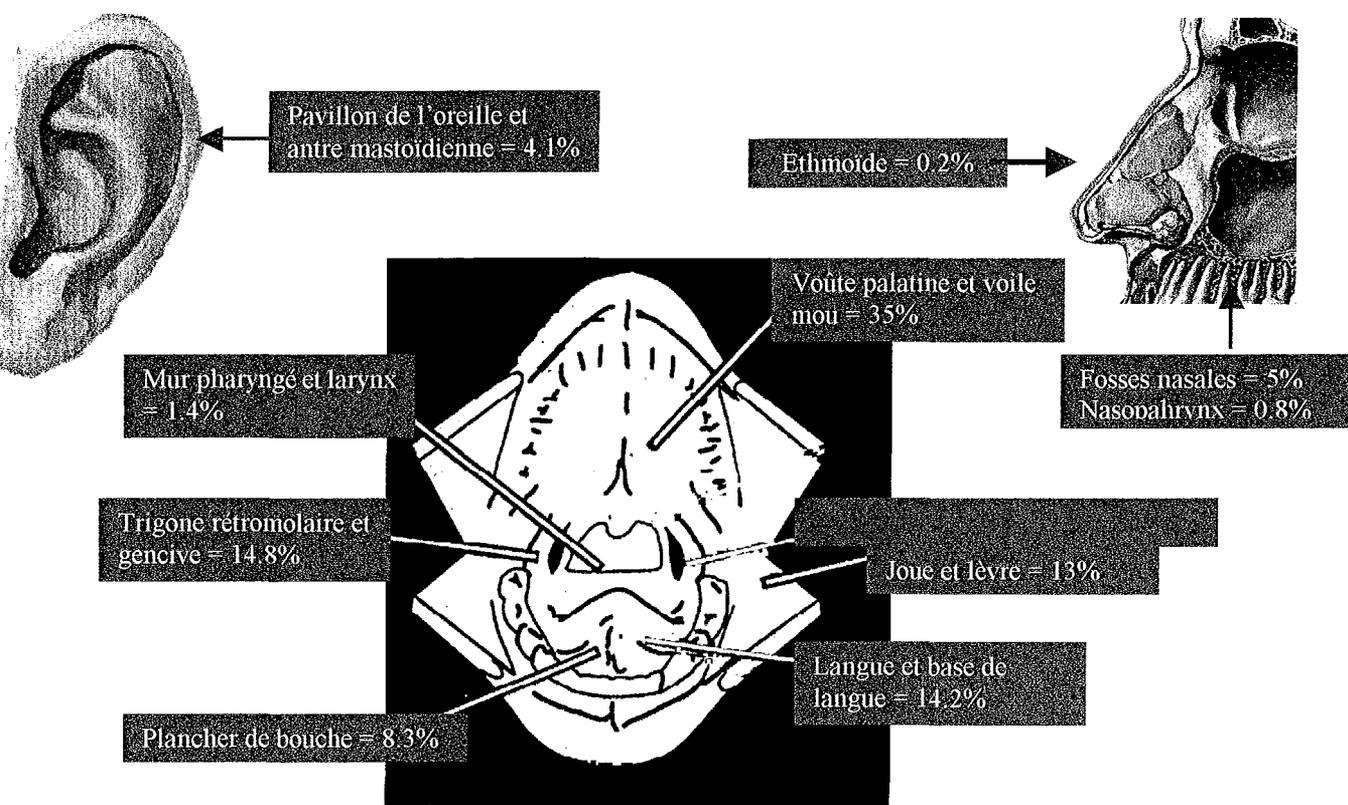


Figure 20 : répartition des CME parmi les glandes salivaires accessoires, d'après la littérature (282 cas) chez l'adulte [15] [34, 47, 49, 55] [33]

Elles se présentent sous forme d'une tuméfaction non douloureuse et s'accompagnent selon la localisation d'une dysphagie ou d'une obstruction nasale.

La lésion peut prendre la forme d'une ulcération de la muqueuse et rarement des signes d'invasion clinique mandibulaire et maxillaire [55].

La présence d'adénopathies est fonction du grade de la lésion, de sa taille et de sa localisation, avec une fréquence plus élevée pour les CME de la glande sous-mandibulaire.

Ces adénopathies cliniques ou radiologiques sont, dans le plus grand nombre des cas, homolatérales [56].

4. Evaluation radiologique

a) Bilan d'extension loco-régional :

L'échographie :

C'est l'examen de choix, devant sa simplicité et son faible coût. C'est un examen non invasif et rapide de réalisation. Elle est réalisée de façon bilatérale et comparative.

L'échographie permet d'affirmer le diagnostic de tumeur intra-parotidienne dans 100% des cas.

Le nerf facial n'est pas visible en échographie.

Les critères en faveur d'une lésion bénigne sont le caractère homogène et bien limité de la lésion ; le caractère malin est évoqué devant l'absence d'un de ces deux critères.

La tomодensitométrie (TDM) :

Elle permet d'apprécier l'atteinte tumorale intra-glandulaire.

Elle permet une bonne exploration du lobe profond parotidien.

La TDM renseigne sur l'extension loco-régionale de la tumeur : prolongements dans la fosse ptérygo-maxillaire ou dans les espaces para-pharyngés, extension à l'articulation temporo-mandibulaire, à l'oreille moyenne, au complexe tympano-méatal, à la base du crâne, à l'os mandibulaire et aux muscles masticateurs, et explore les aires ganglionnaires. Elle permet de définir l'agressivité de la tumeur [57].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

C'est un examen non invasif. Le nerf facial est visible en hypo-signal.

L'envahissement du nerf facial peut être mis en évidence par l'IRM.

L'IRM est plus performante que la tomodensitométrie pour la détection des tumeurs et l'étude de leur extension mais l'atteinte osseuse est mieux visualisée en tomodensitométrie [58, 59].

L'IRM, comme la tomodensitométrie, ne permet pas un diagnostic de nature.

Dans le cadre du bilan de la pathologie tumorale des glandes salivaires, la sialographie et la scintigraphie au technétium présentent peu d'intérêt.

Le panoramique dentaire est utile dans le bilan des tumeurs malignes des glandes sous-mandibulaires, recherchant l'envahissement osseux.

b) Bilan d'extension à distance :

Le site le plus fréquemment atteint est le parenchyme pulmonaire.

Il devra être systématiquement exploré devant une tumeur de haut grade.

On réalisera une radiographie pulmonaire de face et de profil, complétée par une tomodensitométrie thoracique devant une image suspecte.

Le reste du bilan complémentaire est à réaliser en fonction des points d'appel de chaque patient (échographie abdominale, scintigraphie osseuse, TDM cérébrale)[1]

5. Bilan anatomo-pathologique

a) Biopsie-aspiration à l'aiguille fine :

La traditionnelle ponction-biopsie n'est plus justifiée devant le risque de répandre de la tumeur sur le trajet de la ponction et devant le risque de traumatisme du nerf facial [60].

L'alternative est l'utilisation d'une aiguille fine pour réaliser la ponction.

La biopsie-aspiration à l'aiguille fine consiste en l'introduction dans une masse d'une aiguille fine (1,2 mm de diamètre), un matériel cellulaire est aspiré et un diagnostic cytologique est rendu.

Cette technique est réalisée dans le cadre du bilan préopératoire [61].

C'est une technique qui est peu invasive et bien tolérée par le patient, de coût modéré, sans réelle contre-indication et ses complications sont rares [12].

Un grand nombre de tumeurs des glandes salivaires sont localisées dans la partie superficielle de la glande (notamment la parotide) [15], donc relativement bien palpables et faciles à prélever.

L'utilisation de l'échographie permet d'optimiser la qualité de l'examen [62].

Dans le bilan de tumeurs salivaires c'est une technique pouvant être utilisée. Elle possède une sensibilité évaluée à 90% et une spécificité de 80% (résultats pouvant varier selon l'expérience de la personne qui prélève et celle de l'anatomo-pathologiste) [61].

Devant le risque d'endommager le matériel cytologique par la ponction, cet examen ne peut pas définir à lui seul le diagnostic histo-pathologique [63].

Il faut noter qu'un tel examen est impossible sous anesthésie locale chez un enfant, chez qui la nécessité d'une anesthésie générale fera préférer une biopsie-exérèse.

b) Etude anatomo-pathologique

C'est l'examen qui affirmera le diagnostic de malignité.

Il repose sur la biopsie-exérèse pour les glandes salivaires principales et sur la biopsie simple pour les glandes salivaires accessoires (SOR 1998).

Cet examen permet également de rechercher la présence de cellules tumorales sur les berges de résection, de rechercher l'invasion péri-neurale, vasculaire, capsulaire ou des tissus mous [44].

c) Grade histologique :

Les CME sont classés en 3 grades selon leur différenciation :

grade 1 : bien différencié

grade 2 : moyennement différencié

grade 3 : peu différencié.

Les CME et leur sous-classification sont inclus avec les autres tumeurs malignes des glandes salivaires dans deux grands ensembles : les tumeurs malignes de bas grade regroupant les CME de grades 1 et 2, et les tumeurs malignes de haut grade, dans lequel se trouve les CME de grade 3 [44].

Le grade histologique permet de définir l'agressivité de la lésion, de mieux appréhender les situations cliniques et de proposer un traitement adapté et un pronostic.

De récents travaux en biologie moléculaire sur les tumeurs malignes ont démontré que la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeur pouvait entraîner un effet tumorigène.

p53 est le gène suppresseur de tumeur le plus connu.

L'équipe de Gallo a montré que la perte de fonction de la protéine P53 pouvait jouer un rôle dans les tumeurs malignes des glandes salivaires et que P53 était un indicateur indépendant de l'agressivité de ce type de carcinome [64].

Certains auteurs ont évalué la relation entre le gène RAS codant pour la protéine P21 jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire, et le développement et la progression du carcinome muco-épidermoïde.

P21 peut être utilisée dans la détermination du grade et de la différenciation de la tumeur [65].

Hicks et al. ont montré qu'il existe une relation entre les marqueurs de prolifération PCNA et KI-67, et le grade histologique du CME [66], et qu'ainsi ils pourraient fournir des éléments pronostiques dans la prise en charge de ce type de cancer.

Des anomalies cytogénétiques et notamment des translocations ont été retrouvées, mais leur signification n'est pas encore connue [67-69].

6. Stade clinique

La stadification des cancers des glandes salivaires est un moyen de classer la tumeur selon des critères établis.

L'intérêt de ce type de classification pour des tumeurs d'incidence faible est de pouvoir classer un patient dans un groupe homogène quant au pronostic et à la prise en charge.

Les tumeurs des glandes salivaires sont classées en fonction de leur taille, de la présence d'adénopathies et de métastases, de leur mobilité par rapport aux plans profonds et au plan cutané.

L'invasion du nerf facial est un élément important de la classification.

La taille de la tumeur est définie par la classification TNM/pTNM de l'UICC, dans laquelle les tumeurs des glandes salivaires accessoires ne sont pas prises en compte.

Cette classification TNM clinique et paraclinique pré-thérapeutique est complétée par une classification TNM « post-chirurgicale » dans laquelle interviennent les constatations opératoires et anatomo-pathologiques : pTNM.

Classification TNM / pTNM [70]

Tumeur primitive

Tx/pTx : la tumeur ne peut être évaluée

T0/pT0 : la tumeur primitive n'est pas décelable

T1/pT1 : la tumeur est inférieure à 2 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-glandulaire

T2/pT2 : la tumeur est comprise entre 2 et 4 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-glandulaire

T3/pT3 : la tumeur est supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension, avec envahissement extra-glandulaire sans atteinte du nerf facial

T4/pT4 : la taille de la tumeur est supérieure à 6 cm dans ses plus grandes dimensions et/ou envahissant la base du crâne, le nerf facial.

Remarque : certains auteurs pour la classification du T, utilisent les mêmes dimensions tumorales, mais divisent chaque stade en deux en cas d'extension locale (stade B) ou non (stade A) de la tumeur. Cette extension doit être clinique ou macroscopique, mais l'invasion microscopique seule n'est pas suffisante pour passer en stade B [71].

Adénopathies: ganglions régionaux (N/pN)

Nx/pNx : les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées

N/pN0 : pas d'adénopathies régionales métastatiques

L'examen histologique d'un curage cervical sélectif doit porter sur au moins 6 ganglions.

L'examen histologique d'un curage cervical radical doit porter sur au moins 10 ganglions.

N/pN1 : un ganglion métastatique unique homo-latéral inférieur à 3 cm

N/pN2 : un ganglion métastatique homo-latéral dont la plus grande dimension est comprise entre 3 et 6 cm, ou ganglions métastatiques multiples homo-latéraux, inférieurs à 6 cm dans leur plus grande dimension, ou ganglions métastatiques bilatéraux ou controlatéraux , inférieurs à 6 cm dans leur plus grande dimension

N/pN2a : un ganglion métastatique unique unilatéral, dont la plus grande dimension est comprise entre 3 et 6 cm

N/pN2b : ganglions métastatiques homo-latéraux, dont la plus grande dimension est inférieure à 6 cm

N/pN2c : ganglions métastatiques bilatéraux ou controlatéraux, dont la plus grande dimension est inférieure à 6 cm

N/pN3 : un ganglion métastatique dont la plus grande dimension est supérieure à 6 cm

Métastases à distance

M0 : pas de métastase connue

M1 : existence de métastase à distance

Classification par Stades [56]

Stade 1 $\left\{ \begin{array}{l} T1, N0, M0 \\ T2, N0, M0 \end{array} \right.$

Stade 2 $\left\{ T3, N0, M0 \right.$

Stade 3 $\left\{ \begin{array}{l} T1, N1, M0 \\ T2, N2, M0 \end{array} \right.$

Stade 4 $\left\{ \begin{array}{l} T4, N0, M0 \\ T3, N1, M0 \\ T4, N1, M0 \\ \text{Quel que soit le T, N2 ou N3, M0} \\ \text{Quel que soit le T, quel que soit le N, M1} \end{array} \right.$

7. Facteurs pronostiques

Il y a plus de trente ans, la plupart des patients atteints d'un carcinome des glandes salivaires subissaient une chirurgie radicale sans conservation nerveuse (dans le cadre de lésion atteignant la parotide et devant le diagnostic d'une tumeur maligne de haut grade).

En 1975, dans une étude rétrospective sur 288 patients [31] présentant une tumeur maligne de la parotide, il est montré que les caractéristiques de taille tumorale, extension locale et adénopathies métastatiques ont révélé être des facteurs de pronostic importants.

Les deux principaux facteurs pronostiques sont le stade tumoral et le grade histologique [72].

Stade tumoral : dans une série de Renehan [73], l'étude de la dimension tumorale mettait en évidence l'absence de décès dans la population dont la taille tumorale était inférieure à 2 cm, et le décès de tous les patients dont la taille tumorale était supérieure à 6 cm.

Le grade tumoral : le grade histologique est un marqueur pronostique important qui est corrélé, selon Spiro [15], à l'aspect microscopique de la lésion (index mitotique, atypies cellulaires, desmoplasies).

Les tumeurs de bas grade et de grade intermédiaire sont de meilleur pronostic que celles de grade élevé.

Ainsi les CME de grade I ont un taux de survie de 95 à 100% et les CME de grade II ont un taux de survie de 70 à 92%. Les CME de grade III ont un taux de survie de 25 à 43% [66].

Ainsi devant une lésion de haut grade à un stade avancé, un curage cervical et une radiothérapie externe seront proposés aux patients [74].

Autres facteurs : aux côtés de ces deux facteurs principaux, il existe d'autres facteurs indépendants dont la présence peut influencer sur le pronostic de la tumeur et donc sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Parmi les autres facteurs histologiques, la présence d'invasion périneurale est un facteur péjoratif [72].

Dans de nombreuses études, la présence d'adénopathies lors du bilan initial est de mauvais pronostic [72].

La présence d'adénopathies est fonction du stade et du grade histologique de la tumeur. Ainsi, pour l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires, le risque d'adénopathies est d'environ 20% [5].

D'après les résultats d'Amstrong le risque d'adénopathies occultes est de 20% si la tumeur est de diamètre supérieur à 4 cm, et est de 4% seulement si la tumeur est de diamètre inférieur à 2 cm.

Ces adénopathies occultes sont fonction du grade histologique, avec 49% de métastases occultes pour les tumeurs de haut grade et 7 % pour les tumeurs de bas grade [75].

Les tumeurs malignes de la parotide présentant une paralysie ou parésie du nerf facial sont considérées de mauvais pronostic [76].

L'âge semble également intervenir comme facteur de pronostic [5]

La présence de tumeurs malignes de bas grade est beaucoup plus fréquente dans la population de malades d'âge inférieur à 40 ans (79% de tumeurs de bas grade, série de Renehan [73]).

L'appartenance au sexe masculin est défavorable [5].

De récents travaux en biologie moléculaire sur les tumeurs malignes ont démontré que la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeur pouvait entraîner un effet tumorigène.

p53 est le gène suppresseur de tumeur le plus connu.

L'équipe de Gallo a montré que la perte de fonction de la protéine P53 pouvait jouer un rôle dans les tumeurs malignes des glandes salivaires et que P53 était un indicateur indépendant de l'agressivité de ce type de carcinome [64].

Certains auteurs ont évalué la relation entre le gène RAS codant pour la protéine P21 jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire, et le développement et la progression du carcinome muco-épidermoïde.

P21 peut être utilisée dans la détermination du grade et de la différenciation de la tumeur [65].

Hicks et al. ont montré qu'il existe une relation entre les marqueurs de prolifération PCNA et KI-67, et le grade histologique du CME [66], et qu'ainsi ils pourraient fournir des éléments pronostiques dans la prise en charge de ce type de cancer.

Des anomalies cytogénétiques et notamment des translocations ont été retrouvées, mais leur signification n'est pas encore connue [67-69].

8. TRAITEMENT

a. Généralités

Le traitement des cancers des glandes salivaires, quel que soit le type histologique, repose sur la chirurgie.

Dans la prise en charge des cancers de la parotide, on réalisera une parotidectomie superficielle ou totale, associée à un geste d'évidement ganglionnaire dans le territoire de drainage (selon le type histologique, le stade et le grade de la tumeur).

Pour les autres glandes salivaires principales et les glandes salivaires accessoires, une chirurgie radicale de la glande sera proposée.

Le traitement des tumeurs localisées au niveau des glandes salivaires est conditionné par le diagnostic préopératoire de la lésion, sa nature histologique, sa répartition dans la glande et l'infiltration des structures adjacentes.

Ainsi une tumeur de haut grade ou un stade évolué entraînera la réalisation d'un geste chirurgical de la glande, élargi aux structures adjacentes (nerf facial, mandibule, plancher de bouche, plan musculaire).

Une radiothérapie complémentaire post-opératoire sur le lit opératoire et les aires ganglionnaires sera envisagée selon les résultats anatomo-pathologiques [77].

Dans le cadre de tumeurs très évoluées ne pouvant bénéficier d'une chirurgie curative, l'irradiation par des neutrons a montré une amélioration du contrôle loco-régional.

b. Le traitement chirurgical

- La glande salivaire

Dans une série de 2807 patients suivis pour une tumeur des glandes salivaires, 439 présentaient une tumeur maligne.

Dans cette série, le traitement des cancers de la parotide a consisté en une parotidectomie sub-totale dans 61 % des cas, en une parotidectomie totale dans 19% des cas et pour 15% en une parotidectomie élargie à la peau, à la mandibule aux muscles ou au nerf facial, 5% ont été traités par une radiothérapie exclusive.

Les tumeurs malignes des glandes sous-mandibulaires ont été traitées par ablation de la glande dans 65% des cas et dans un tiers des cas ce traitement a été élargi aux structures voisines [15].

La prise en charge chirurgicale de la parotide obéit à des règles anatomiques bien précises [78].

La parotide est divisée en deux lobes. Le lobe superficiel représente 20% de l'ensemble de la glande et est séparé du lobe profond par le nerf facial.

Dans tout le reste du corps humain, des petits nerfs peuvent être sacrifiés sans entraîner de réel déficit fonctionnel.

Le sacrifice du nerf facial entraîne un défaut esthétique et fonctionnel important.

Pour ces raisons, la préservation du nerf facial dans le cadre du traitement chirurgical de la parotide, doit être la préoccupation principale du chirurgien, qui doit rester curatif [79].

Si la tumeur maligne est adhérente au nerf facial, le sacrifice de celui-ci ne fait aucun doute et la réalisation d'un greffon nerveux dans le même temps opératoire est nécessaire [79].



Figure 21: Réalisation d'un greffon nerveux après exérèse tumorale et sacrifice du nerf facial.

Technique de la parotidectomie :

- ✘ Une scarification est réalisée verticalement sur l'insertion du lobule de l'oreille.
- ✘ L'incision débute à un centimètre au-dessus du tragus puis suit, selon un S italique étiré, les méandres du pli auriculaire.

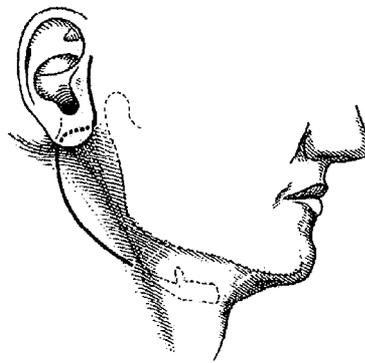


Figure 22: Incision de parotidectomie, d'après Guerrier [80].

