



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : Biologie Animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master.**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.**

**Filière : Sciences Biologiques.**

**Spécialité : Immunologie-Oncologie**

Intitulé :

---

## **Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx**

---

**Présenté et soutenu par : Krikrou hadjer ghozlene**

**Le : 16/06/2016**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : TANI Hakim** (Médecin ORL- HMRUC)

**Rapporteur : MECHATI.C** (MAA UFM Constantine).

**Examineurs : TEBIBEL.S** (Professeur UFM Constantine).

**MESSAOUDI. S** (MAA UFM Constantine).

*Année universitaire  
2015 – 2016*



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : Biologie Animale**

**قسم : بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master.**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.**

**Filière : Sciences Biologiques.**

**Spécialité : Immunologie-Oncologie**

Intitulé :

---

## **Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx**

---

**Présenté et soutenu par : Krikrou hadjer ghozlene**

**Le : 16/06/2016**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury : TANI Hakim** (Médecin ORL- HMRUC)

**Rapporteur : MECHATI.C** (MAA UFM Constantine).

**Examineurs : TEBIBEL.S** (Professeur UFM Constantine).

**MESSAOUDI. S** (MAA UFM Constantine).

*Année universitaire  
2015 - 2016*

## Dédicace

Je dédie ce mémoire ...

À la plus chère personne dans ce monde  
« papa »

Que ce travail soit un cadeau pour te  
dire merci pour tout ce que tu as fait  
pour moi ...

À ma très chère « MAMAN »

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon  
respect, mon amour éternel et ma  
reconnaissance pour les sacrifices que  
tu n'as cessé de faire

\*\*\*

A ma deuxième maman "Ma Aziza", mon  
deuxième papa "Djeddou" ce travail est  
dédié pour vous, juste pour vous dire  
merci pour tout ce que vous avez fait,  
c'est grâce à vous que je suis arrivée là ...

\*\*\*

À ma très chère "khwila" Malika ...  
Je ne trouverai jamais les mots qui  
peuvent exprimer mon  
Amour pour toi · Tu as toujours été ma  
grande sœur, mon amie, mon guide merci ...

À ma très chère sœur Racha,  
Ta compréhension et soutien moral me  
resteront toujours en mémoire ·

Je te souhaite tout le succès et le  
bonheur du monde

\*\*\*

À mon frère, mon ami : Mehdi  
Pour toute l'aide que tu m'as apporté  
durant la préparation de ce mémoire  
Votre affection et votre soutien mon  
cher frère et ma chère sœur m'ont  
toujours été d'un Grand secours · Je ne  
vous remercierai jamais assez pour votre  
amabilité, votre générosité et votre  
aide précieuse

Merci ...

À mon petit frère « Salah Eddine »

\*\*\*

À toi Khalil

Tu as toujours été là, près de moi,  
pendant tout les moments de folie, de  
confiance et de désespérance

Merci ...

\*\*\*

À « khalou Hassen et Khalou Fouzi »

« Khwila Karima, Sihem, Lynda »

« Tata Samira et tata Souad »

À tout mes cousins et cousines ...

« Rayene, Rania, Merieme, Aridj, Amina,

Wissal, Rym, Khalilou, Adem,

Islém, Mouhanned, Abdou, Amine, Habib, et

Badis »

\*\*\*

À tata « Nassira, Leïla, Mouni, Zohra, Nora

Et Hayet »

À T o n t o n « Z o u b i r » ...

À m e s c h è r e s c o p i n e s , m e s s œ u r s

« K h a d i d j a , A s m a , A i c h a , S e l m a e t K o u k a »

A t o u s c e q u i o n t s o u f f e r t e t q u i  
s o u f f r e n t d e c e t t e m a l a d i e ...

À t o u s c e q u i j ' a i o m i s d e c i t e r l e u r s  
n o m s , j e v o u s d é d i e c e t r a v a i l e n g u i s e  
d ' e s t i m e ...

***Ghozlene...***

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très sincèrement  
mademoiselle MECHATI CHAHINEZ pour tout  
le temps qu'elle a consacré pour moi,  
pour sa patience et sa compréhension,  
aucune expression ne saurait exprimer ma  
reconnaissance ni mon respect.