- ✘ Elle passe sous le lobule et croise perpendiculairement la scarification.

- ✘ Elle descend 5 mm plus loin en se recourbant en un large arrondi (1 cm en arrière du bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien) afin de rejoindre, grâce à l'horizontalité de la fin de l'incision, la grande corne de l'os hyoïde.

- ✘ Dans un second temps, on sépare la face postérieure de la parotide du conduit auditif externe ; on dégage le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien pour mettre en évidence le ventre postérieur du muscle digastrique.

- ✘ Le nerf facial est découvert dans le prolongement digitiforme du cartilage auriculaire et est repéré également par le bord antérieur de l'apophyse mastoïdienne, le prolongement de la fissure tympano-mastoïdienne et enfin par l'insertion du ventre postérieur du digastrique dans sa rainure mastoïdienne.

- ✘ Une fois le tronc du nerf facial et de ses deux branches découverts, si les conditions chirurgicales de préservation nerveuse le permettent, on réalise la dissection soignée du nerf facial en tunnélisant le tissu conjonctif qui se trouve au-dessus du nerf, permettant ainsi l'exérèse de la glande sans risque.

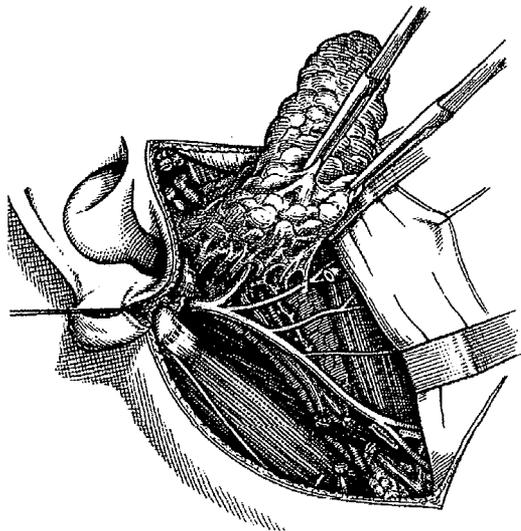


Figure 23 : Dissection parotidienne droite après repérage du nerf facial, d'après Guerrier [80].

✘ L'exérèse du lobe profond de la parotide est réalisée après avoir adressé les examens anatomo-pathologiques en extemporané, ceux-ci confirmant la tumeur maligne ; l'ablation du lobe profond se fait en bloc.

Les constatations per-opératoires de l'extension tumorale peuvent nécessiter la réalisation d'un geste élargi aux structures adjacentes (résection du nerf facial avec greffe dans le même temps opératoire, résection jugale, résection du pavillon et du conduit auditif externe, de la mastoïde, de la mandibule et de la région ptérygo-maxillaire).

Une des particularités de la chirurgie de la glande parotide est le caractère très superficiel du nerf facial chez le jeune enfant, expliqué par le non-développement des cellules mastoïdiennes.

En effet, le processus mastoïdien pousse le nerf facial vers la portion profonde de la glande à l'âge adulte.

Cette variation anatomique rend le geste chirurgical au niveau de la parotide plus risqué pour le nerf facial chez l'enfant.

La chirurgie des tumeurs bénignes comme celle des cancers épithéliaux de la glande sous-mandibulaire se limite à la résection de la glande dans sa totalité.

Technique de la sous-maxillectomie :

✘ L'incision est horizontale, dans un pli de la peau, à la hauteur du bord inférieur de l'os hyoïde ; son extrémité antérieure atteint la petite corne, son extrémité postérieure rejoint le bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

✘ L'incision du muscle peaucier du cou permet de visualiser la glande sous-mandibulaire sous l'aponévrose cervicale superficielle.

✘ L'aponévrose est incisée et relevée, le pôle antérieur de la glande est saisi et tiré en arrière, la face postérieure est détachée du muscle mylo-hyoïdien.

✘ Le nerf hypoglosse doit rester sous l'aponévrose profonde.

- ✘ L'artère faciale est ligaturée et sectionnée.

- ✘ Sous le bord postérieur du mylo-hyoïdien, on trouve le nerf lingual qui doit être préservé.

- ✘ La glande sous-mandibulaire restant alors seulement reliée par le canal de Wharton, celui-ci est ligaturé et sectionné.

On peut élargir la résection aux différents éléments adjacents selon les constatations opératoires.

La chirurgie de la glande sub-linguale :

Elle nécessite l'ablation de la glande salivaire et plus ou moins de ses structures adjacentes (langue, plancher de bouche, mandibule et nerf lingual).

Les glandes salivaires accessoires :

Elles sont traitées par une exérèse large de la lésion, avec réalisation le plus souvent dans le même temps opératoire d'une reconstruction.

Le type et le grade histologique de la tumeur maligne, son stade clinique, indiqueront la réalisation d'un évidement ganglionnaire.

- Aires ganglionnaires

L'indication du traitement des aires ganglionnaires chez un patient présentant un cancer des glandes salivaires reste un sujet controversé.

Il est communément admis la réalisation d'un curage homo-latéral devant une tumeur de stade élevé III ou IV [75].

Une tumeur maligne de plus de 4 cm de diamètre présente un risque très élevé de métastases ganglionnaires occultes [75].

Un curage ganglionnaire est justifié devant un cancer de haut grade car le risque de métastases ganglionnaires est supérieur à 50% [81]

Dans les autres cas, devant une tumeur présentant une adénopathie pré-opératoire, il faudra pratiquer un geste de curage fonctionnel homo-latéral ou d'adénectomie avec examen extemporané de la pièce.

Devant une tumeur des glandes salivaires accessoires de la cavité buccale, si un geste de curage est préconisé, il sera réalisé de façon bilatérale.

- Complication de la chirurgie

Les deux complications les plus fréquemment rencontrées sont :

- ✘ La paralysie (ou parésie) faciale transitoire ou définitive.
- ✘ Le syndrome de Frey, sudation dans la zone auriculo-temporale durant les repas.

c. Radiothérapie

✕ Généralités

Les tumeurs des glandes salivaires étaient initialement considérées comme des tumeurs radio-résistantes et le seul traitement proposé était la chirurgie.

De nombreuses études ont montré l'efficacité de la radiothérapie externe post-opératoire dans le contrôle local et régional des tumeurs malignes salivaires, en particulier chez des patients à haut risque de résidu microscopique tumoral [74, 82-84].

North [74] note un taux de récurrence locale de 26% dans le cas de traitement chirurgical seul et de 4% dans le cas de traitement chirurgical associé à une radiothérapie post-opératoire.

Ces séries ont montré une amélioration de la survie à 5 ans pour des tumeurs de haut grade et de stade évolué.

Pour certaines tumeurs dont les marges de résection étaient positives, Tu [82] montre une survie à 5 ans de 43% pour la chirurgie, de 80% pour le traitement combiné des tumeurs de haut grade, mais pas d'amélioration de la survie pour des tumeurs de bas grade.

Ainsi Spiro et al. soulignent l'augmentation de la survie à 5 ans des patients traités après 1966 par rapport à ceux traités avant 1966, date correspondant à l'utilisation plus courante de la radiothérapie dans le traitement de ce type de cancer [15].

La radiothérapie n'a pas d'indication lors de la prise en charge de cancers de faible grade et de stade précoce [74], lorsque les marges de résection sont négatives, et devant des patients sans adénopathies métastatiques [85].

La radiothérapie, est indiquée :

- devant la présence de résidus microscopique ou macroscopique
- en fonction du grade histologique et de la taille de la tumeur. Ainsi devant des tumeurs de haut grade de stade II, III et IV, et devant des tumeurs de bas grade de stade III et IV, une radiothérapie post-opératoire voir exclusive sera envisagée.
- en cas invasion vasculaire ou périneurale
- si les résidus sont de volume important une neutronthérapie est indiquée.

- indication de la neutronthérapie exclusive devant des tumeurs inopérable, quelque soit le grade ou le stade tumoral.
- la neutronthérapie peut être proposée devant des tumeurs dont l'exérèse sera difficile ou les séquelles fonctionnelles importantes.
- La récurrence inopérable trouve là également une bonne indication

Le traitement des aires ganglionnaires par radiothérapie post-opératoire chez des patients présentant des adénopathies métastatiques augmente la survie et le contrôle loco-régional.

Ainsi, Amstrong [75] montre que 29% des patients présentant une adénopathie métastatique occulte mise en évidence lors de l'évidement ganglionnaire et n'ayant pas reçu de radiothérapie post-opératoire présentent une récurrence ganglionnaire contre 0% pour ceux qui ont reçu une radiothérapie post-opératoire.

✘ Radiothérapie par rayons X ou par électrons

Le traitement standard de radiothérapie repose sur l'utilisation des photons de haute énergie des accélérateurs linéaires (rayons X). Des électrons peuvent parfois être utilisés dans certaines situations (compléments de dose sur une zone de rupture capsulaire ganglionnaire). Le cobalt est abandonné.

✘ Neutronthérapie

Produits par la dernière génération de cyclotrons, les neutrons de haute énergie ont vu leur indication posée devant la présence de cancers des glandes salivaires inopérables, récidivants ou en cas de résidus macroscopiques.

Ces particules ont la particularité d'avoir un effet biologique très supérieur à celui des rayons X tant au niveau de la tumeur que des tissus sains.

Ainsi, Laramore [77], pour des patients présentant une tumeur maligne des glandes salivaires inopérable, note un contrôle local de 26% pour la radiothérapie conventionnelle par photons, et un contrôle de 67% pour les patients traités par neutronthérapie.

Le traitement par neutronthérapie permet un meilleur contrôle local mais la survie n'est pas augmentée. Les patients décèdent, dans les suites, de métastases à distance [77, 86].

Buchholz [86] met en valeur le fait que la neutronthérapie entraîne très peu de dysfonctionnements du nerf facial après traitement, voire une amélioration chez des patients qui présentaient une parésie du nerf facial.

Il y aurait donc un avantage fonctionnel et esthétique évident.

✘ Effets secondaires

Il y a peu d'effets secondaires liés à la radiothérapie car la majeure partie des patients reçoivent le traitement de façon unilatérale sur la région parotidienne.

Les plus fréquentes sont : la perte du goût, une mucite, une épidermite, une réaction inflammatoire des glandes salivaires.

✘ Complications de la radiothérapie

On peut mettre en évidence des ostéo-radionécroses de la mandibule, des xérostomies de façon modérée, et des ulcérations du lobule de l'oreille dans de très rares cas [15, 74].

On peut retrouver également des trismus prolongés et des asymétries faciales par parésie ou paralysie faciale radio - induites [27].

Les radiothérapeutes tentent de réduire ces effets secondaires, notamment en utilisant des techniques d'irradiation conformationnelle [87].

d. Chimiothérapie

Les cancers des glandes salivaires sont habituellement traités par chirurgie et/ou radiothérapie, mais certains cancers récidivants ou métastatiques sont, à leur prise en charge, au-delà de toute thérapeutique.

C'est là que pourrait se trouver la place de la chimiothérapie.

Mais devant la faible incidence de ce type de cancers, il est difficile de réaliser des études validant l'utilité de la chimiothérapie.

La chimiothérapie n'est habituellement pas utilisée dans les grandes séries [15].

On ne peut pas justifier son utilisation dans la pratique courante ; elle est proposée dans le cadre d'essais cliniques.

Elle est en général limitée au traitement palliatif des évolutions métastatiques et loco-régionales des tumeurs de haut grade.

Certains produits ont montré une efficacité dans une population de cancers des glandes salivaires majeurs et mineurs.

Il semble qu'il n'existe pas de différence entre les localisations glandulaires en ce qui concerne la sensibilité à la chimiothérapie, mais que le type histologique serait le facteur le plus important en terme de sensibilité.

Bien que chaque type histologique ait ses propres caractéristiques, on peut individualiser deux groupes de tumeurs malignes en fonction des protocoles utilisés [88]:

- les adénocarcinomes, les adénocarcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes à cellules acineuses, et les carcinomes développés sur des adénomes pléomorphes, qui répondent le mieux à l'adriamycine, au cisplatine et au 5 FU.
- l'autre groupe rassemble les carcinomes muco-épidermoïdes et les carcinomes squameux cellulaires. Ils semblent être plus sensibles au cisplatine, au 5 FU et au méthotrexate.

La place de la chimiothérapie devra être précisée par des essais randomisés prospectifs et multicentriques.

e. Traitement des récidives

Le traitement chirurgical chez un patient déjà opéré ou irradié est un acte très difficile.

La présence d'une récidive locale entraînera la réalisation d'un geste chirurgical si la tumeur est opérable, associée à une radiothérapie post-opératoire.

La seconde possibilité est la neutronthérapie [86].

Si le patient a déjà eu de la radiothérapie lors de la prise en charge de la tumeur primitive, un geste chirurgical sera réalisé sans radiothérapie, ou bien on réalisera une neutronthérapie ou une chimiothérapie dans le cadre d'un essai contrôlé.

En présence d'un patient présentant une récidive ganglionnaire, on réalisera un curage uni ou bilatéral associé à une radiothérapie post-opératoire.

f. Surveillance

La surveillance doit être prolongée, surtout pour les tumeurs de haut grade.

Cette surveillance doit rechercher des récurrences loco-régionales et des métastases à distance (première localisation : pulmonaire).

Selon le grade histologique, la surveillance est :

- ✗ mensuelle pendant les six premiers mois pour les tumeurs de haut grade
- ✗ trimestrielle pour les tumeurs de bas grade

Cette surveillance est ensuite espacée : trimestrielle puis semestrielle pendant les quatre années suivantes.

La présence de récurrences locales ou régionales un an à plusieurs années après le traitement primitif incite les équipes qui prennent en charge ce type de lésions à une longue surveillance [15].

Cette surveillance repose sur :

- ✗ Un examen clinique soigneux à la recherche de récurrence locale et de ganglions métastatiques. Cette recherche est améliorée par l'utilisation de l'échographie.
- ✗ L'examen est complété par une surveillance radiologique pulmonaire standard et plus ou moins une tomodensitométrie thoracique.
- ✗ La surveillance radiologique est semestrielle les deux premières années puis annuelle.
- ✗ D'autres examens complémentaires seront à réaliser en fonction de la clinique (scintigraphie osseuse, bilan hépatique...).

SERIE PERSONNELLE

SERIE PERSONNELLE

Nous avons adressé un questionnaire aux 34 équipes d'Oncologie Pédiatrique françaises. Nous les avons interrogés sur l'existence, dans leur population pédiatrique (âgé de moins de vingt ans ces vingt dernières années), de carcinomes muco-épidermoïdes en tant que première et seconde tumeur. Le terme de seconde tumeur est employée chez des patients présentant dans leurs antécédents le traitement d'une tumeur maligne dont le type histologique est différent de la seconde tumeur.

Nous avons reçu 20 réponses. Nous nous sommes déplacés dans différents centres pour analyser ces dossiers.

Dix-huit CME ont été retrouvés, dont 11 étaient des secondes tumeurs.

Parmi ces 18 cas, trois provenaient du service du Professeur Sommelet (Hôpital d'Enfants, Nancy), deux du service du Professeur Zucker (Institut Curie, Paris), un du service du Professeur Baruchel (Hôpital St Louis, Paris), neuf du service du Professeur Hartmann (Institut Gustave Roussy, Villejuif), deux du service du Professeur Leverger (Hôpital Trousseau, Paris) et un du service du Professeur Bernard (Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille).

Nous avons pu consulter et analyser tous ces dossiers.

CAS N°1 : BAS. Yannis, est un enfant de sexe masculin, né le 18 /12 /71 et suivi à l'Hôpital d'Enfants, Nancy.

L'histoire de la maladie débute en 1977, chez un enfant ne présentant pas d'antécédents médico-chirurgicaux.

Le 29/01/1977, l'enfant est pris en charge à l'hôpital pour un syndrome cérébelleux d'évolution rapide, associé à des céphalées postérieures.

Un bilan para-clinique met en évidence un processus expansif des deux tiers de la fosse postérieure.

Un traitement chirurgical est programmé, permettant de diagnostiquer un astrocytome kystique de grade III faible de l'hémisphère cérébelleux gauche.

L'exérèse n'est pas totale, une radiothérapie complémentaire de 50 Gy par des photons de 25 Mev est appliquée sur l'ensemble de la fosse postérieure (15 mars 1977).

La dose reçue par la parotide droite a été calculée à 19.5 Gy (calcul réalisé à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif).

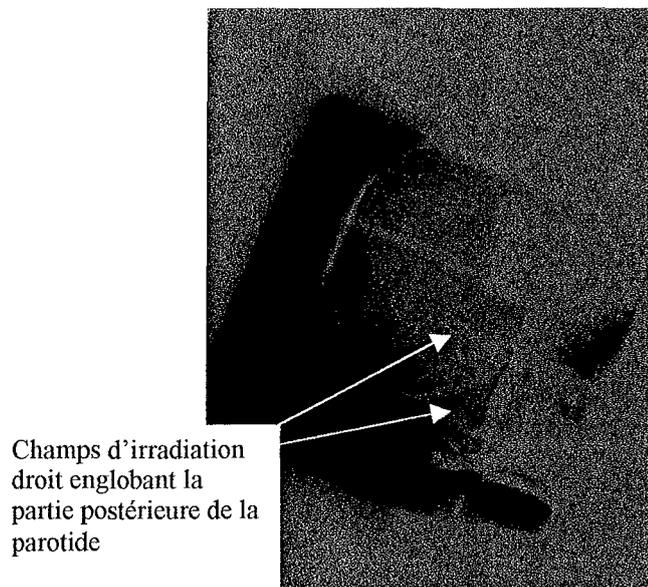


Figure 24: centrage champs droit

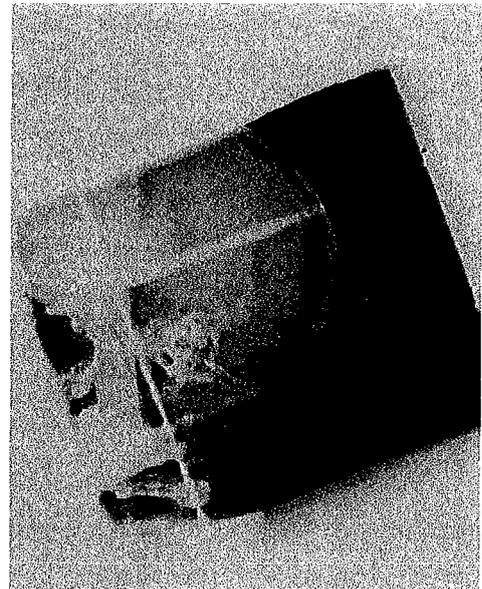


Figure 25: centrage champs gauche

Deux récurrences cérébelleuses ont été traitées chez cet enfant par chirurgie et mise en place d'une valve de dérivation ventriculo-péritonéale en avril 1978 et novembre 1982 avec, dans les suites du dernier traitement chirurgical, une chimiothérapie.

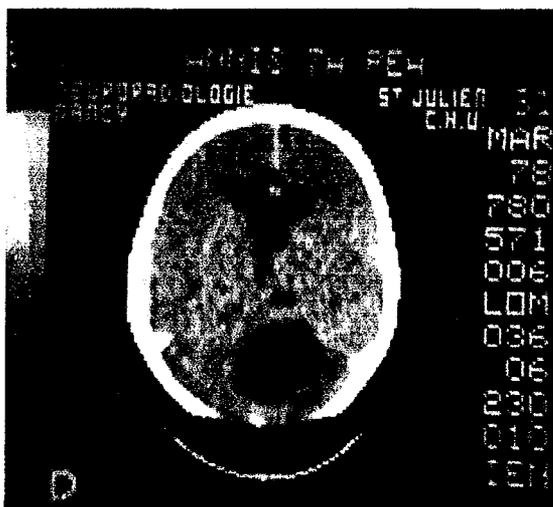


Figure 26: Récidive de l'astrocytome avec infiltration du vermis (mars 1978).

Le traitement par chimiothérapie a débuté en janvier 1983 associant le VM26 et le CCNU.

Après la troisième cure, devant la présence d'une mauvaise tolérance hématologique (thrombopénie prolongée), est décidée une modification du traitement par protocole de type MOPP (caryolysine, vincristine, procarbazine et prednisone) à demi-dose. Ce nouveau protocole est appliqué pendant trois mois.

En juin 1983, la surveillance clinique, met en évidence la persistance d'un syndrome cérébelleux et le scanner cérébral montre la persistance d'un reliquat tumoral.

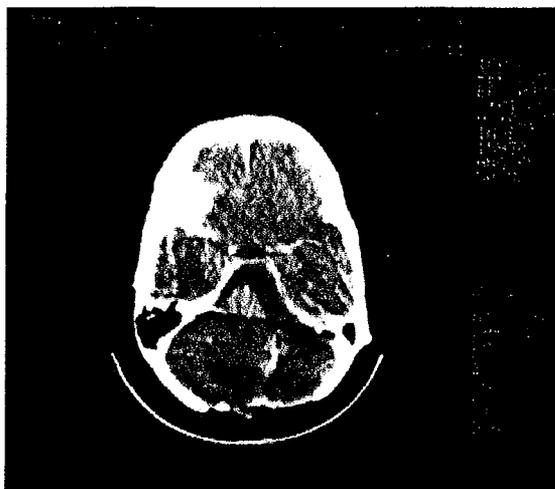


Figure 27: Scanner cérébral juin 1983, persistance d'un reliquat tumoral cérébelleux gauche.

Un nouveau protocole de chimiothérapie huit drogues est mis en route, associant vincristine, CCNU, natulan, hydroxyurée, cisplatine, aracytine, cyclophosphamide et solumédrol.

Après la cinquième cure (décembre 1983), devant la mauvaise tolérance clinique, un arrêt de la chimiothérapie est décidé.

Le contrôle radiologique cérébral en avril 1984 ne montre pas de récurrence, l'enfant est considéré en rémission complète.



Figure 28: Scanner cérébral avril 1984, absence de récurrence tumorale.

En janvier 1985, l'enfant âgé de 14 ans présente un retard de croissance staturo-pondéral (-2DS) indiquant la mise en route d'un traitement par hormone de croissance (GHHE) à la dose de 60mg/trimestre.

Lors de l'examen clinique du 1 avril 1987, on constate l'apparition d'une tuméfaction sous-angulo-maxillaire droite, non douloureuse, non inflammatoire, avec un examen cutané normal.

Cette tuméfaction semble s'accroître ; elle est non adhérente, elle mesure plus de 2 cm de diamètre et elle est associée à deux adénopathies jugulo-carotidiennes supérieures homolatérales d'un cm de diamètre.

Le bilan radiologique et biologique est normal.

Une ponction ganglionnaire est réalisée, retrouvant un liquide séro-sanglant, sans anomalies histologiques particulières. L'examen bactériologique est négatif.

Devant l'augmentation de la tuméfaction (3 cm de diamètre), une exploration chirurgicale est réalisée en mai 1987.

Une tumeur intra-parotidienne est extraite, dont l'examen anatomo-pathologique conclut à un adénome sébacé multi-kystique de la parotide droite.

Deux adénopathies parotidiennes examinées sont non pathologiques.

En septembre 1987, on constate une récurrence tumorale en regard de la région parotidienne droite. Une nouvelle intervention chirurgicale permet, en extemporané puis en anatomopathologie définitive, de mettre en évidence la présence d'un carcinome muco-épidermoïde de bas grade.

La tumeur est traitée par parotidectomie totale avec conservation du nerf facial, sans curage ganglionnaire.

Aucun traitement complémentaire n'est réalisé.

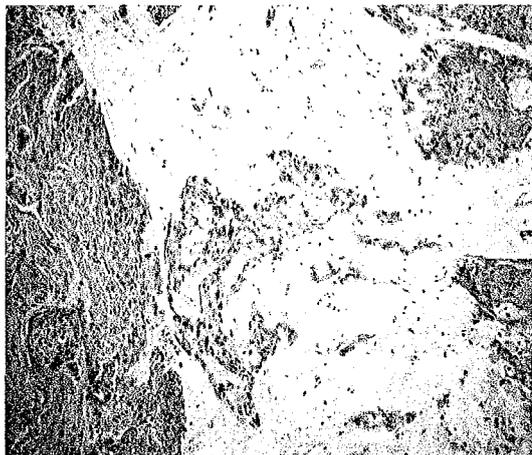


Figure 29 : Bas Yannis CME grade I
Larges plages de mucosécrétion
Obj.4 Coloration HES
(hematoxyline, éosine, safran)

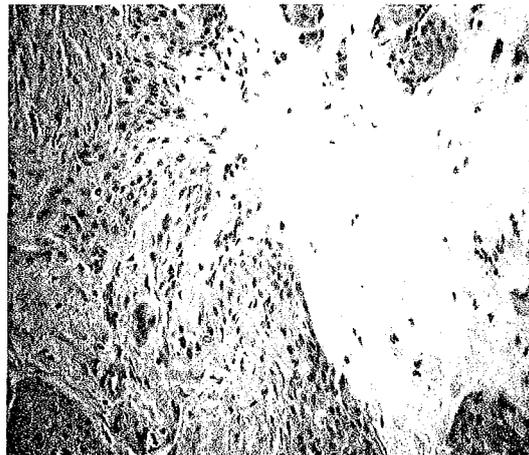


Figure 30: Bas Yannis CME grade I
Présence de massifs carcinomateux
malpighiens au contact des plages
de mucosécrétion
Obj. 10 Coloration HES

BAS. Yannis, est aujourd'hui âgé de 30 ans ; il est en rémission complète.

Les séquelles sont, d'un point de vue neurologique, la persistance d'un syndrome cérébelleux avec dysmétrie et adiadococinésie à gauche.

Les autres séquelles sont une surdité bilatérale (appareillée), une insuffisance thyroïdienne (d'origine hypo-thalamo-hypophysaire) traitée par hormone thyroïdienne 50microgrammes par jour, une comitialité traitée par dépakine, et une petite taille.

Dose cumulative de cisplatine de 300mg/m².

Dose cumulative de CCNU de 600mg/m².

Dose cumulative de cyclophosphamide est de 900 mg/m².

Dose cumulative de méchloroéthamine est de 9 mg/m².

Dose cumulative de procarbazine est de 1725mg/m².

Yannis est un garçon, qui a présenté à l'âge de 5 ans un astrocytome du cervelet traitée par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, et a présenté 4 ans plus tard un CME de la parotide, de grade I.

CAS N°2 : BOU. Maxime, est un enfant de sexe masculin né le 15/10/1979 et suivi à l'Hôpital d'Enfants, Nancy.

Ce patient ne présentait pas d'antécédents médicaux et, d'un point de vue chirurgical il avait été opéré pour une fracture du fémur.

Le 15 mai 1985, cet enfant est conduit chez son médecin traitant pour asthénie, anorexie, douleur abdominale, et vomissements apparus depuis quelques jours.

Celui-ci, à l'examen clinique, retrouve un purpura diffus, une hépato-splénomégalie, des adénopathies multiples sus-claviculaires gauches et cervicales bilatérales.

Les résultats du bilan biologique sont : 245000 globules blancs, 3,79 millions de globules rouges et 174000 plaquettes.

L'enfant est hospitalisé en pédiatrie pour la prise en charge d'une leucémie aiguë lymphoblastique.

Il existe au myélogramme 90% de leucoblastes atypiques.

Selon la classification FAB, il s'agit d'une leucémie lymphoblastique de type I, hypercytaire et tumorale.

L'immunologie de la moelle osseuse : calla -, DR+, CD5+, CD2+, CD7+ phénotype T.

Le 26 mai 1985 une chimiothérapie, selon le protocole Fralle 83 score III, est utilisée chez ce patient, la phase d'induction comporte la vincristine et l'hydrocortisone.

En juillet 1985 débute la phase de consolidation (cytarabine, methotrexate, dépomédrol, et AMSA).

En septembre 1985 : cures de ré-induction (cyclophosphamide, vincristine, cytarabine, méthotrexate, dépomédrol et L-asparaginase).

En raison des facteurs de risque initiaux, en novembre 1985 est réalisée une consolidation après chimio-induction et autogreffe médullaire.

La moelle osseuse est purgée par un pool d'anticorps monoclonaux anti - T CD2 CD5 CD7.

Le conditionnement associe une irradiation corporelle totale et un traitement par cyclophosphamide.

L'enfant présente en décembre 1993 des signes cliniques et para-cliniques d'hypoandrogénie ; celle-ci sera traitée par heptylate de testostérone.

L'enfant mesure 158 cm et pèse 44 kg

Lors d'un examen clinique, le 11 décembre 1998, on note une tuméfaction de la région parotidienne droite localisée au niveau du pôle inférieur. Cette tuméfaction augmente de façon progressive depuis 1 an. Elle est fixée, non douloureuse, et mesure, à l'échographie, 13 mm de diamètre.

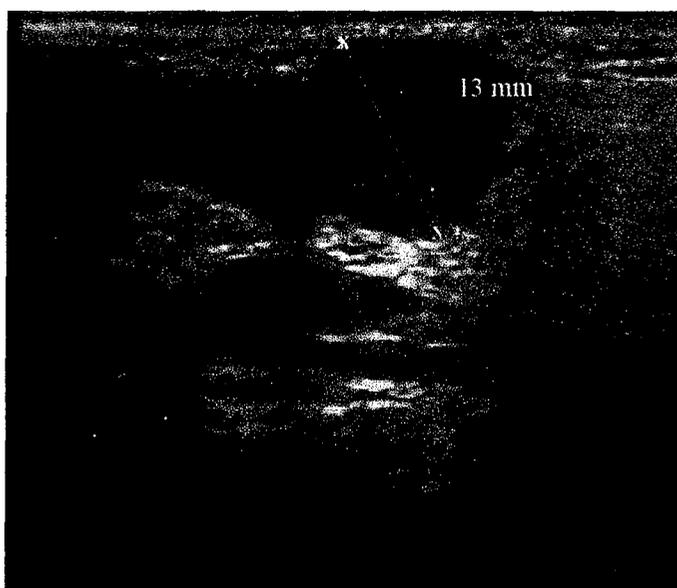


Figure 31: Echographie de la région parotidienne droite.

Tumeur de 13 mm de diamètre.



Figure 32: Sialographie sans particularité.



Figure 33: BOU. Maxime TDM coupe axiale Figure 34: BOU. Maxime TDM coupe coronale

L'exérèse chirurgicale de la lésion est réalisée le 13 janvier 1999.

Il s'agit d'une tumeur située au niveau du pôle inférieur et postérieur de la parotide droite. L'examen extemporané est en faveur d'une tumeur épithéliale bénigne. L'anatomo-pathologie définitive conclut à un carcinome muco-épidermoïde de bas grade.



Figure 35: Bout. Maxime CME grade II
Abondant stroma tumoral scléro-hyalin
Obj. 4 Coloration HES

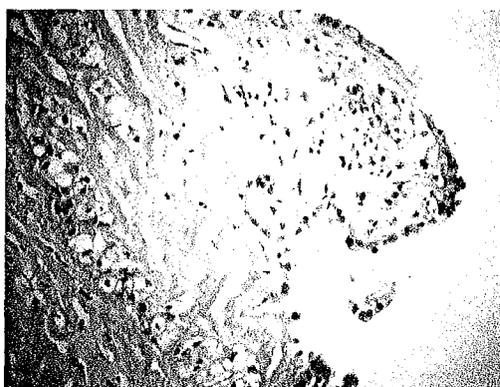


Figure 36 : Bout. Maxime CME grade II
Présence de cellules claires
mucosécrétantes disposées au sein d'un
abondant stroma scléro-hyalin

La tumeur est classée T2 N0 M0.

Un geste complémentaire chirurgical est pratiqué le 24 février 1999 ; il s'agit d'une parotidectomie totale avec préservation du nerf facial, associée à un évidement ganglionnaire jugulo-carotidien supérieur et moyen et rétro-spinal.

L'étude anatomo-pathologique ne montre pas d'envahissement ganglionnaire.

L'enfant est vivant en janvier 2002, il présente comme séquelle une cataracte post-radique.

La dose cumulée de cyclophosphamide est de 2750 mg/m².

Maxime est un jeune homme qui à l'âge de 5 ans a été traité pour une LAL, par chimiothérapie, irradiation corporelle totale et greffe de moelle osseuse, il a été pris en charge 13 ans plus tard pour un CME de la parotide, de grade 2.

CAS N°3 : BOT. Mickael est un enfant de sexe masculin, né le 3/5/1987, et suivi à l'Hôpital d'Enfants, Nancy.

Ses antécédents se résument à une fracture de la clavicule et du tiers inférieur de l'avant bras.

L'histoire clinique de ce patient commence en décembre 1993 par l'apparition d'adénopathies sous-mandibulaires gauches, sans fièvre, sans syndrome inflammatoire.

Progressivement, on note une augmentation du nombre et une modification de la consistance de ces adénopathies.

L'enfant est pris en charge le 9 février 1994, pour bilan de ces adénopathies.

L'examen clinique initial montre des adénopathies cervicales gauches, avec amas ganglionnaires sous-mandibulaires gauches durs, non douloureux, des chapelets d'adénopathies descendant au niveau jugulo-carotidien, au niveau du creux sus-claviculaire gauche (la plus grosse mesure 1cm de diamètre).

Par ailleurs le poids est conservé, l'enfant est asthénique, il a des sueurs nocturnes, sans prurit et sans fièvre.

Il se plaint de quelques douleurs au niveau des jambes, douleurs abdominales et céphalées.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité, notamment absence d'hépatosplénomégalie.

Ponction ganglionnaire : population exclusivement lymphoïde avec majorité de lymphocyte et 20% de lymphoblastes.

Une biopsie établit le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien (LMNH).

Il n'y a pas d'extension méningée.

Un myélogramme montre des cellules blastiques à 60% environ, et l'étude histologique et immunologique est en faveur d'un lymphome T.

Le diagnostic est : lymphome T cervical de stade IV médullaire sans extension méningée.

On décide l'application d'un protocole de chimiothérapie de type LMT 89 COPAD(M) G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor).

Le traitement a débuté en février 1994. Il associe VP16, cytarabine, cyclophosphamide, dauxorubicine, daunorubicine, vincristine, solumédrol, dépomédrol, 6 thioguanine, hydroxyurée, L-asparaginase, et méthotrexate.

Le traitement est arrêté en juillet 1996 ; l'enfant est en rémission complète.

Lors d'un examen clinique en novembre 1999, on met en évidence une adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche ; elle mesure 0.5 cm de diamètre, elle est ferme, mobile, sensible et n'adhère pas au plan profond.

L'augmentation de la taille de l'adénopathie fait réaliser une biopsie-exérèse de celle-ci en février 2000.



Figure 37: TDM BOT. Mickael. Augmentation de la glande sous-mandibulaire. Coupe axiale.

L'exérèse de la masse ganglionnaire est partielle.

L'étude anatomo-pathologique est en faveur d'une origine salivaire sous-mandibulaire de la tuméfaction ; le tissu glandulaire est envahi par un carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire.

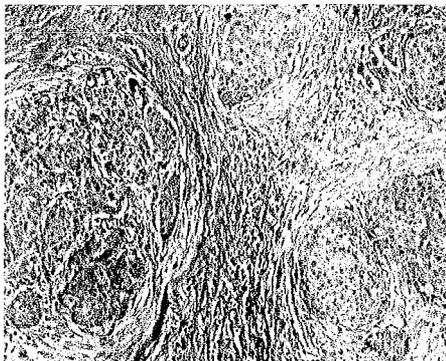


Figure 38: Bot. Mickael CME grade II
Massifs tumoraux solides de nature malpighienne non kératinisant
Obj. 10 Coloration HES.

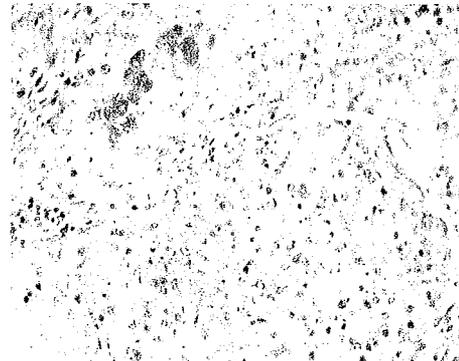


Figure 39: Bot. Mickael CME grade II
Zone de différenciation glandulaire mucosécrétante
Obj. 20 Coloration Bleu Alcian.

Le 6 mars 2000, est pratiquée une sous-maxillectomie gauche élargie avec conservation de la branche labio-mentonnière du nerf VII, associée à un curage sous-mandibulaire, jugulo-carotidien homolatéral gauche et rétrospinal gauche.

L'anatomo-pathologie définitive confirme le carcinome muco-épidermoïde de la glande salivaire.

L'étude des dix-huit ganglions du curage ne montre pas de métastase.

BOT. Mickael est vivant en avril 2002. il ne présente pas de séquelle.

Dose cumulée de cyclophosphamide : 5700 mg/m².

Dose cumulée de doxorubicine : 120 mg/m².

Dose cumulée de VP16 : 1700 mg/m².

Dose cumulée de daunorubicine : 180 mg/m².

Mickaël, a été pris en charge à 6,5 ans pour un LMNH

CAS N°4 : JEU. Marina est une enfant de sexe féminin, née le 01/09/73 et suivie à l'Hôpital Saint Louis, Paris.

Ses antécédents personnels sont une appendicectomie, et ses antécédents familiaux sont trois tantes maternelles décédées de leucémie aiguë (deux à l'âge de 5 ans et une à 14 ans), et un cousin germain (côté maternel) décédé d'un lymphome (à l'âge de 6 ans).

Enfant âgée de 11,5 ans, prise en charge le 20 avril 1985 pour une asthénie associée à une hépato-splénomégalie, des adénopathies multiples, une angine, et une éruption maculo-papuleuse sur le visage et les membres.

La radiographie pulmonaire montre un élargissement du médiastin.

La biologie met en évidence une hyper-leucocytose.

On pose le diagnostic de leucémie aigu lymphoblastique de type L2, hyperleucocytaire.

Une chimiothérapie selon le protocole Fralle 83 score3 est utilisée chez cet enfant. Elle associe vincristine, AMSA, méthotrexate, prednisolone, asparaginase, aracytine, dépomédrol, VM26, mercaptopurine, daunorubicine et cyclophosphamide. Traitement débuté le 23 avril 1985.

L'enfant présente une rechute cutanée et médullaire en juin 1986, il est alors traité par autogreffe de moelle (moelle purgée par anticorps monoclonaux). L'enfant est préparé pour

cette greffe par une irradiation corps entier de 10 Gy (rayons de 18 Mev) et une cure d'endoxan. Un traitement d'entretien par purinéthol et vincristine est utilisé jusqu'en avril 1988, date de la fin de son traitement.

En avril 1991, on constate la présence d'une tuméfaction de la loge parotidienne droite, de consistance très dure, adhérente aux plans profonds associée à une paralysie faciale droite. Deux biopsies sont réalisées, sous anesthésie générale, leur étude en anatomo-pathologie ne montre pas de rechute de la leucémie, ni de tumeur.

Un scanner de la région parotidienne met en évidence une augmentation de la parotide droite, sans adénopathie intra ou extra glandulaire.

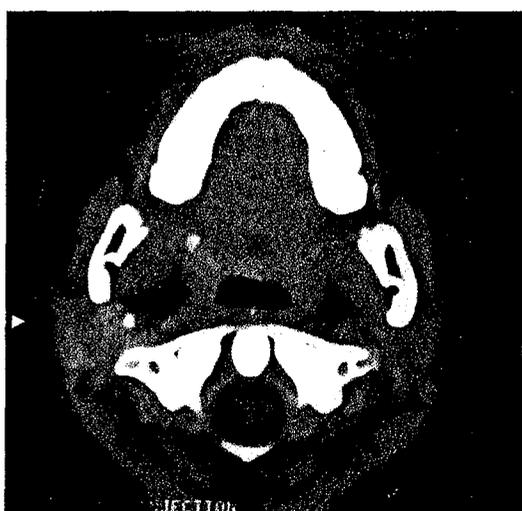


Figure 40: Hypertrophie de la glande parotidienne droite sans adénopathie intra ou extra glandulaire

Le 25 juin 1991 une parotidectomie superficielle est réalisée, dont l'examen définitif établit le diagnostic de carcinome muco-épidermoïde de bas grade dans le tissu glandulaire. Une reprise chirurgicale est pratiquée : une parotidectomie totale, sans curage, sans conservation du nerf facial et greffe du nerf saphène externe dans le même temps.

La jeune Marina est actuellement vivante, en 2^{ème} rémission complète. Les séquelles chez cet enfant sont une cataracte bilatérale opérée, une hypothyroïdie (traitée par hormone thyroïdienne), un retard de croissance et retard pubertaire par insuffisance ovarienne. Cet enfant a également présenté une hépatite C post-transfusionnelle.

Les séquelles sont la présence d'une paralysie faciale prédominante sur le massif facial inférieur.

Dose cumulée de cyclophosphamide est de 2900 mg/m².

CAS N°5: HER. Stéphanie, nourrisson de sexe féminin, né le 7/11/1971 et suivie à l'Institut Curie, Paris.

Elle ne présente pas d'antécédents personnels. Dans la famille, ses deux frères ont été traités pour un rétinoblastome bilatéral.

En février 1972, la maman constate la présence d'une tâche blanchâtre au niveau de l'œil droit. L'examen ophtalmologique diagnostique une tumeur de type rétinoblastome à droite de stade II de Reese et à gauche il n'y avait pas de tumeur.

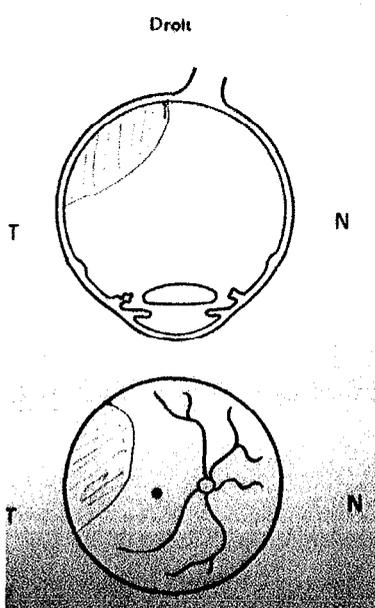


Figure 41: Oeil droit, examen fond d'œil, présence d'une grosse masse blanchâtre allant presque jusqu'à la papille (stade II de Reese).

Le 15 février un traitement de radiothérapie par bétatron est appliqué chez ce nourrisson, dose de 45,5 Gy pour le champs latéral et 5 Gy pour le champs direct. Ce traitement est complété par l'injection de 7/10^{ième} de T.E.M .

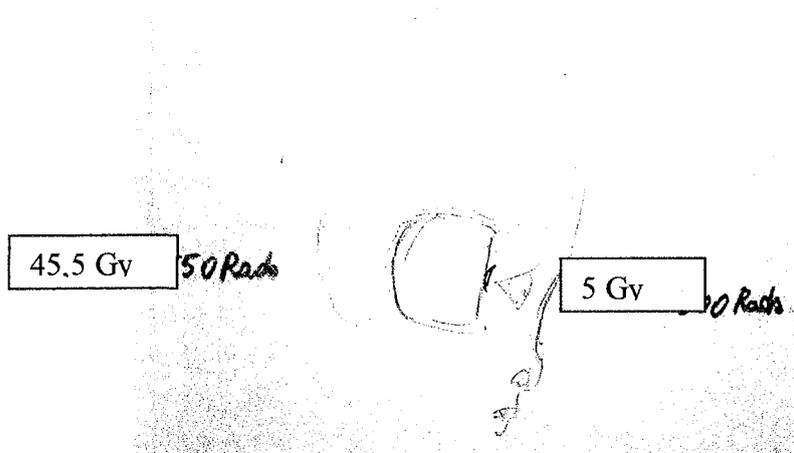


Figure 42: champs d'irradiation du rétinoblastome optique droit.

En septembre 1973, le contrôle de fond d'œil montre une progression de la tumeur occupant désormais le vitré. Une énucléation est pratiquée sur l'œil droit. Le fond d'œil gauche montre la présence d'une tumeur au niveau temporal stade I de Reese.

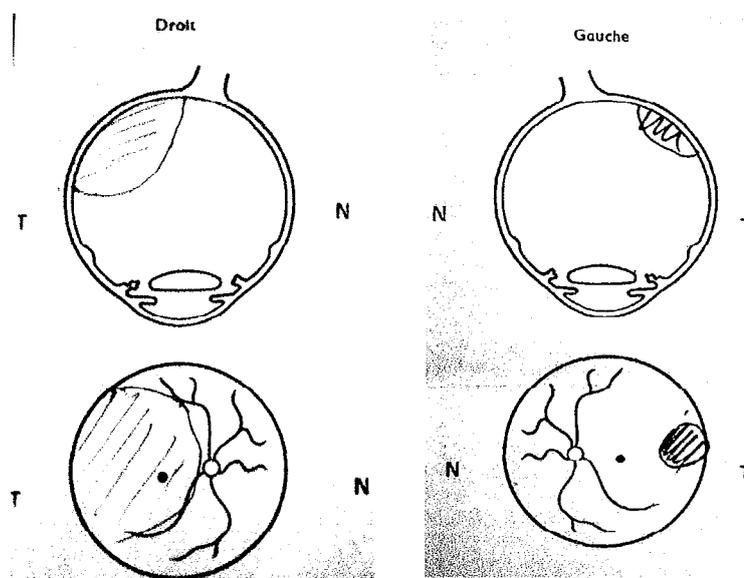


Figure 43: examen fond d'œil droit et gauche. Augmentation de la masse tumorale au niveau de l'œil droit et apparition d'une lésion à gauche.

Un traitement par bétatron est entrepris au niveau de l'œil gauche. Ce nouveau traitement est étalé sur 29 jours. La radiothérapie utilise un rayonnement de 35 Mev, la dose totale est de 52 Gy pour le champs latéral.

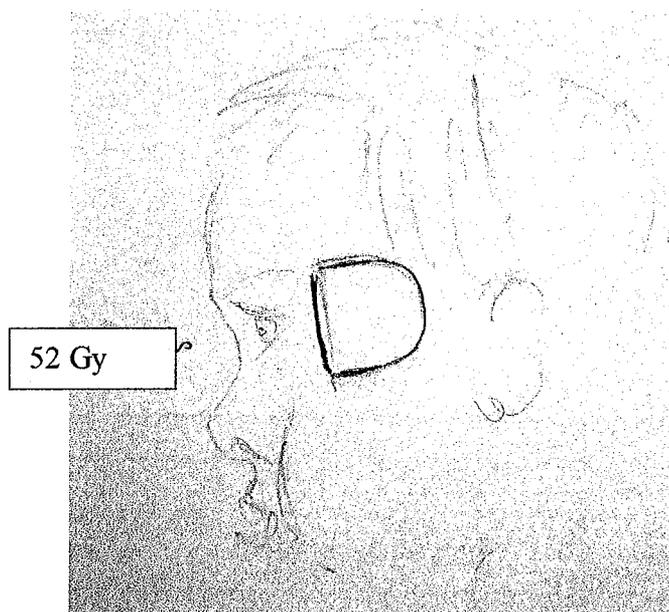


Figure 44 : champs d'irradiation œil gauche

Le 30 octobre 1980, devant la présence d'une tuméfaction rétromandibulaire gauche, chronique, il est réalisé une parotidectomie superficielle gauche avec préservation du nerf facial associée à un curage fonctionnel sous digastrique et spinal gauche.

L'examen anatomo-pathologique met en évidence un carcinome muco-épidermoïde de bas grade sans métastase ganglionnaire.

En mai 2001, elle est âgée de 30 ans, elle présente comme séquelles une acuité visuelle de 8/10 de l'œil gauche, une hypoesthésie cornéenne, et une hypoplasie orbitaire droite.

CAS N°6 : OKM. Renan, enfant de sexe masculin, née le 25/03/84 et suivi à l'Institut Curie, Paris.

Il ne présente pas d'antécédents personnels ou familiaux.

Le 13 janvier 1995, Renan, est pris en charge pour anorexie, amaigrissement, vomissements, et une hémiparésie gauche. Par ailleurs cet enfant présente un retard de croissance staturo-pondéral.

En mars 1995, les examens paracliniques et anatomo-pathologique mettent en évidence un médulloblastome envahissant le 4^{ème} ventricule, métastasé en sus-tentorial au niveau du récessus chiasmatique dans le 3^{ème} ventricule, également au niveau des deux angles ponto – cérébelleux et sur toute la hauteur de la moelle épinière. Est réalisé une chirurgie partielle permettant l'ablation de la partie située au niveau du 4^{ème} ventricule.

Le 27 avril est débuté le traitement de chimiothérapie selon le protocole de médulloblastome de haut risque associant vincristine, BCNU, procarbazine, hydroxyurée, cisplatine, prednisolone, cytarabine et cyclophosphamide. Le traitement est complété par une radiothérapie de 55 Gy sur l'encéphale et la moelle épinière. Cette radiothérapie est étalée de juillet à septembre 1995.

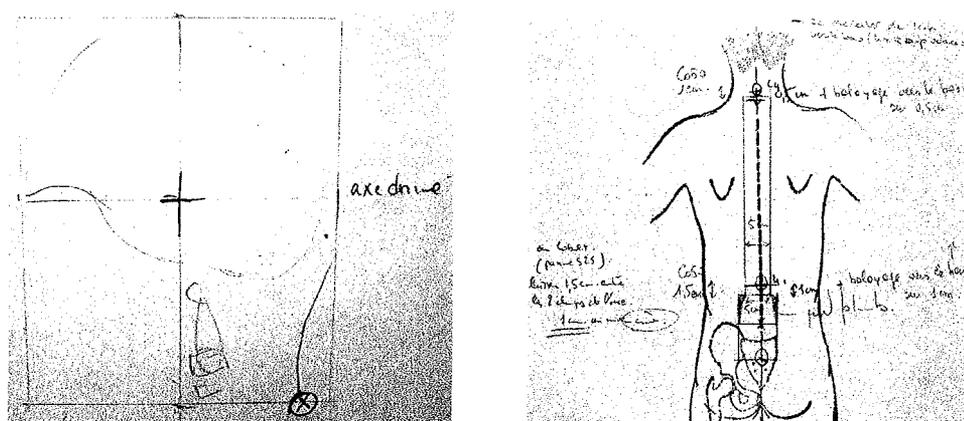


Figure 45: Champs d'irradiation du médulloblastome

Devant un retard de croissance staturo-pondéral (A3P2S1) un traitement par hormone de croissance (21 UI/ semaine) est mis en route en octobre 1996.

Un déficit en hormone thyroïdienne fait prescrire un traitement par hormone thyroïdienne (juin 1997).

On diagnostique, en février 1998, une rechute du médulloblastome, avec cliniquement la présence d'un syndrome pyramidal gauche, baisse de la force musculaire gauche, et un syndrome cérébelleux statique, les explorations cérébrales montraient une métastase frontale. En mars 1998, on constate l'apparition d'une tuméfaction parotidienne gauche, celle-ci est ponctionnée, elle révèle la présence d'un carcinome muco-épidermoïde de bas grade.

Le patient décède le 15 avril 1998.

Dose cumulée de cyclophosphamide est de 600 mg/m².

Dose cumulée de VP16 est de 1350 mg/m².

Dose cumulée de carboplatine est de 2250 mg/m².

Dose cumulée de cisplatine est de 360 mg/m².

Dose cumulée de procarbazine est de 150 mg/m².

Dose cumulée de BCNU est de 400 mg/m².

CAS N°7 : GRA. Kerlyne, adolescente née le 04/09/1978 et suivie à l'Institut Gustave Roussy, Paris.

Elle ne présente pas d'antécédents personnels ou familiaux.

En avril 1997, un examen clinique note des douleurs osseuses diffuses au niveau de la jambe droite et des ceintures scapulaires. Le bilan radiographique standard montre des images lytiques sur le crâne, les têtes humérales, le bassin et le péroné droit. Une scintigraphie montre une hyperfixation diffuse, intense et un peu hétérogène dans son ensemble, siégeant sur la moitié supérieure du péroné droit, avec un petit foyer d'hyperfixation plus intense sur le tiers supérieur diaphysaire.

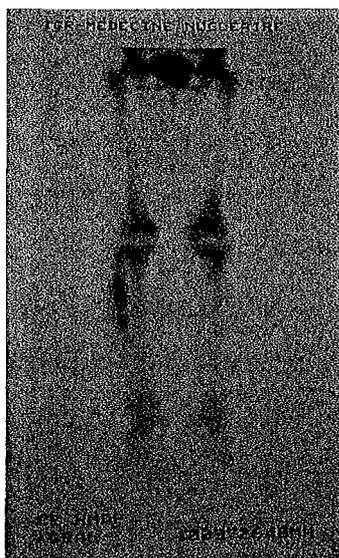


Figure 46: Scintigraphie, image de fixation osseuse au niveau du péroné droit.

Une biopsie de la lésion lytique du péroné (13 mai 1997) met en évidence un lymphome à grandes cellules d'immunophénotype B stade IV avec de multiples localisations osseuses.

Une chimiothérapie selon le protocole LNH 93-2 randomisé bras A est appliquée, débutée le 23 mai 1997. Ce traitement comporte cyclophosphamide, vindésine, adriamycine, bléomycine, prednisolone, méthotrexate, ifosfamide, cytarabine, VP16.

Lors de l'examen clinique du 29 juin 1998 on constate une tuméfaction rétromandibulaire gauche, sans paralysie faciale, évoluant depuis plusieurs mois, une ponction biopsie aspiration dont le résultat de l'examen anatomo-pathologique est un carcinome muco-épidermoïde de bas grade.



Figure 47 : Tuméfaction région parotidienne gauche.

La patiente ne s'est toujours pas présentée pour un traitement curatif de la tumeur (mars 2000).

Dose cumulée pour l'ifosfamide est de 6000 mg/m².

Dose cumulée pour VP16 est de 1200 mg/m².

Dose cumulée pour cyclophosphamide est de 4800 mg/m².

Dose cumulée pour l'adriamycine est de 300 mg/m².

CAS N°8 : ROU. Xavier, enfant de sexe masculin, né le 03/08/1988 et suivi dans le service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital Trousseau.

Cet enfant présente comme antécédent une cryptorchidie droite et un eczéma atopique.

En février 1991 l'enfant présente cliniquement une fièvre à 38,5°C, la pâleur, une asthénie et des adénopathies axillaires droites et gauches. La ponction de moelle osseuse montre 70% de blastes. L'étude de celle-ci définit une leucémie aiguë lymphoblastique L 2 pré B calla + non tumorale. Cette patiente est traitée (19 février 1991) par une chimiothérapie suivant le protocole Fralle 89 bras A. Le traitement se termine en avril 1994. Ce traitement associe solumédrol, cyclophosphamide, daunorubicine, L-asparaginase, vincristine, méthotrexate, dépomédrol et mercaptopurine.

En avril 1994 on découvre une tuméfaction de la région parotidienne gauche. Une parotidectomie totale est réalisée, le 30 mai 1994, avec préservation du nerf facial malgré

l'adhérence de la lésion au plan profond. L'examen anatomo-pathologique retrouve un carcinome muco-épidermoïde de bas grade, deux adénopathies sous digastriques sont examinées sans métastase.

Les séquelles sont une parésie du nerf facial inférieur et des douleurs résiduelles au niveau de la loge parotidienne en avril 2001.

La dose cumulée de cyclophosphamide est de 600 mg/m².

La dose cumulée de daunorubicine est de 240 mg/m².

CAS N°9 : **MER. Juliette** née le 29/9/86, patiente suivie à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Enfant aux antécédents de rhinopharyngites à répétition, adéno-amygdalectomie. Antécédent dans la famille d'un cancer du testicule chez son grand-père maternel.

En décembre 1991, apparition de multiples adénopathies cervicales (une adénopathie volumineuse jugulo-carotidienne droite et sus-claviculaire droite, et quelques petites adénopathies jugulo-carotidiennes gauches).

Après l'examen clinique et les explorations complémentaires le diagnostic de maladie de Hodgkin scléronodulaire granulomateuse type II classification de Lukes-Rye stade IIAa est posé.

Le traitement est mis en route, c'est une chimiothérapie comportant 4 cures de prednisone, VP16, bléomycine et vincristine (VBVP), la réponse tumorale est à 70%. Un complément par une radiothérapie est réalisé sur l'ensemble des aires ganglionnaires cervico-sus-claviculaires bilatérales 20 Gy en 10 séances de 2 Gy étalée sur 12 jours.

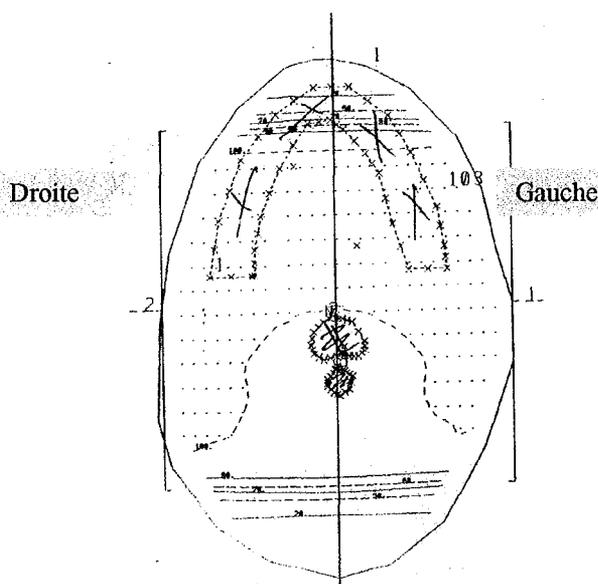


Figure 48: Champs d'irradiation cervico-sus-claviculaire droit et gauche.

A partir de juin 1993, on note l'apparition de nouvelles adénopathies sus-claviculaires droites et jugulo-carotidiennes gauches, avec une augmentation progressive de leur volume.

La rechute est confirmée par la biopsie, et une scintigraphie au gallium révélant des points de fixation au niveau cervical droit, du hile hépatique et médiastinale.

Un nouveau protocole de chimiothérapie est décidé, il associe mesna, ifosfamide, mitoxantrone, étoposide (MINE) et vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicine (OPPA).

Une préparation à une autogreffe de moelle osseuse avec un protocole associant le BCNU= 300mg le 26/9, VP16 = 100mgx2/j du 27/9 au 30/09, cytarabine 100mgx2/j le 27/9 et melphalan médullaire 140 mg le 1/10 (BEAM)

La greffe est réalisée le 4 octobre 1993. Un traitement par du G-CSF 5 gamma/kg/j à partir du 5/10/93 est mis en route.

Une irradiation vient compléter le traitement : avec 20 Gy sur les aires ganglionnaires cervico-sus-claviculaires droites et 36 Gy en sous diaphragmatique en 20 séances et étale sur 29 jours. La patiente est en rémission partielle.

Le 18/03/96 ont noté à l'examen clinique de surveillance la présence d'un nodule rétroauriculaire droit, de consistance dure. Une biopsie (28/03/96) révèle un adénome pléomorphe.

Il est décidé de faire simple surveillance, après la disparition clinique de cette tuméfaction.

En décembre 2000, réapparition de cette tumeur, localisée à la partie postérieure de la parotide. L'IRM confirme sa localisation intra parotidienne.

Devant l'aspect très dur de cette lésion une chirurgie est réalisée, l'étude anatomopathologique révèle la présence d'un carcinome muco-épidermoïde de bas grade qui sera confirmé par l'examen définitif de la pièce opératoire.

Le geste chirurgical est une parotidectomie totale avec préservation du nerf facial. Les ganglions intraparotidiens sont non métastatiques.

Aucun traitement complémentaire n'est associé à la chirurgie.

Six mois plus tard cette adolescente ne présente pas de séquelles, pas de paralysie faciale.

Les doses cumulées de BCNU sont 300 mg/m²

Les doses cumulées de doxorubicine sont 80 mg/m²

Les doses cumulées d'ifosfamide sont 7500 mg/m²

Les doses cumulées de melphalan sont 140 mg/m²

Les doses cumulées de VP16 sont 3250 mg/m²

Les doses cumulées de procarbazine sont 1500 mg/m²

CAS N°10 : MAIL. Sylvie, née le 08/06/81, suivie à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Elle ne présente pas d'antécédent.

Enfant de quatre ans, qui a présenté un épisode grippal (fièvre, courbatures et épistaxis) un mois auparavant.

Cette enfant est prise en charge (novembre 1985) pour fièvre persistante, douleurs du membre inférieur gauche et ecchymoses multiples associées à des adénopathies multiples sus claviculaire droite et spinale gauche et une hépato-splénomégalie. A la numération formule sanguine il existe 26900 GB dont 74% de blastes, une anémie et une hypoplaquettose. Au myélogramme il existe 91% de blastes. Le diagnostic est une leucémie aiguë lymphoblastique L1 score +1.

Le 28 novembre 1985, mise en route d'un protocole Fralle groupe 2, comportant une première cure d'induction avec vincristine, cérubine, cyclophosphamide, prednisone, et asparaginase permettant une rémission complète. La phase de consolidation comporte du méthotrèxate et acide folinique associés à des injections intrathécales de méthotrèxate et de dépomédrol.

Traitement complété par une radiothérapie dont le champs d'irradiation englobe le système nerveux central jusqu'au niveau de C2, la dose est de 18 Gy en 9 séances.

Puis réinduction avec vincristine, prednisone, purinéthol et méthotrèxate.

Le 5 avril 2001 est noté lors d'un examen clinique une tuméfaction parotidienne gauche de 3cm sur 2cm, non douloureuse, sans adénopathie et sans paralysie faciale.

Une échographie met en évidence une formation nodulaire de caractère mixte à la partie antérieure de la parotide gauche. Le bilan scannographique note la présence d'une tumeur limitée, multinodulaire et avec une hypervascularisation capillaire.

Une parotidectomie totale associée à un curage des groupes IIa et IIb est effectuée le 24/04/01, devant la présence d'un carcinome en extemporané. Le nerf VII ne peut être conservé, une greffe est réalisée dans le même temps.

L'étude anatomo-pathologique met en évidence la présence d'un CME de bas grade, sans métastase ganglionnaire, mais avec des limites d'exérèse positive.

Une radiothérapie complémentaire de 65 Gy (photons et électrons de 12 Mev) est appliquée chez cette patiente.

Cette patiente a une paralysie faciale comme séquelle.

Les doses cumulées de daunorubicine sont 240 mg/m²

Les doses cumulées de cyclophosphamide sont 600 mg/m²

CAS N°11 : DUO. maïté, née 30/09/84, suivie à l'Institut Gustave Roussy, Villejuif.

Ne présente pas d'antécédent particulier.

En octobre 1994, cette enfant de 10 ans est prise en charge pour apparition d'une masse localisée au niveau du biceps brachial gauche, isolée, évoluant depuis un mois. L'exérèse de celle-ci, a révélé, à l'examen anatomo-pathologique, un sarcome monoblastique avec envahissement médullaire minime.

Un traitement de chimiothérapie est mis en route associant pour la 1^{ère} cure cyclophosphamide, vincristine et prednisone (COP) puis décision de traitement selon le protocole LAME 91, dans lequel est associé mitoxantrone, aracytine, VP16, daunorubicine, asparaginase et AMSA.

Arrêt de la chimiothérapie en août 1996.

La patiente présente à l'examen clinique en septembre 2000, une tuméfaction parotidienne droite, non douloureuse, sans paralysie faciale, indurée. D'aspect kystique en échographie.

L'exérèse chirurgicale (04/10/00), de type parotidectomie totale, a révélé un CME de bas grade. Aucun traitement complémentaire n'a été envisagé. Un an après cette intervention la patiente ne présente pas de séquelle.

Les doses cumulées de VP16 sont de 400 mg/m².

Les doses cumulées de daunorubicine sont de 200 mg/m².

Les doses cumulées de cyclophosphamide ne sont pas connues.

CAS N°12 : CHA. marie, née 22/01/95, cette enfant est suivie par l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Elle ne présente pas d'antécédents.

Son histoire débute en décembre 1998, date à laquelle est débutée un traitement anti tuberculeux pour une adénopathie cervicale haute, chronique, chez une petite fille qui n'était pas vaccinée contre la tuberculose et dont le monostest était positif et l'IDR était à 7mm de diamètre.

Devant la persistance de cette tuméfaction, une exploration chirurgicale est réalisée (juin 1999), elle met en évidence une tumeur de la parotide, de type CME de bas grade. Il est

réalisé une parotidectomie totale gauche. L'étude anatomo-pathologique définitive confirme la présence de cette lésion et l'examen des ganglions prélevés (loge parotidienne) ne montre pas de métastase.

En novembre 1999 un avis est demandé auprès de l'IGR pour avis concernant une éventuelle récurrence. Des examens complémentaires ne retrouvent pas de signes de récurrence, une surveillance est mise en route.

La présence dans les mois suivant de signe de récurrence locale font pratiquer (janvier 2000) un complément d'exérèse sur la loge parotidienne en préservant le VII (absence de métastase ganglionnaire et cicatrice non envahie par la tumeur).

Une radiothérapie de type conformationnelle, complémentaire est pratiquée, avec une dose de 20 Gy par deux champs bilatéraux et appoint de 26 Gy sur la loge parotidienne gauche.

En mai 2002, ce patient ne présente pas de séquelle.

CAS N°13 : **FOR. nicolas**, né le 05/05/88. Patient suivi à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Garçon aux antécédents de fracture de l'avant bras opérée.

Patient pris en charge en octobre 2001 pour une tuméfaction de la région parotidienne gauche, dure, indolore, sans paralysie faciale et sans adénopathie satellite, évoluant depuis 10 mois. Les explorations radiologiques (scanner et IRM) notent la présence de formations kystiques de la parotide superficielle. L'examen extemporané observe un aspect inflammatoire sans signe de malignité. L'étude anatomo-pathologique définitive est en faveur d'un carcinome muco-épidermoïde de bas grade avec une adénopathie métastatique. L'enfant est adressé à l'IGR pour avis et prise en charge.

Une IRM montre 3 nodules résiduels parotidiens associés à une adénopathie cervicale supérieure homolatérale.

Un reprise chirurgicale est réalisée le 29/11/2001, une parotidectomie totale avec sacrifice du nerf facial, associée à un curage des groupe IIa, IIb et III.

L'étude anatomo-pathologique note la présence d'une tumeur de type CME de bas grade avec une adénopathie métastatique (groupe IIa) sans rupture capsulaire.

Une radiothérapie complémentaire de 64 Gy (cobalt, par deux faisceaux obliques) est effectuée sur la loge parotidienne et sur l'aire ganglionnaire IIa, en 31 séances et 48 jours.

Dernières nouvelles en mai 2002 pas de récurrence, et paralysie faciale séquellaire.

CAS N°14 : CON. alesio, né le 08/04/81. Cet adolescent est suivi à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif).

Il n'a pas d'antécédents médicaux.

Ce jeune patient a eu une parotidectomie superficielle en 1993 pour une tuméfaction dont le diagnostic histologique était sialadénite.

Trois ans plus tard devant la réapparition d'une tuméfaction dans l'aire de cette parotide, une ponction à l'aiguille fine révèle une tumeur de Whartin. Lésion pour laquelle un geste de reprise est effectuée en décembre 1996, ce geste complémentaire est une parotidectomie totale. L'examen anatomo-pathologique définitif est en faveur d'un carcinome muco-épidermoïde de grade intermédiaire avec une adénopathie métastatique de la région parotidienne.

Ce patient est adressé à l'Institut Gustave Roussy pour avis, à l'examen clinique ce patient présente une cicatrisation sans lésion apparente, sans adénopathie périphérique.

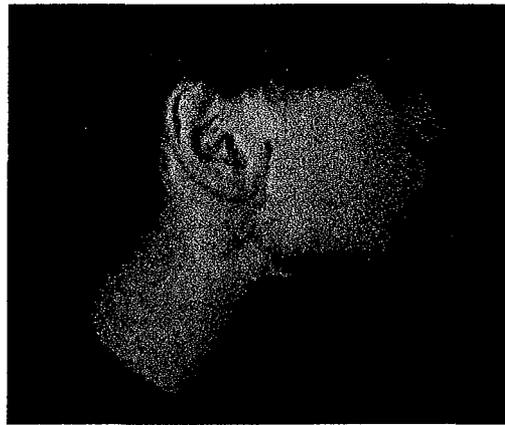


Figure 49:

Une radiothérapie est proposée elle sera faite en Italie, 50 Gy (séances de 1,5 Gy) sur la loge parotidienne droite et la chaîne ganglionnaire latéro-cervicale droite.

Lors des dernières nouvelles (08/04/98) ce patient ne présente comme séquelle qu'un syndrome de Frey, pas de paralysie faciale.

CAS N°15 : GUA. Raffaele, née le 10/07/66, patient suivi par l'Institut Gustave Roussy (Villejuif). Il ne présente pas d'antécédents.

Patient opéré en Italie le 18/04/83 pour un carcinome muco-épidermoïde de haut grade de la fosse palatine gauche pour lequel une chirurgie a été réalisée avec une amygdalectomie élargie et curage cervical gauche, présence d'un ganglion métastatique cervical homolatéral.

Une radiothérapie de 60 Gy (cobalt) est délivrée sur la loge amygdalienne gauche et sur les chaînes ganglionnaires cervicales. Devant l'apparition d'une métastase delto-pectorale gauche un complément de radiothérapie de 54 Gy est effectuée à ce niveau. Une chimiothérapie est mise en route comprenant adryamycine et CCNU devant la survenue de métastases axillaires, paratrachéales et sternales. Chimiothérapie, par la suite modifiée par cis diamino, dichloroplatine et VP16.

Sous ce dernier traitement il n'y a pas de régression des lésions. Le patient est alors adressé pour avis à l'Institut Gustave Roussy en octobre 1983.

A l'examen clinique, il présente une masse tumorale cervicale de 15 cm sur 10 cm, étendue en arrière jusqu'au muscle de la nuque, dépasse en avant la ligne médiane, et s'étendant en bas à 2 cm de la clavicule. Cette lésion présente une petite ulcération à son niveau. Aucun traitement chirurgical n'est possible, la poursuite de la chimiothérapie est le seul traitement envisageable.

Aucune nouvelle de ce patient.

CAS N°16 : TAV. manuela, née 8/7/1970 suivie à l'IGR. Elle ne présente pas d'antécédents.

Patiente opérée en 1979, pour une tuméfaction parotidienne gauche, celui-ci réalise une exploration chirurgicale, avec ablation d'une tumeur dont l'examen anatomo-pathologique définitif est : CME de bas grade.

Devant une première récurrence (avril 1980) la jeune patiente est adressée dans un centre hospitalier, pour prise en charge. Une parotidectomie totale est réalisée en conservant le nerf facial. Cette lésion va récidiver deux fois dans la même année, nécessitant à chaque fois une intervention chirurgicale. Après cette dernière chirurgie, un avis est demandé auprès de l'IGR. Une radiothérapie est proposée 50 Gy en 39 jours et 20 séances sur la loge parotidienne et sur les chaînes ganglionnaires homolatérales.

Les dernières nouvelles de cette patiente datent du 29/06/89, date de son départ au Portugal. Elle ne présentait pas de séquelles.

CAS N°17 : FRAN. maxime, né le 20/11/87, suivi dans le service d'Hémo-Oncologie de l'Hôpital Trousseau.

Ne présente pas d'antécédents.

En juillet 1998 c'est un jeune garçon de 10 ans, adressé pour prise en charge d'une tuméfaction palatine évoluant depuis un mois.

La lésion est située au niveau de la moitié postérieure de la voûte palatine droite, et atteignant la partie antérieure du voile. Elle mesure 20 mm dans le sens antéro-postérieur, située en regard de la future région de la dent de 12 ans. L'aspect de la muqueuse de la lésion est discrètement pétéchial avec des dilatations veineuses traduisant une hypervascularisation. La lésion est molle, non indurée, non douloureuse et non inflammatoire.

Les explorations radiologiques montrent une lésion sans modification après injection de produit de contraste, refoulant et amincissant de façon importante la voûte palatine dans sa partie postérieure, tant au niveau du maxillaire que du palatin, et jusqu'au niveau des choanes. Le plancher des fosses nasales est remonté d'environ 10mm du côté droit. Il existe un retentissement osseux sans envahissement et sans signe faisant évoquer une malignité.



Figure 50: Coupe scanner horizontale et reconstruction coronale centrée sur la voûte palatine. Visualise

Une chirurgie est réalisée le 23/7/98, permettant l'exérèse de la lésion. Le résultat de l'examen anatomo-pathologique est CME de grade intermédiaire.

Devant l'absence d'adénopathie clinique et radiologique et le type et le grade histologique de la tumeur aucun traitement complémentaire n'est envisagé.

Cet enfant a présenté dans les suites un séquestre osseux et une fistule bucco-nasale à la partie postérieure de la voûte nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale (lambeau musculaire de couverture) en mai 1999. L'échec de cette dernière intervention avec la persistance d'une fistule a incité à la réalisation d'un comblement par un lambeau de fibro-muqueuse.

Lors de sa dernière consultation (31/05/01) le jeune Maxime ne présente pas de fistule bucco-nasale, ne présente pas de retentissement orthodontique sur l'articulé dentaire ni orthopédique sur la croissance maxillaire.

CAS N°18 : X. Sa, enfant de sexe féminin, née le 1981 et suivi à l'Hôpital d'Enfant de la Timone, Marseille.

Patiente aux antécédents personnels d'herpès oculaire de l'œil gauche ayant entraîné une amblyopie. A fait la varicelle, la rubéole et les oreillons. Dans la famille un cousin est décédé d'une leucémie aiguë, une grand-mère a présenté une tumeur de l'utérus, et notion de deux autres cas de tumeurs dans la famille sans précision.

Le 28/9/1996, apparition d'une adénopathie jugulo-carotidienne gauche, dure non douloureuse, isolée. L'examen clinique est normal, l'état général est excellent. L'examen ORL est normal. Après une antibiothérapie sans efficacité, une adénectomie est réalisée le 31 octobre, dont l'examen anatomo-pathologique révèle la présence d'un processus métastatique massif en faveur d'un carcinome indifférencié. La patiente est prise en charge, pour bilan d'une adénopathie méastatique sans primitif connu. Le bilan échographique de la région cervicale et parotidienne souligne la présence d'une formation de 5mm de diamètre au niveau de la glande sous-mandibulaire gauche.

Le 6 décembre est réalisé une exérèse de la glande sous-mandibulaire gauche, dont l'examen anatomo-pathologique révèle la présence d'un carcinome muco-épidermoïde de haut grade comportant quelques embolus périnerveux et surtout lymphatiques.

Est porté l'indication d'une radiothérapie à la dose de 40 Gy sur toutes les aires ganglionnaires cervicales avec un supplément de dose à 60 Gy sur le site de l'adénopathie métastatique et sur la loge sous-mandibulaire gauche. A cette radiothérapie est associée une chimiothérapie type carboplatine hebdomadaire à la dose de 100 mg/m² et, à la fin de la radiothérapie, trois cures de 5 FU-cisplatine dont le protocole est 5 FU pendant 5 jours à la dose de 500mg/m²/j et 5 jours de cisplatine à la dose de 20 mg/m²/j, ceci pour chaque cure.

En avril 2001, l'examen clinique et les examens complémentaires, ne montrent pas de séquelle, ni de récurrence loco-régionale ou à distance.

		Premier cancer					Deuxième cancer					Dernières nouvelles	
Cas	Sexe	Age (ans)	Localisation	Traitement	Gl dans champs	T	Délai S.C	Délai (ans)	Loc	Grade	TTT	RC	séquelles
N°1 BAS. Yannis	M	5,1	Astrocytome du cervelet	Chir + Rt 50 Gy + chimio	partie postérieure	2	6 mois	4	P	1	P.T	o	Hypothy Surdité Comitalité Syndrome cérébelleux
N°2 BOU. Maxime	M	5,5	LAL type I	Chimio + auto greffe MO + ICT 12 Gy	O	2	1 ans	13	P	2	P.T + curage II-IIb	o	Cataracte Hypoandrogénie
N°3 BOT. Mickael	M	6,5	Lymphome malin NH	Chimio	N	1	4 mois	4	S	1	Exérèse + CurageIb-II-IIb	o	
N°4 JEU. Marina	F	11,5	LAL type II	Chimio + auto greffe MO ICT 10 Gy	O	4	3 mois	5,5	P	1	PT + VII+ greffe n.saphène	o	Hypothy P. faciale
N°5 HER. Stéphanie	F	4 mois	Rétinoblastome	Chir + Rt 52 Gy	périphérie	2	3 mois	8,5	P	1	P.S + curage II-IIb	o	Hypoplasie orbitaire Hypoesthésie cornéenne
N°6 OKM. Renan	M	11	Médulloblastome V3 et V4	Chir + chimio + Rt 55 Gy	partie postérieure	1		3	P	1		DC	
N°7 GRA. Kerlyne	F	18,5	Lymphome à grandes cellules	Chimio + chirurgie	N	2		1	P	1		Perdue de vue	
N°8 ROU. Xavier	M	2,5	LAL pré B	chimio	N	2		3	P	1	P.T + curage II	o	Paralysie faciale inf
N°9 MER. Juliette	F	5	Maladie de hodgkin	Chimio+ autogreffe de MO + Rt 20Gy en sus	O	1	4 ans	7	P	1	PT	O	non
N°10 MAIL. Sylvie	F	4	LAL L1	Chimio + Rt 18 Gy snc	O	4		15,5	P	1	PT+C II a-II b +Rt 65 Gy (marge+)+ VII + greffe	O	Paralysie faciale
N°11 DUQ. Maïté	F	10	Sarcome monoblastique bras gauche	Chiimiothérapie	N	1	1 mois	6	P	1	P.T	O	non

irradiation corporelle totale

Tableau 1 : Récapitulatif des cas de cancer de type CME dans notre série.
PT : parotidectomie totale, PS : parotidectomie superficielle, C : curage, Rt : radiothérapie,
Gh : hormone de croissance, sc : signes cliniques, RC : rémission complète, ICT : irradiation corporelle totale

Muco-épidermoïde (premier cancer)									
Cas	Sexe	Age (ans)	Délai des S.C	T	Loc	Grade	TTT	R C	séquelles
N°12 CHA. Marie	F	4	7 mois	1	P	1	PT+ récurrence 1 fois Rt 46 Gy	O	non
N°13 FOR. Nicolas	M	13	10 mois	2	P	1	PT+VII+C IIa- IIb-III+Rt 64Gy sur IADNP+ et loge parot	O	Paralysie faciale
N°14 CON. Alesio	M	12	?	2	P	2	PT Rt 50 Gy sur loge parot et IADNP+	O	Syndrome Frey
N°15 GUA. Raffaele	M	17	?	3	A	3	Amygdale+C+ Rt ADNP+ 60Gy+ récurrence chimio cis-diamino CCNU et dichloroplatine- VP16	N	Evolution défavorable
N°16 TAV. Manuela	F	9	?	2	P	1	P.S puis P.T 3 récurrences+ Rt 50Gy	O	non
N°17 FRAN. maxime	M	11	1 mois	1	G S A	2	Exérèse	O	non
N°18 XXX. Sa	F	15	1 mois	1	S	3	Chir + curageIb-II + Rt 60Gy sur glande et IADNP+ chimio carboplatine et 5FU-cisplatine	O	non

Tableau 2 : récapitulatif des cas de cancer de type CME dans notre série.
PT : parotidectomie totale, PS : parotidectomie superficielle, C : curage, Rt : radiothérapie,
Gh : hormone de croissance, sc : signes cliniques, RC : rémission complète, ICT :
irradiation corporelle totale, A : amygdale, GSA : glande salivaire accessoire

Tableau 3: Présence dans la chimiothérapie réalisée lors du traitement du premier cancer, de médicaments de type alkylant, VP16 (inhibiteurs de la topoisomérase II) et d'anthracycline (agents intercalants) (dose en mg/m²) (NC : Non connue).

N° du cas clinique	ALKYLANTS									INHIBITEURS DE LA TOPOISOMERASE II		ANTHRACYCLINES	
	Cisplatine	CCNU	Cyclophosphamide	Mechloroéthamine	BCNU	Ifosfamide	Melphalan	Procarbazine	Carboplatine	VP16	Doxorubicine	Daunorubicine	
1	300	600	900	9				1725					
2			2750										
3			5700						1700	120	180		
4			2900										
5	Pas de chimiothérapie dans ce cas clinique												
6	360		600		400			150	2250	1350			
7			4800			6000				1200	300		
8			600								240		
9					300	7500	140	1500		3250	80		
10			600									240	
11			NC							400		200	

Nous avons calculé la survie globale de la série, la survie dans le groupe des CME premier cancer et dans le groupe des CME second cancer, et la survie sans maladie. Nous avons également évalué le contrôle loco-régional chez ces patients. Ces ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier [89].

Nous avons utilisé le teste d'indépendance du CHI-2, pour évaluer s'il existe une différence de résultats, pour des variables qualitatives, et permettre de faire ressortir des facteurs pronostiques.

L'âge médian de ce groupe de 18 patients, lors de l'apparition du CME, est de 12 ans (4 ans à 19,5 ans). A noter la survenue de ce cancer chez deux enfants âgés de 4 et 5,5 ans, le deuxième patient a présenté cette lésion en tant que second cancer.

Le sex-ratio de notre série est de 1.

La localisation la plus fréquente est la glande parotide qui représente 77,7 % des cas.

Dans 94,4% des cas, l'étude anatomopathologique met en évidence un carcinome de bas grade ou de grade intermédiaire.

L'examen clinique initial des patients dont la tumeur était localisée au niveau parotidien, notait chez un seul d'entre eux une paralysie faciale préopératoire.

L'examen des aires ganglionnaires révèle chez un seul patient une adénopathie jugulo-carotidienne haute.

Dans notre série, les CME ont tous été traités par chirurgie mis à part deux d'entre eux ; l'un n'a pas pu être traité devant l'évolution défavorable de son premier cancer (médulloblastome) conduisant au décès, et l'autre parce-qu'il a été perdu de vue.

Parmi les 16 patients traités chirurgicalement, 2 ont bénéficié d'une parotidectomie superficielle et 10 d'une parotidectomie totale ; deux patients ont bénéficié d'une exérèse de la glande sous-mandibulaire, un autre traité par amygdalectomie et le dernier par l'exérèse d'une lésion palatine.

Dans ce groupe de 16 patients, huit d'entre eux ont été traité par un curage ganglionnaire cervical.

Ce curage était, pour tous les patients, constitué du groupe II sous-digastrique ; six d'entre eux avaient dans leur curage le groupe IIb, et chez deux patients le groupe Ib faisait partie du curage.

Trois patients ont présenté un seul ganglion métastatique ; un de ces ganglions se trouvait dans la loge parotidienne et les deux autres au niveau du groupe IIa ; parmi ces deux derniers patients un présentait une adénopathie cliniquement évidente lors de l'examen initial.

Le grade histologique de leur tumeur était : un de bas grade, un de grade intermédiaire et le troisième de haut grade.

Parmi les 16 patients opérés, deux présentent dans leur histoire clinique une récurrence locale de la tumeur ; ces deux patients avaient un CME de bas grade.

Une de ces récurrences est survenue chez un patient traité par parotidectomie superficielle ; le deuxième traité par parotidectomie totale.

Un seul patient a présenté une récurrence ganglionnaire cervicale associée à des métastases à distance ; chez ce patient la tumeur était de haut grade.

Dans trois cas, l'adhérence de la tumeur au nerf facial n'avait pu permettre la conservation de celui-ci ; une greffe a été réalisée dans le même temps opératoire chez deux de ces enfants ; un de ces deux enfants présente une évolution favorable de sa paralysie faciale.

Sept malades sur 16 ont eu un traitement complémentaire par une radiothérapie externe de 50 à 65 Gy.

La radiothérapie a été associée à une chimiothérapie dans deux cas (protocoles cis-diamino et CCNU puis dichloroplatine et VP16 pour l'un, et carboplatine puis 5FU-cisplatine pour l'autre).

L'un des deux a présenté une évolution clinique favorable.

La courbe de survie globale après chirurgie présente un plateau à partir de 6 mois, calculé à 93,7% (Fig. 51).

Le taux de survie sans maladie après chirurgie atteint un plateau à partir de 6 mois, il est calculé à 93,7% (Fig.52).

Le taux de contrôle loco-régional des patients après chirurgie est à deux ans de 81,2%, ce taux reste stable (Fig.53).

Survie globale dans le groupe des CME en premier cancer et le groupe des CME en second cancer : dans le premier à 6 mois il existe un plateau à 85,7% et dans le second groupe l'absence de décès montre une survie de 100 % à 2 et 5 ans (Fig.54).

Le test du CHI-2, dans l'étude des facteurs pronostiques des récurrences loco-régionales est significatif si l'on étudie le groupe des CME en premier cancer et le groupe des CME en second cancer ($p=0,029$), il est plus défavorable si le CME est un premier cancer.

Le test du CHI-2, dans l'étude des facteurs pronostiques de la survie globale est significatif si l'on étudie :

- La taille tumorale avec un facteur de mauvais pronostic si la tumeur est classée T3-T4 ($p=0,03$)
- Le grade, plus défavorable pour les tumeurs de hauts grades ($p=0,006$)
- La localisation, plus défavorable pour les tumeurs des glandes salivaires accessoires ($p=0,06$)

Dans le groupe des patients qui ont présenté un second cancer de type CME, un seul n'a pas été traité par de la chimiothérapie lors de son premier cancer.

Cette chimiothérapie comprenait dans tous les cas un alkylant, et chez 9 patients sur 10 cet alkylant était le cyclophosphamide. Ce protocole de chimiothérapie comprenait chez 5 patients le VP16, chez 6 patients une anthracycline .

Le traitement de la première tumeur comprenait de la radiothérapie chez 7 des 11 patients, et le CME était inclus dans le champ d'irradiation chez 5 d'entre eux, la tumeur est localisée en périphérie chez deux patients.

La dose d'irradiation variait de 10 Gy à 55 Gy.

Chez les patients présentant un second cancer, deux d'entre eux présentaient des antécédents familiaux de cancer.

A noter qu'un traitement par hormone de croissance a été administré à deux patients pour un retard staturo-pondéral dans le groupe des CME en second cancer.

Dans notre série, l'âge médian d'apparition du premier cancer est de 5 ans (de 4 mois à 18,5 ans); le délai médian d'apparition du second cancer est de 5,5 ans (varie de 1 à 13 ans) .

Parmi les patients présentant un second cancer, 4 avait été traités initialement pour une leucémie aiguë lymphoblastique, 2 pour un lymphome malin non Hodgkinien, un pour une maladie de Hodgkin, deux pour une tumeur cérébrale (médulloblastome et astrocytome) et un pour un sarcome du membre supérieur.

Dans ce groupe de onze patients un seul est mort, ce décès est en rapport avec l'évolution du premier cancer (médulloblastome).

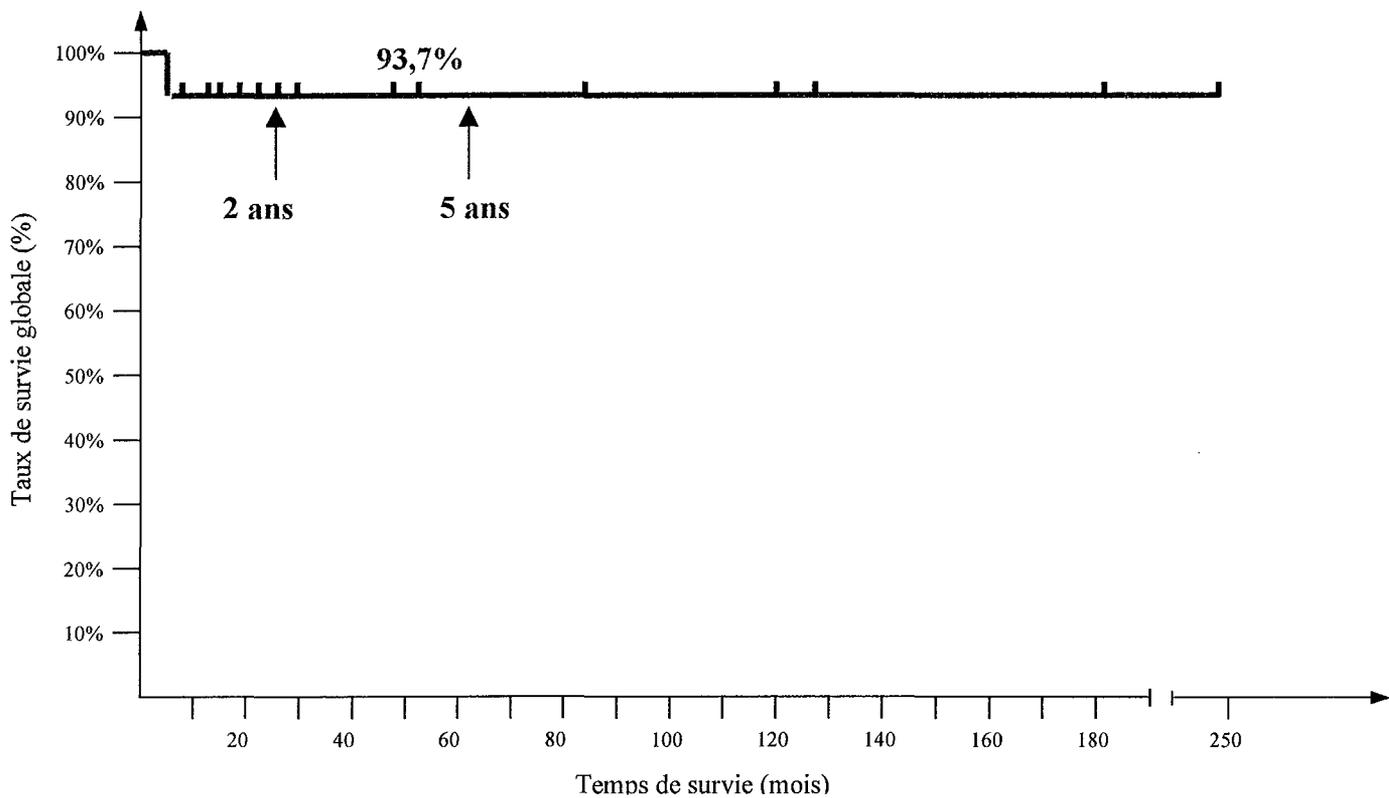


Figure 51 : Survie globale après chirurgie.

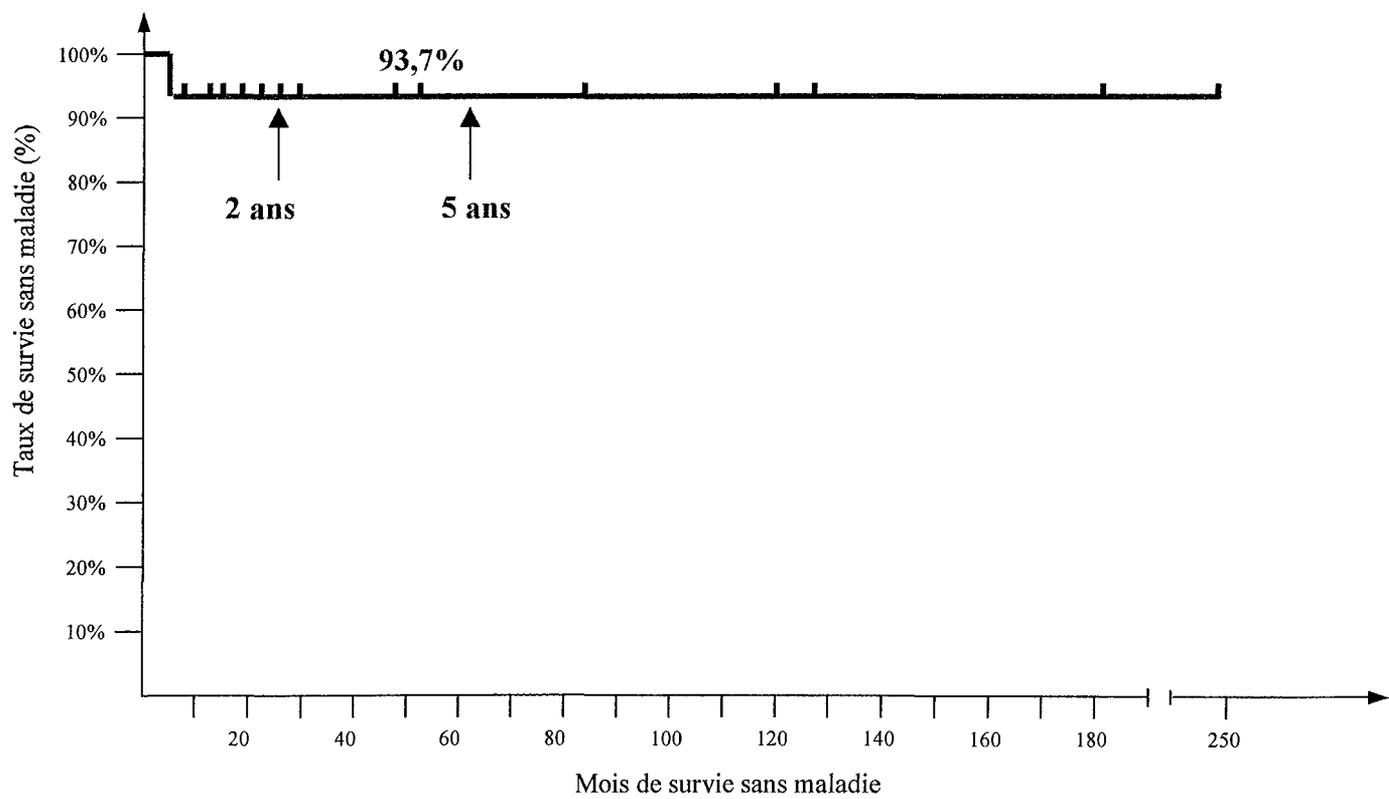


Figure 52 : Survie sans maladie après chirurgie.

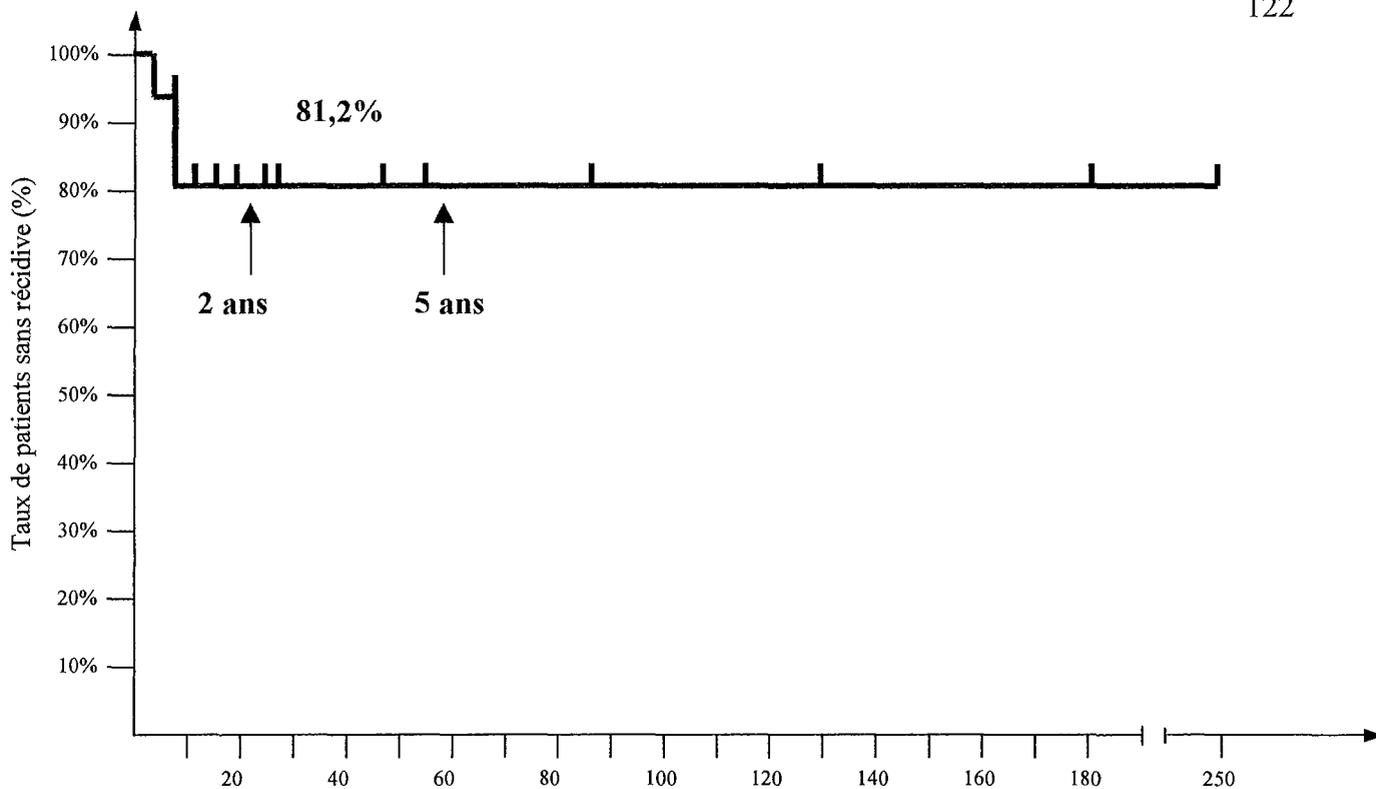


Figure 53 : Contrôle loco-régional des patients après chirurgie.

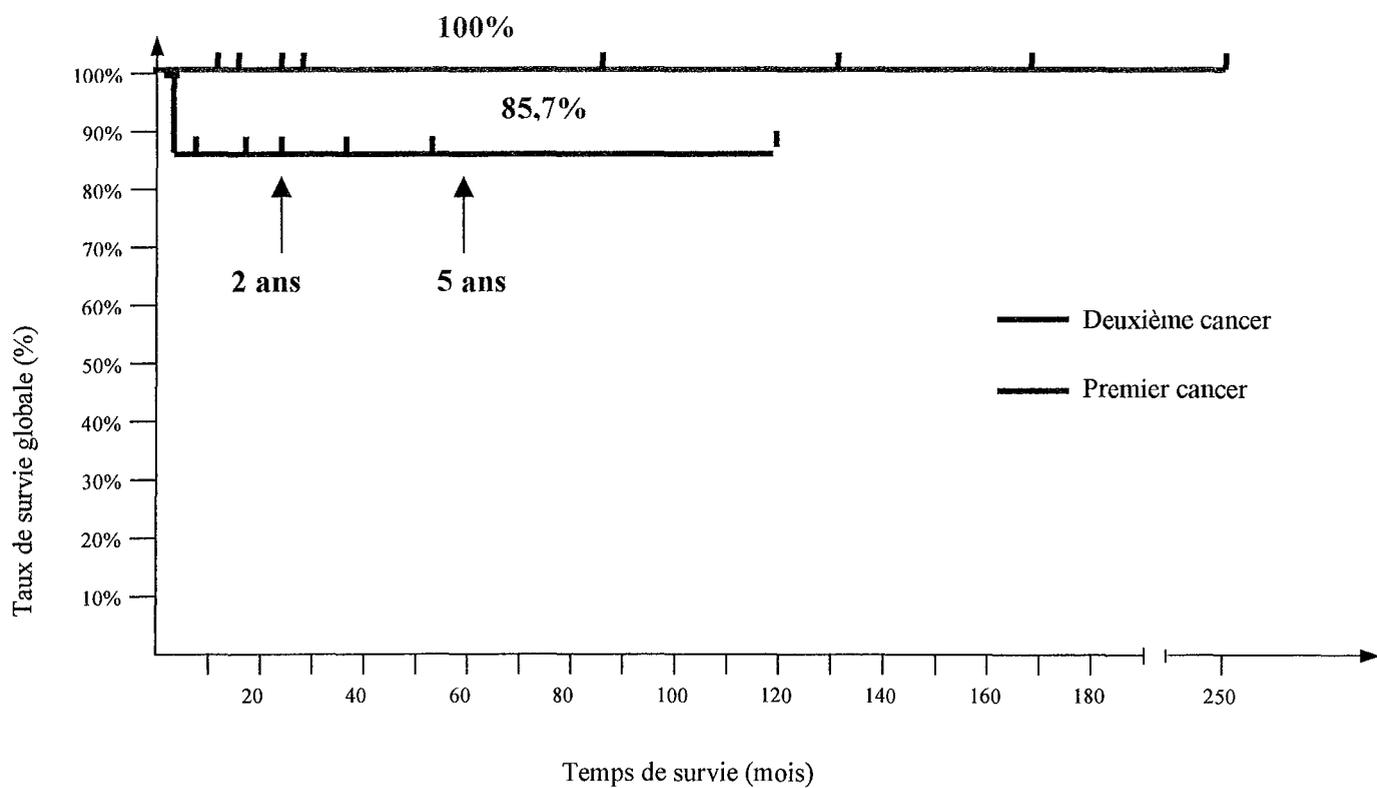


Figure 54 : Survie globale des CME après chirurgie : en première tumeur, seconde tumeur.

Tableau 5 : Récidives loco-régionales : facteurs pronostiques des patients traités par chirurgie pour CME (test d'indépendance du CHI-2).

Facteurs de risque explorés	Effectif groupe 1	Effectif groupe 2	Valeur du P
Age	10 ans 1/12	< 10 ans 2/4	0.06 NS*
Sexe	Femme 2/8	Homme 1/8	0.52 NS
T	T1-T2 2/13	T3-T4 1/3	0.47 NS
N	N+ ¼	N- 2/12	0.71 NS
Grade	Grade 1-2 2/14	Grade 3 ½	0.22 NS
1^{er} ou 2^{ème} cancer	1 ^{er} cancer 3/7	2 ^{ème} cancer 0/9	0.029 S*
Radiothérapie post-opératoire	Pas de Rt post op 2/11	Rt post op 1/5	0.93 NS
Localisation	Parotide/sous-mandibulaire 2/14	Autres glandes ½	0.22 NS
P.T ou P.S**	P.T 1/10	P.S ½	0.16 NS

*NS : non significatif

**S : significatif

***P.T : parotidectomie totale,
P.S : parotidectomie superficielle

Tableau 5 : Survie globale : facteurs pronostiques après chirurgie des CME (test d'indépendance du CHI-2).

Facteurs de risque explorés	Effectif groupe 1	Effectif groupe 2	Valeur du P
Age	10 ans 1/12	< 10 ans 0/4	0.55 NS*
Sexe	Femme 0/8	Homme 1/8	0.30 NS
T	T1-T2 0/13	T3-T4 1/3	0.03 S**
N	N+ 1/4	N- 0/12	0.07 NS
Grade	Grade 1-2 0/14	Grade 3 ½	0.006 S
1^{er} ou 2^{ième} cancer	1 ^{er} cancer 0/7	2 ^{ième} cancer 1/9	0.24 NS
Localisation	Parotide /sous- mandibulaire 0/14	Autres glandes ½	0.06 S
Radiothérapie post- opératoire	Pas de Rt post op 0/11	Rt post op 1/5	0.24 NS

*NS : non significatif

**S : significatif

COMMENTAIRES

COMMENTAIRES

1. Série personnelle

Le CME des glandes salivaires est un cancer présentant un excellent pronostic. La survie globale à 5 ans dans notre groupe de 16 patients opérés est de 97,3 %. Cependant ce type de cancer a une évolution plus défavorable si la lésion initiale est classée T3-T4 ($p=0,03$). Dans notre série le grade histologique (haut grade) est également un facteur péjoratif ($p=0,006$), ainsi que la localisation salivaire accessoire.

Les biais de notre étude sont le faible effectif de notre groupe (18 patients, dont 16 patients traités) et l'aspect très sélectionnés de nos patients (ils sont issus de six centres).

Mais le CME est une tumeur rare dans la population pédiatrique, et les patients de notre études ont bénéficié d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique (chirurgie plus ou moins radiothérapie) homogène .

2. Epidémiologie

Dans la littérature, l'apparition des CME durant l'enfance et l'adolescence est rare [2].

Le CME est rarement mis en évidence avant l'âge de 10 ans. Dans notre série deux patients étaient âgés de 4 et 5,5 ans ce qui est tout a fait exceptionnel dans la littérature [2, 4, 53].

Comparons les résultats de notre étude à ceux des autres équipes, dans la littérature :

- La parotide regroupe deux tiers des cas des CME[2, 3, 24, 27, 28, 48, 54].
- Les CME sont en majorités des tumeurs malignes de bas grade et de grade intermédiaire [22-24, 66] ils représentent jusqu'à 92 % des séries.

Notre séries en rapporte respectivement 77,7 % (Fig.51) et 94,4 %.

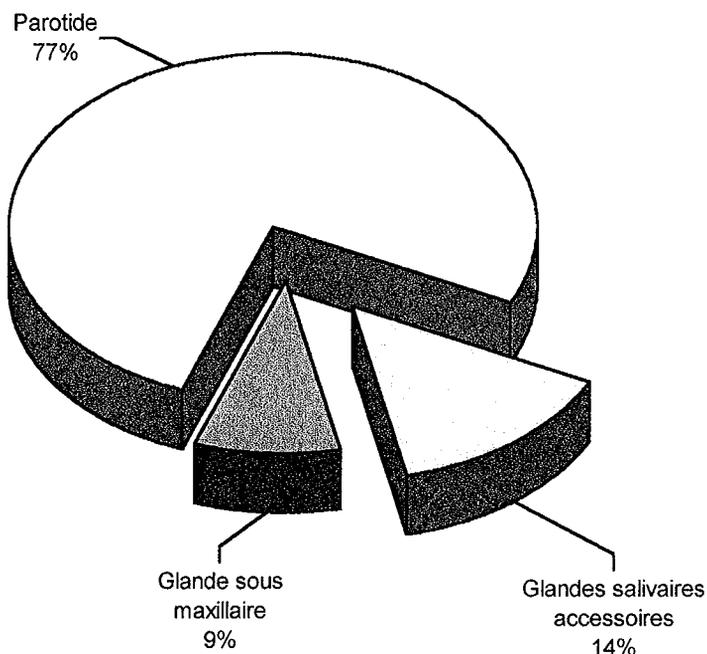


Figure 51: Localisation salivaire des carcinomes muco-épidermoïdes dans la population pédiatrique d'après une revue de la littérature (56 cas)[2, 3, 24, 27, 28, 48, 54].

Les CME sont rares en premières tumeurs et sont plus fréquents en tant que second cancer.

Au Saint-Jude Children's Research Hospital, les CME de la parotide représentent 0,08% de tous les cancers primitifs et représentent 6% de tous les seconds cancers diagnostiqués sur la même période [90].

Une exposition à des radiations ionisantes dans l'enfance ou l'adolescence est associée à un risque de tumeur des glandes salivaires dans une période de 10 à 30 ans après l'exposition [91].

De nombreuses études ont mis en évidence le rôle des radiations ionisantes utilisées pour le traitement de pathologies diverses de la tête et du cou dans l'apparition de tumeurs bénignes ou malignes dans les champs d'irradiation.

Les cancers des glandes salivaires en font partie [91-93].

Le traitement d'un cancer par de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie est un facteur de risque pour l'apparition d'un second cancer. Dans la littérature (Tableau 4), il existe 22 cas de seconds cancers de type muco-épidermoïde localisés au niveau des glandes salivaires chez des patients âgés de moins de 20 ans [90, 94-104].

Tableau 4: Revue de la littérature concernant des seconds cancers localisés au niveau des glandes salivaires, 22 cas publiés dans douze publications.

AUTEUR	Sexe	Premier cancer					Carcinome muco-épidermoïde						Dernières nouvelles	
		Age (ans)	loc	Traitement	Gl. dans champs	GH	Délai S.C	Délai (ans)	loc	Histo	Traitement	Rémission complète	Séquelles	
Atahan, I.L.	F	6	LAL	chimio + Rt ICT18 Gy	O	N	7 mois	7	P	III gg+ Marge	T.P+C+Rt+chimio	à 8 mois	?	
Kaste, S.C.		moy= 5 ans	4/7 LAL	Chimio tous 5/7 cyclophosphamide 2/7 etoposide				moy= 3 ans	P	3 II	T.P	6/7 Rx post op	oui	non
									P	1 I				
									P	1 III				
									P	2 sans				
									P					
									P					
Prasannan, L.		1,8	LAL	chimio+Rt snc 18Gy	adjacent	N	2 mois	6	P	I	T.P	2 ans	non	
		2,5	LAL	chimio+Rt snc 18Gy	O	N	2 mois	7	P	I	T.P	7 ans	non	
Berridge, D.C.	H	1,5	Rétinob.opt	chir+Rt 45Gy	N	N	3 mois	10	S-M	I+marge	sous-max+C	10 ans (réti)	?	
Zappia, J.J.	F	3	LAL	chimiothérapie		N	2 mois	7	P	I	T.P	2 ans	non	
Socié, C.	M	4,5	LAM	allo greff MO Rt ICT 13,2 Gy	O					?	?	10 mois	?	
	F	5,4	LAM	allo greff MO Rt ICT 10 Gy	O					?	?	9,5 ans	?	
Loy, T.S.	F	9	LAL 1	chimio+Rt snc 18Gy	O	N	?	6	P	I	P partielle	2 ans	non	
	M	1	LAM	chimio+Rt snc 24Gy	O	N		9	P	I	T.P	3 mois	non	
Rodriguez-Cuevas, S.	F	15,5	K pap Thy	Thyroïde+C+ ¹³¹ I 100mCi	O	N	?	3,5	P	I	T.P+C	3,5 ans(Thy)	non	
Sandoval, C.	H	3	LAL	chimiothérapie			9 mois	3	P	II+marge +	T.P+C+Rt 54 Gy	2,5 ans		
Walker, M.J.	H	7,5	LMH	Rt cervicale 27 Gy	N	?		9,5		?	?	?	?	
Leung, W.	F	14,7	LAM	chimio+ auto greff MO				3,6	P	?	T.P+Rt 55 Gy	7,4		
	F	5,5	LAM	Chimio+HCT 15Gy allo greff MO	O			4,1	P	?	T.P	10,9		
Myer, C.M.	H	2	LAL	chimio+Rt snc 18Gy	O	O	7 mois	8	P	II	T.P	2 ans	non	

P : parotide, S-M : sous-mandibulaire, GH : hormone de croissance, ICT : irradiation corporelle totale, Rt : radiothérapie, C : curage, T.P : parotidectomie totale, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAM : leucémie aiguë myéloblastique, gg : ganglion.

La glande parotide est la glande salivaire la plus souvent atteinte avec 94,7 % des cas, la glande sous-mandibulaire présente un cas de second cancer dans cette revue de la littérature.

Le grade histologique du CME est dans 86,6 % des cas un grade I ou un grade II (8 patients de grade I et 5 de grade II). Ces résultats correspondent à ceux de notre groupe de 18 patients : la parotide est atteinte dans 90,9 % des cas et le grade de la lésion est de bas grade dans 100 % des cas.

Dans cette revue de la littérature, 86,3% des seconds cancers de type CME apparaissent dans les suites du traitement d'une leucémie aiguë, et 50% de ces 22 cas suite à une leucémie aiguë lymphoblastique. Cette répartition est différente dans notre série : seulement 4 leucémies aiguës sur 11 cas (36,3 %).

Les survivants à long terme des leucémies aiguës ne sont pas les seuls patients à présenter un risque de second cancer des glandes salivaires.

Des cas de cancers de type muco-épidermoïde font suite au traitement d'un rétinoblastome bilatéral [105], d'une maladie de Hodgkin [102], d'un neuroblastome [95] ou d'un cancer papillaire de la thyroïde [100].

Dans cette série, l'âge médian de survenue du premier cancer est de 5 ans (de 1 mois à 14 ans), et le délai médian de survenue du second cancer est de 7ans (de 3 ans à 14 ans). Cela correspond aux résultats que nous retrouvons dans notre série.

Le traitement du premier cancer associe dans 59% des cas une chimiothérapie et une radiothérapie. Quatre patients ont eu une chimiothérapie seule, et 4 patients ont eu une radiothérapie seule. Parmi les 18 patients traités par radiothérapie le CME se trouvait dans 83,3% des cas dans le champ d'irradiation de la première tumeur, et dans 11,1% des cas se trouvaient adjacent à ces champs d'irradiation.

Dans 50% des cas le protocole de chimiothérapie du premier cancer incluait un alkylant qui était toujours le cyclophosphamide. Dans 22% des cas il était également composé d'une anthracycline et d'un inhibiteur de la topoisomérase II : le VP16.

Dans notre série 10 patients sur 11 avaient eu de la chimiothérapie et 9 fois sur 10 ce protocole incluait un alkylant, et dans tous les cas cet alkylant était le cyclophosphamide.

Le traitement de cette seconde tumeur a été chirurgical avec ablation de la glande salivaire dans tous les cas, associée à un curage dans quatre cas. Un traitement complémentaire par une radiothérapie a été réalisé dans 41% des cas, et par une chimiothérapie dans un cas, ce dernier patient présentait une lésion de grade III, des ganglions métastatiques et des marges d'exérèse positive.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique est la même dans le groupe des patients tirés de la littérature et dans le nôtre.

Certains auteurs ont proposé des critères pour évoquer l'implication de la radiothérapie dans la survenue de ces cancers [102]:

- ✘ Présence d'éléments prouvant la réalisation d'une radiothérapie antérieure, quelle que soit l'indication
- ✘ Le champ d'irradiation doit englober la glande salivaire dégénérée
- ✘ Exposition de 300 rads minimum
- ✘ Période de latence entre l'irradiation et la survenue du cancer d'un minimum de deux ans

3. Pronostic et contrôle loco-régional des CME

Le pronostic de ce cancer est excellent : nous calculons dans notre groupe 97,3 % de survie à 5 ans, chiffre que l'on retrouve dans la littérature [48, 66].

- Dans la littérature comme dans notre série, la survie est corrélée :

- ✘ au grade de la tumeur, avec un mauvais pronostic si la tumeur est de haut grade [23, 48, 66, 106], résultat conforme à notre série avec $p=0,006$
- ✘ à la taille tumorale : les T3-T4 sont de plus mauvais pronostic que les tumeurs classées T1-T2 [23, 48, 66, 106], de même que dans notre série $p=0,03$
- ✘ à la localisation tumorale : les cancers des glandes salivaires à localisation sous-mandibulaire sont plus agressives [72], dans notre série la localisation salivaire accessoire est la plus défavorable $p=0,06$
- ✘ La survenue de ce type de cancer en tant que deuxième tumeur ne modifie pas son pronostic. Ainsi dans notre série comme dans la littérature on ne relève aucun décès dans le groupe des CME en second cancer.

- Le contrôle loco-régional, lui, est en rapport avec :

✘ le caractère première tumeur et seconde tumeur du CME, avec un risque de récurrence plus grand lorsque la tumeur est première tumeur ($p=0,029$). Ce résultat n'est pas retrouvé dans la littérature.

✘ dans la littérature la réalisation d'une radiothérapie post-opératoire pour les tumeurs de haut grade, de taille tumorale importante ou associée à des ganglions métastatiques permet de diminuer les récurrences loco-régionales [23, 48].

Dans notre série, parmi les trois récurrences, un seul patient avait eu de la radiothérapie post-opératoire, il présentait un ganglion métastatique et sa tumeur était classée T3, de haut grade.

4. Traitement des CME

Le traitement d'un CME des glandes salivaires est avant tout chirurgical. Il est admis de réaliser une exérèse de la glande salivaire si la tumeur est sous-mandibulaire et une exérèse de la tumeur si elle est salivaire accessoire.

Le traitement chirurgical de la tumeur parotidienne est à adapter au grade histologique de la tumeur et à son extension loco-régionale. La réalisation d'une parotidectomie avec un éventuel sacrifice du nerf facial est un problème important chez un enfant de part les préjudices esthétique et fonctionnel qui en découlent.

Ainsi, il est souhaitable, devant le caractère récidivant de ce type de tumeur de réaliser une chirurgie soignée quand la tumeur se trouve dans le lobe superficiel et de ne pas hésiter dans le moindre doute à élargir ce traitement au lobe profond voir aux structures adjacentes.

L'utilisation de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers secondaires des glandes salivaires chez des enfants ou des adolescents doit être bien codifiée, devant les séquelles à court et long terme [27, 107-109]. Dans notre série nous n'avons pas relevé de séquelles liées à la radiothérapie.

Les complications du traitement propres à cette population sont : l'hypoplasie mandibulaire post-thérapeutique, l'asymétrie faciale [107-109] et la survenue de tumeurs malignes radio-induites [27].

Dans une large série rétrospective de patients de moins de 16 ans suivis pour une tumeur maligne de glande parotidienne, le traitement de choix apparaît être la chirurgie, la radiothérapie étant réservée aux lésions de grade élevé ou aux patients présentant des facteurs de mauvais pronostic, comme l'extension aux tissus mous ou l'invasion péri-neurale [27].

En effet, en posant l'indication d'un traitement par radiation ionisantes chez l'enfant, en choisissant le volume cible à irradier, la balistique, les rayonnements, la dose totale, la dose par séance et le nombre de séances, le radiothérapeute doit toujours tenir compte du risque de séquelles parfois graves qui ne s'exprimeront qu'après la fin de la croissance [110].

Les séquelles sont d'autant plus marquées que l'enfant est plus jeune au moment du traitement, avec deux périodes de fragilité particulière qui correspondent aux deux périodes de croissance rapide : une post-natale dans les 2 premières années de la vie et l'autre pubertaire.

La chimiothérapie doit être utilisée dans un cadre très précis. Dans notre série, deux patients ont été traités par une chimiothérapie complémentaire; l'un deux a eu une évolution défavorable. Dans la littérature on ne retrouve pas de série chez des enfants.

5. Seconds cancers

Les personnes guéries d'un cancer dans l'enfance ont un risque de 3,2% de développer un autre cancer dans les vingt ans, soit six fois plus que les personnes saines du même âge [111].

Tel est le résultat obtenu à l'issue du suivi de 13581 enfants et adolescents soignés dans 25 hôpitaux américains et canadiens et ayant survécu au moins 5 ans après le traitement [111].

Selon les séries, ce taux peut atteindre 5%, voire 10% des patients suivis pour un premier cancer [112, 113].

Le taux de guérison de 75% des cancers de l'enfant fait qu'un sujet sur mille, âgé de 20 à 40 ans, a été guéri d'un cancer dans l'enfance.

Les types de premier cancer les plus fréquents sont les lymphomes malins hodgkiniens, les leucémies et les tumeurs cérébrales [111, 114].

Ceci reflète l'augmentation de la survie des enfants traités pour une leucémie ou un lymphome, en rapport avec l'introduction de nouvelles modalités thérapeutiques [115].

Les seconds cancers les plus fréquemment rencontrés [111, 114-116] sont le sein (10,3% à 19,1%), la thyroïde (5,9% à 13,6%), les cancers du système nerveux central (11,5% à 20,5%), les sarcomes osseux et des tissus mous (13,2% à 19,1%) et les leucémies (7,6 à 8,5%).

Le cancer du sein est la tumeur solide secondaire la plus fréquente ; elle se trouve habituellement dans ou en périphérie du champ d'irradiation de la première tumeur, et se rencontre dans les suites du traitement dans l'enfance d'une maladie de Hodgkin. La plupart des tumeurs cérébrales et des carcinomes de la thyroïde apparaissent également dans le champ d'irradiation [117, 118].

La survenue de leucémie se rencontre dans des protocoles de radio et chimiothérapie, en particulier après l'utilisation d'agents alkylant [119].

Le délai entre la fin du traitement du premier cancer et le diagnostic du second cancer varie de 11,7 ans [111] à 12,1 ans [114].

Ce délai pour l'apparition d'un second cancer est le plus court pour une leucémie (en moyenne 5,4 à 7,1 ans) et le plus long pour une tumeur solide (parmi celles-ci, le cancer du sein est le plus long à apparaître, avec une latence de 15,7 à 17,2 ans).

Le second cancer peut être une marque particulière de la susceptibilité du patient à l'apparition de cancers, qui est le résultat de l'âge et de la génétique combinés aux effets de traitements cytotoxiques.

Parmi ces terrains potentiellement prédisposés, on peut citer :

- Le rétinoblastomes, tumeurs dans lesquelles on note un dysfonctionnement du gène suppresseur de tumeur, le gène Rb [105, 120, 121].
- le syndrome de Li-Fraumeni, maladie autosomique dominante dans laquelle le gène p53 est muté [122, 123], (le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réparation de l'ADN et dans la régulation du cycle cellulaire). Ce syndrome comporte des tumeurs du système nerveux central et des leucémies.
- Les patients présentant un état homozygote ou hétérozygote pour la mutation sur le locus de l'ataxie télangiectasie ont un risque élevé de cancer. Le risque de cancer est de

100 fois celui de la population générale. Le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Il s'exprimerait par une perte de contrôle du cycle cellulaire.

- La neurofibromatose de Von Recklinghausen, la polypose adénomateuse familiale, les néoplasies multiples endocrines, le cancer colo-rectal héréditaire non polyposique. Ce sont toutes des maladies présentant un risque de second cancer au décours de leur traitement.

On peut, bien sûr, mettre cela sur le compte de l'anomalie génétique qui a provoqué le cancer chez l'enfant, mais un faisceau d'arguments indique que le traitement conventionnel par chimiothérapie [114] et radiothérapie est nettement en cause.

L'effet carcinogénique de la radiothérapie est potentialisé par la chimiothérapie.

Cet effet de potentialisation est plus important dans les dix premières années après le traitement du premier cancer. Il a été démontré qu'il existe une interaction entre la radiothérapie et la chimiothérapie.

Des patients ont pu présenter un second cancer sans avoir été exposés à des radiations ionisantes ; la chimiothérapie a été dans ces cas-là mise en cause.

Les survivants d'un premier cancer traités par des anthracyclines, épipodophylotoxine ou agents alkylants comme le cyclophosphamide, présentent un risque accru de second cancer [111, 113, 121, 124].

Il est possible que l'utilisation plus fréquente de la chimiothérapie depuis ces 20 dernières années ait favorisé l'apparition de seconds cancers [113, 114].

La radiothérapie est un facteur important pour le développement d'un second cancer. Plusieurs larges études ont mis en valeur cette relation entre la radiothérapie et la survenue de second cancer [113, 121, 125], avec un effet dose pour certains cancers [119, 121].

Des études [119, 126] ont montré que les filles entre 10 et 16 ans au moment de la radiothérapie pour une maladie de Hodgkin, avaient un risque élevé de cancer du sein.

Ce risque peut être en rapport avec la réalisation d'une radiothérapie au moment de la prolifération du tissu mammaire, risque d'autant plus marqué que la dose de radiothérapie est comprise entre 20 et 40 Gy [119].

L'âge au moment de la réalisation du traitement par radiothérapie ou chimiothérapie est un élément de haut risque de second cancer [118].

Le risque est le plus élevé lorsque la radiothérapie est réalisée entre 0 et 4 ans [114].

Ces constatations ont permis de réaliser des recommandations concernant le sexe et l'âge pour la réalisation du traitement.

Dans notre série, comme dans la littérature, le traitement du premier cancer par de la chimiothérapie et ou de la radiothérapie joue un rôle dans l'apparition des seconds cancers de type CME.

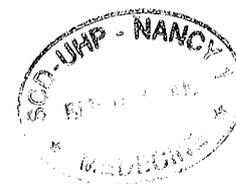
Dans ces deux groupes, le champ d'irradiation du premier cancer englobe le site du second cancer ou lui est adjacent.

Le cyclophosphamide fait partie des protocoles de chimiothérapie dans 90 % et 50 % des cas, respectivement notre série et dans celles de la littérature.



CONCLUSION

CONCLUSION



Le carcinome muco-épidermoïde des glandes salivaires est bien connu chez l'adulte.

Le comportement de la tumeur chez l'enfant est en tout semblable, ce qui permet de transposer à celui-ci les connaissances obtenues chez l'adulte.

Mais certaines différences doivent être soulignées.

Les particularités de cette classe d'âge sont le sacrifice nécessaire du nerf facial avec son préjudice esthétique et fonctionnel, et surtout la réalisation d'une complémentaire, avec pour conséquences les troubles de la croissance du massif facial et les tumeurs radio-induites.

Le diagnostic de CME est posé par l'examen anatomo-pathologique définitif, lors de l'exérèse de la tumeur.

La ponction-aspiration à l'aiguille fine est un moyen diagnostique présentant une bonne sensibilité et spécificité.

Le traitement de la tumeur est fonction du grade histologique et du stade clinique.

Ce traitement est avant tout chirurgical.

Les facteurs pronostiques guideront la réalisation d'une radiothérapie et, rarement, d'une chimiothérapie dans le cadre d'essais randomisés.

Le traitement d'un cancer chez l'enfant ou l'adolescent par chimiothérapie et/ou radiothérapie, joue un rôle dans l'apparition de cancer secondaire localisé au niveau des glandes salivaires. Toute tuméfaction indurée dans le territoire d'une glande salivaire doit faire penser à une tumeur maligne et plus particulièrement à un carcinome muco-épidermoïde.

La survenue d'un carcinome muco-épidermoïde comme second cancer n'est pas un élément de mauvais pronostic.

La conduite à tenir diagnostique et thérapeutique, devant ce second cancer, est la même que pour les CME premiers cancers.

Suite à la forte augmentation de la survie des jeunes patients traités pour un cancer ces vingt dernières années, les séquelles tardives des cancers de l'enfance ou de l'adolescence et de leur traitement ont été le sujet de nombreuses réflexions.

La fréquence des seconds cancers est faible comparée au nombre de cancers guéris. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique de ces patients ces trente dernières années ne doit pas occulter le risque de second cancer.

L'après traitement débute quand le patient a acquis le statut de « survivant à long terme ». Ce statut débute lorsque le patient atteint 5 ans après le diagnostic et/ou 2 ans après la fin du traitement sans événement intercurrent [127].

Cette phase après traitement ne semble pas avoir de fin, car ces patients nécessitent une surveillance à vie, dans la crainte d'un effet secondaire très tardif [128] .

Il existe un consensus de la part des équipes de pédiatrie concernant la nécessité du suivi à long terme de ces patients.

Cependant, une proportion significative de ces « survivants » n'est pas suivie de façon régulière, car il n'existe pas de programme s'intéressant de façon spécifique à ce problème.

Dans une récente étude, sur 219 établissements, il a été conclu à la nécessité d'améliorer les relations entre les équipes de cancérologues prenant en charge les enfants et celles qui prennent en charge les adultes [129].

50% de ces institutions suivent des adultes traités dans l'enfance pour un cancer, seulement 15% de ces équipes ont établi un type précis de recueil des données.

Dans plus de 90% des cas, le suivi se fait dans une institution pédiatrique par une équipe d'onco-hémato-pédiatres.

Peu de programmes ont intégré une approche multidisciplinaire.

Ces stratégies pourront être modifiées par l'appréciation du risque de second cancer. Devant la faible incidence de second cancer et devant la difficulté du suivi de ces patients à long terme, l'étude de ce risque ne peut se faire qu'à un niveau national voire international, comme l'ont montré les dernières grandes études sur ce sujet [111, 114].

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE



1. Johns, M.E. and M.M. Goldsmith, *Incidence, diagnosis, and classification of salivary gland tumors. Part I*. Oncology (Huntingt), 1989. **3**(2): p. 47-56; discussion 56, 58, 62.
2. Krolls, S.O., J.N. Trodahl, and R.C. Boyers, *Salivary gland lesions in children. A survey of 430 cases*. Cancer, 1972. **30**(2): p. 459-69.
3. Galich, R., *Salivary gland neoplasms in childhood*. Arch Otolaryngol, 1969. **89**(6): p. 878-82.
4. Jaques, D.A., S.O. Krolls, and R.G. Chambers, *Parotid tumors in children*. Am J Surg, 1976. **132**(4): p. 469-71.
5. Spiro, R.H., et al., *Carcinoma of major salivary glands. Recent trends*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **115**(3): p. 316-21.
6. van Eys, J., *The truly cured child?* Pediatrician, 1991. **18**(1): p. 90-5.
7. Larsen, W.J., *Embryologie humaine*. 2000.
8. Pansky, B., *Embryologie humaine*. 1986. p. 138-139.
9. Seifert, G., et al., *Diseases of the salivary glands*. Georg Thieme Verlag ed. 1986. 393.
10. *Encyclopedia anatomica*. Taschen ed. 1999.
11. Junqueira, L.C., J. Carneiro, and A. Kelley, *Histologie*, PICCIN, Editor. 1998. p. 311-316.
12. Klijanienko, J. and P. Vielh, *Salivary gland tumours*, ed. S.R. Orell. 2000.
13. Foote, F.W. and E.L. Frazell, *Tumors of the major salivary glands*. Cancer, 1953. **6**: p. 1065-1133.
14. Spiro, R.H. and S. Dubner, *Salivary gland tumors*. Curr Opin Oncol, 1990. **2**(3): p. 589-95.
15. Spiro, R.H., *Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients*. Head Neck Surg, 1986. **8**(3): p. 177-84.
16. Seifert, G., et al., *WHO International Histological Classification of Tumours. Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours*. Pathol Res Pract, 1990. **186**(5): p. 555-81.
17. Seifert, G. and L.H. Sobin, *The World Health Organization's Histological Classification of Salivary Gland Tumors. A commentary on the second edition*. Cancer, 1992. **70**(2): p. 379-85.

- 18.Eveson, J.W. and R.A. Cawson, *Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution.* J Pathol, 1985. **146**(1): p. 51-8.
- 19.Goudot, P., et al., *Tumeurs des glandes salivaires principales et accessoires. Etude statistique sur 1038 tumeurs.* Actualités de carcinologie cervico-faciale., 1990. **16**: p. 43-47.
- 20.Eneroth, C.M., *Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region.* Cancer, 1971. **27**(6): p. 1415-8.
- 21.Taylor, R.E., H.R. Gattamaneni, and D. Spooner, *Salivary gland carcinomas in children: a review of 15 cases.* Med Pediatr Oncol, 1993. **21**(6): p. 429-32.
- 22.Bentz, B.G., et al., *Masses of the salivary gland region in children.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **126**(12): p. 1435-9.
- 23.Byers, R.M., R. Piorkowski, and M.A. Luna, *Malignant parotid tumors in patients under 20 years of age.* Arch Otolaryngol, 1984. **110**(4): p. 232-5.
- 24.Schuller, D.E. and B.F. McCabe, *The firm salivary mass in children.* Laryngoscope, 1977. **87**(11): p. 1891-8.
- 25.Chong, G.C., et al., *Management of parotid gland tumors in infants and children.* Mayo Clin Proc, 1975. **50**(5): p. 279-83.
- 26.Castro, E.B., et al., *Tumors of the major salivary glands in children.* Cancer, 1972. **29**(2): p. 312-7.
- 27.Callender, D.L., et al., *Salivary gland neoplasms in children.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1992. **118**(5): p. 472-6.
- 28.Bull, P.D., *Salivary gland neoplasia in childhood.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1999. **49 Suppl 1**: p. S235-8.
- 29.O'Brien, C.J., et al., *Incidence of cervical node involvement in metastatic cutaneous malignancy involving the parotid gland.* Head Neck, 2001. **23**(9): p. 744-8.
- 30.Batsakis, J.G. and E. Bautina, *Metastases to major salivary glands.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1990. **99**(6 Pt 1): p. 501-3.
- 31.Spiro, R.H., A.G. Huvos, and E.W. Strong, *Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases.* Am J Surg, 1975. **130**(4): p. 452-9.
- 32.Spiro, R.H., et al., *Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases.* Cancer, 1973. **31**(1): p. 117-29.
- 33.Brocheriou, C., et al., *[Intraoral minor salivary gland tumors. Report of 296 cases (author's transl)].* Bull Cancer, 1980. **67**(1): p. 29-37.

34. Stewart, F.W., F.W. Foote, and W.F. Becker, *Muco-epidermoid tumors of salivary glands*. *Ann Surg*, 1945. **122**(5): p. 820-844.
35. Spitz, M.R., et al., *Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study*. *Cancer*, 1984. **54**(9): p. 1854-9.
36. Preston-Martin, S., et al., *Prior exposure to medical and dental x-rays related to tumors of the parotid gland*. *J Natl Cancer Inst*, 1988. **80**(12): p. 943-9.
37. Horn-Ross, P.L., B.M. Ljung, and M. Morrow, *Environmental factors and the risk of salivary gland cancer*. *Epidemiology*, 1997. **8**(4): p. 414-9.
38. Land, C.E., et al., *Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk*. *Radiat Res*, 1996. **146**(1): p. 28-36.
39. Palmer, J.A., R.A. Mustard, and W.J. Simpson, *Irradiation as an etiologic factor in tumours of the thyroid, parathyroid and salivary glands*. *Can J Surg*, 1980. **23**(1): p. 39-42.
40. Holm, L.E., et al., *Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism*. *J Natl Cancer Inst*, 1991. **83**(15): p. 1072-7.
41. Swanson, G.M. and S.H. Belle, *Cancer morbidity among woodworkers in the U.S. automotive industry*. *J Occup Med*, 1982. **24**(4): p. 315-9.
42. Milham, S., Jr., *Cancer mortality pattern associated with exposure to metals*. *Ann N Y Acad Sci*, 1976. **271**: p. 243-9.
43. Spitz, M.R., et al., *Incidence of salivary gland cancer in the United States relative to ultraviolet radiation exposure*. *Head Neck Surg*, 1988. **10**(5): p. 305-8.
44. Batsakis, J.G. and M.A. Luna, *Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinomas*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990. **99**(10 Pt 1): p. 835-8.
45. Goode, R.K., P.L. Auclair, and G.L. Ellis, *Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria*. *Cancer*, 1998. **82**(7): p. 1217-24.
46. Spiro, R.H., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases*. *Am J Surg*, 1978. **136**(4): p. 461-8.
47. Healey, W.V., K.H. Perzin, and L. Smith, *Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Classification, clinical-pathologic correlation, and results of treatment*. *Cancer*, 1970. **26**(2): p. 368-88.
48. Conley, J. and P.P. Tinsley, Jr., *Treatment and prognosis of mucoepidermoid carcinoma in the pediatric age group*. *Arch Otolaryngol*, 1985. **111**(5): p. 322-4.
49. Leridant, A.M., et al., *Tumeurs muco-épidermoïdes des glandes salivaires. Actualités de carcinologie cervico-faciale.*, 1990. **16**: p. 211-216.

- 50.Szpirglas, H., et al., *Cancers muco-épidermoïdes des glandes salivaires (1969-1989, 73 cas)*. Actualités de carcinologie cervico-faciale, 1990. **16**: p. 217-219.
- 51.Cuchi, A., et al., *Pathologie tumorale des glandes salivaires. Notre casuistique. Problèmes de diagnostic différentiel*. Actualités de carcinologie cervico-faciale, 1990. **16**: p. 37-42.
- 52.Thorvaldsson, S.E., et al., *Mucoepidermoid tumors of the major salivary glands*. Am J Surg, 1970. **120**(4): p. 432-8.
- 53.Khadaroo, R.G., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: a rare presentation in a young child*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(6): p. 893-5.
- 54.Baker, S.R. and B. Malone, *Salivary gland malignancies in children*. Cancer, 1985. **55**(8): p. 1730-6.
- 55.Olsen, K.D., K.D. Devine, and L.H. Weiland, *Mucoepidermoid carcinoma of the oral cavity*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1981. **89**(5): p. 783-91.
- 56.Levitt, S.H., et al., *Clinical staging system for cancer of the salivary gland: a retrospective study*. Cancer, 1981. **47**(11): p. 2712-24.
- 57.Kassel, E.E., *CT sialography, Part II: Parotid masses*. J Otolaryngol Suppl, 1982. **12**: p. 11-24.
- 58.Som, P.M. and H.F. Biller, *High-grade malignancies of the parotid gland: identification with MR imaging*. Radiology, 1989. **173**(3): p. 823-6.
- 59.Rabinov, J.D., *Imaging of salivary gland pathology*. Radiol Clin North Am, 2000. **38**(5): p. 1047-57, x-xi.
- 60.McGuirt, W.F. and B.F. McCabe, *Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma*. Laryngoscope, 1978. **88**(4): p. 594-7.
- 61.Amedee, R.G. and N.R. Dhurandhar, *Fine-needle aspiration biopsy*. Laryngoscope, 2001. **111**(9): p. 1551-7.
- 62.Buckland, J.R., et al., *Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland*. J Laryngol Otol, 1999. **113**(11): p. 988-92.
- 63.Batsakis, J.G., N. Sneige, and A.K. el-Naggar, *Fine-needle aspiration of salivary glands: its utility and tissue effects*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992. **101**(2 Pt 1): p. 185-8.
- 64.Gallo, O., et al., *p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associated with clinical outcome*. Cancer, 1995. **75**(8): p. 2037-44.
- 65.Yoo, J. and R.A. Robinson, *H-ras gene mutations in salivary gland mucoepidermoid carcinomas*. Cancer, 2000. **88**(3): p. 518-23.
- 66.Hicks, J. and C. Flaitz, *Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in children and adolescents: assessment of proliferation markers*. Oral Oncol, 2000. **36**(5): p. 454-60.

- 67.El-Naggar, A.K., et al., *A mucoepidermoid carcinoma of minor salivary gland with t(11;19)(q21;p13.1) as the only karyotypic abnormality*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1996. **87**(1): p. 29-33.
- 68.Cerilli, L.A., et al., *Analysis of chromosome 9p21 deletion and p16 gene mutation in salivary gland carcinomas*. *Hum Pathol*, 1999. **30**(10): p. 1242-6.
- 69.Dahlenfors, R., et al., *Translocation(11;19)(q14-21;p12) in a parotid mucoepidermoid carcinoma of a child*. *Cancer Genet Cytogenet*, 1995. **79**(2): p. 188.
- 70.*TNM Atlas-UICC. Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes*, S.-V. France, Editor. 1998.
- 71.*Salivary glands (including parotid, submaxillary and sublingual)*. in *American Joint Committee on Cancer: Manual for staging of cancer*, J.L. Company, Editor. 1993: Philadelphia. p. 67-69.
- 72.Hocwald, E., et al., *Prognostic factors in major salivary gland cancer*. *Laryngoscope*, 2001. **111**(8): p. 1434-9.
- 73.Renehan, A.G., et al., *Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(8): p. 1296-300.
- 74.North, C.A., et al., *Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. **18**(6): p. 1319-26.
- 75.Armstrong, J.G., et al., *The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands*. *Cancer*, 1992. **69**(3): p. 615-9.
- 76.Pedersen, D., et al., *Malignant parotid tumors in 110 consecutive patients: treatment results and prognosis*. *Laryngoscope*, 1992. **102**(9): p. 1064-9.
- 77.Laramore, G.E., et al., *Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. **27**(2): p. 235-40.
- 78.Donovan, D.T. and J.J. Conley, *Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy*. *Laryngoscope*, 1984. **94**(3): p. 324-9.
- 79.Beahrs, O.H. and G.C. Chong, *Management of the facial nerve in parotid gland surgery*. *Am J Surg*, 1972. **124**(4): p. 473-6.
- 80.Guerrier, Y., et al., *Chirurgie des glandes salivaires*, in *Traité de technique chirurgicale O.R.L. et cervico-faciale. Cou et cavité buccale*, Masson, Editor. 1980. p. 197-247.
- 81.Spiro, R.H., *Changing trends in the management of salivary tumors*. *Semin Surg Oncol*, 1995. **11**(3): p. 240-5.

82. Tu, G., et al., *The superiority of combined therapy (surgery and postoperative irradiation) in parotid cancer*. Arch Otolaryngol, 1982. **108**(11): p. 710-3.
83. Guillaumondegui, O.M., et al., *Aggressive surgery in treatment for parotid cancer: the role of adjunctive postoperative radiotherapy*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1975. **123**(1): p. 49-54.
84. Armstrong, J.G., et al., *Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(3): p. 290-3.
85. Hosokawa, Y., et al., *Role of radiotherapy for mucoepidermoid carcinoma of salivary gland*. Oral Oncol, 1999. **35**(1): p. 105-11.
86. Buchholz, T.A., et al., *The role of fast neutron radiation therapy in the management of advanced salivary gland malignant neoplasms*. Cancer, 1992. **69**(11): p. 2779-88.
87. Nutting, C.M., et al., *Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity- modulated techniques*. Radiother Oncol, 2001. **60**(2): p. 163-72.
88. Suen, J.Y. and M.E. Johns, *Chemotherapy for salivary gland cancer*. Laryngoscope, 1982. **92**(3): p. 235-9.
89. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc, 1958. **53**: p. 457-461.
90. Kaste, S.C., G. Hedlund, and C.B. Pratt, *Malignant parotid tumors in patients previously treated for childhood cancer: clinical and imaging findings in eight cases*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(3): p. 655-9.
91. Modan, B., et al., *Radiation-induced head and neck tumours*. Lancet, 1974. **1**(7852): p. 277-9.
92. Hazen, R.W., et al., *Neoplasms following irradiation of the head*. Cancer Res, 1966. **26**(2): p. 305-11.
93. Gesell, T.F., *Letter: Radiation-induced head and neck tumours*. Lancet, 1974. **1**(7861): p. 815-6.
94. Atahan, I.L., et al., *A case of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland developing in a child after the treatment of acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Hematol Oncol, 1995. **12**(4): p. 403-5.
95. Prasanna, L., et al., *Parotid carcinoma as a second malignancy after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 1999. **21**(6): p. 535-8.

96. Berridge, D.C., et al., *Second primary tumour following retinoblastoma*. J Laryngol Otol, 1989. **103**(7): p. 690-1.
97. Zappia, J.J. and K.D. McClatchey, *Mucoepidermoid carcinoma associated with acute lymphoblastic leukemia*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1992. **23**(1): p. 85-9.
98. Socie, G., et al., *New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia*. J Clin Oncol, 2000. **18**(2): p. 348-57.
99. Loy, T.S., et al., *Mucoepidermoid carcinoma of the parotid as a second malignant neoplasm in children*. Cancer, 1989. **64**(10): p. 2174-7.
100. Rodriguez-Cuevas, S. and L.B. Ocampo, *A case report of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland developing after radioiodine therapy for thyroid carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 1995. **21**(6): p. 692.
101. Sandoval, C. and S. Jayabose, *Parotid mucoepidermoid carcinoma following chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Hematol Oncol, 2001. **18**(3): p. 217-20.
102. Walker, M.J., et al., *Radiation-induced parotid cancer*. Arch Surg, 1981. **116**(3): p. 329-31.
103. Leung, W., et al., *Second malignancy after treatment of childhood acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2001. **15**(1): p. 41-5.
104. Myer, C.M., 3rd, *Second primary malignancies of the head and neck in children*. Am J Otolaryngol, 1995. **16**(6): p. 415-7.
105. Ceha, H.M., et al., *Multiple malignancies in a patient with bilateral retinoblastoma*. J Laryngol Otol, 1998. **112**(2): p. 189-92.
106. Batsakis, J.G., *Staging of salivary gland neoplasms: role of histopathologic and molecular factors*. Am J Surg, 1994. **168**(5): p. 386-90.
107. Raney, R.B., et al., *Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and - III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group*. Med Pediatr Oncol, 1999. **33**(4): p. 362-71.
108. Cooper, J.S., et al., *Late effects of radiation therapy in the head and neck region*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1141-64.
109. Denys, D., et al., *The effects of radiation on craniofacial skeletal growth: a quantitative study*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1998. **45**(1): p. 7-13.
110. Bey, P., *Particularités de la radiothérapie*, in *Cancers de l'enfant*, F.M. sciences, Editor. 1990. p. 31-42.

- 111.Neglia, J.P., et al., *Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(8): p. 618-29.
- 112.Kony, S.J., et al., *Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood*. Lancet, 1997. **350**(9071): p. 91-5.
- 113.de Vathaire, F., et al., *Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasms after cancer in childhood*. Br J Cancer, 1989. **59**(5): p. 792-6.
- 114.Garwicz, S., et al., *Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries*. Int J Cancer, 2000. **88**(4): p. 672-8.
- 115.Kingston, J.E., et al., *Patterns of multiple primary tumours in patients treated for cancer during childhood*. Br J Cancer, 1987. **56**(3): p. 331-8.
- 116.Moppett, J., A. Oakhill, and A.W. Duncan, *Second malignancies in children: the usual suspects?* Eur J Radiol, 2001. **38**(3): p. 235-48.
- 117.de Vathaire, F., et al., *Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood*. Arch Intern Med, 1999. **159**(22): p. 2713-9.
- 118.Loning, L., et al., *Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy*. Blood, 2000. **95**(9): p. 2770-5.
- 119.Bhatia, S., et al., *Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(12): p. 745-51.
- 120.Cope, J.U., M. Tsokos, and R.W. Miller, *Ewing sarcoma and sinonasal neuroectodermal tumors as second malignant tumors after retinoblastoma and other neoplasms*. Med Pediatr Oncol, 2001. **36**(2): p. 290-4.
- 121.Tucker, M.A., et al., *Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children*. N Engl J Med, 1987. **317**(10): p. 588-93.
- 122.Malkin, D., et al., *Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms*. Science, 1990. **250**(4985): p. 1233-8.
- 123.Li, F.P. and J.F. Fraumeni, Jr., *Prospective study of a family cancer syndrome*. Jama, 1982. **247**(19): p. 2692-4.
- 124.Meadows, A.T., et al., *Second malignant neoplasms following childhood Hodgkin's disease: treatment and splenectomy as risk factors*. Med Pediatr Oncol, 1989. **17**(6): p. 477-84.

- 125.Hawkins, M.M., *Second primary tumors following radiotherapy for childhood cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **19**(5): p. 1297-301.
- 126.Wolden, S.L., et al., *Second cancers following pediatric Hodgkin's disease*. J Clin Oncol, 1998. **16**(2): p. 536-44.
- 127.Morris-Jones, P.H. and A.W. Craft, *Childhood cancer: cure at what cost?* Arch Dis Child, 1990. **65**(6): p. 638-40.
- 128.Bleyer, W.A., et al., *American Cancer Society Workshop on Adolescents and Young Adults with Cancer. Workgroup #1: Long-term care and lifetime follow-up*. Cancer, 1993. **71**(7): p. 2413.
- 129.Oeffinger, K.C., et al., *Programs for adult survivors of childhood cancer*. J Clin Oncol, 1998. **16**(8): p. 2864-7.



VU

NANCY, le 27 mai 2002

Le Président de Thèse

NANCY, le 29 mai 2002

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **C. SIMON**

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 03 juin 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME

Les tumeurs des glandes salivaires touchent rarement les sujets de moins de vingt ans (5% des cas). Elles sont alors, majoritairement bénignes. Cependant, devant une tuméfaction dure dans l'aire d'une glande salivaire, même chez un enfant, une tumeur maligne doit être évoquée. Dans ce dernier cas, il s'agit à 50% d'un carcinome muco-épidermoïde (CME). Le CME, en tant que seconde tumeur maligne, est rapporté 22 fois dans la littérature.

Nous avons interrogé les 34 équipes d'oncologie pédiatrique françaises et, nous présentons 18 cas de localisations salivaires (14 parotidiennes, 2 sous mandibulaires, 1 de la loge amygdalienne, et une palatine). 11 de ces tumeurs sont des seconds cancers et le premier cancer est : 4 fois une leucémie aiguë lymphoblastique, 3 fois un lymphome non hodgkinien, 2 fois une tumeur cérébrale (un médulloblastome et un astrocytome), 1 fois un sarcome et 1 fois un rétinoblastome.

Dans ce groupe de 18 carcinomes, l'âge médian d'apparition du MCE est de 12 ans (de 4 à 19,5 ans). Le délai d'apparition du MCE en second cancer est, dans notre série de 5,5 ans (de 1 à 13 ans).

Le traitement du CME comporte une exérèse chirurgicale tumorale et, selon le grade histologique, un évidemment ganglionnaire et/ou une radiothérapie complémentaire. La survie dans notre série est de 93,7 % à 5 ans. La survenue du MCE en tant que second cancer n'affecte pas la survie des patients.

TITRE EN ANGLAIS

Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands in the pediatric age group. About 18 cases, among which 11 second malignant neoplasms.

THESE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2002

MOTS CLEFS

Carcinome muco-épidermoïde, glande salivaire, enfant, second cancer, tumeur.

**Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre les Nancy Cedex**