Merci ...

Un grand merci à monsieur TANI HAKIM,  
spécialiste en ORL,

Pour son soutien, ses conseils et pour  
tout ce qu'il a fait pour m'aider à  
réaliser ce travail ...

A tout les personnels du laboratoire  
d'anapath, d'oncologie et d'ORL au sein de  
l'hôpital militaire de Constantine

A tous les gens qui m'ont aidé de près ou  
de loin pour la réalisation de ce travail

A madame TEBIBEL S et monsieur MESSAOUDI  
S qui ont accepté d'évaluer mon travail.

A tout les professeurs du département de  
la biologie animale ...

A tout les immunologistes de la promo

2015/2016

*Merci...*

# Sommaire

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste des abréviations

Introduction .....	1
--------------------	---

## 1-Partie bibliographique

<b>Chapitre 1 : l'Anatomie du nasopharynx.</b>	1.
1. Anatomie du nasopharynx .....	2

1.1 La paroi latérale.....	2
1.2 La paroi antérieure.....	2
1.3 La paroi inférieure.....	2
1.4 La paroi postéro-supérieure.....	3
1.5 La paroi supérieure.....	3
1.6 La paroi postérieure.....	3
2. Les espaces .....	3
3. La muqueuse du cavum.....	4
4. Vascularisation .....	4
5. Innervation .....	5
6. Drainage lymphatique .....	5

## Chapitre 2 : cancer du nasopharynx

1. Le cancer du nasopharynx .....	7
1.1 définition .....	7
2. Epidémiologie descriptive.....	7
2.1 La répartition géographique .....	7
2.2 Age et sexe .....	8
3. Etiologie .....	9
3.1 Facteurs génétiques.....	9
3.2 Facteurs environnementaux et diététiques.....	10
3.3 Facteurs alcool-tabagiques.....	11
3.4 Facteurs viraux =Virus d'Epstein Barr (EBV).....	11
3.4.1 Le virus d'Epstein Barr (EBV.).....	11
3.4.2 La protéine oncogène LMP 1 du virus d'Epstein Barr (EBV).....	13
3.4.3 Technique de détection de l'EBV.....	14

4. Réponse immunitaire contre l'EBV .....	15
4.1 L'immunité innée .....	15
4.2 L'immunité spécifique .....	15
4.2.1 Réponse humorale .....	15
4.2.2 Réponse cellulaire .....	15
5. Mécanisme d'échappement immunitaire au cours de l'NPC.....	16
6. Histologie.....	17
6.1 Généralité .....	17
6.2 Carcinome nasopharyngé .....	17
6.3 Classification anatomo-pathologique .....	18

## **Chapitre 3 : Clinique**

1. Diagnostique clinique .....	21
1.1 Les adénopathies cervicales .....	21
1.2 Signes otologiques .....	21
1.3 Signes rhinologiques .....	21
1.4 Signes neurologiques .....	22
1.4.1 Atteinte des nerfs crâniens.....	22
1.5 Signes ophtalmologiques .....	22
2. Examen clinique .....	22
2.1 Rhinoscopie .....	22
2.2 Examen otoscopique .....	23
2.3 Audiométrie .....	23
2.4 Examen de l'oropharynx .....	23
2.5 Examen des aires ganglionnaires cervicales.....	23
3. Examen complémentaire .....	25
Imagerie	
3.1 La tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste .....	25
3.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	26
3.3 Tomographie par émission de position (TEP) au 18 fluoro-désoxy glucose (FDG).....	27
4. Biologie .....	27
4.1 Le bilan biologique standard .....	27
4.2 Bilan d'extension .....	28
4.3 Sérologie virale .....	28
4.4 Les marqueurs tumoraux .....	28
5. Extension tumorale .....	28

6. Classification anatomo-clinique.....	29
---	----

## **Chapitre 4 : le traitement du cancer du nasopharynx**

Introduction .....	31
1. Méthodes .....	31
1.1 Radiothérapie .....	31
1.1.1 Complication tardives de la radiothérapie du nasopharynx .....	31
1.2 Chimiothérapie .....	33
1.2.1 La chimiothérapie néo adjuvante .....	34
1.2.2 La chimiothérapie adjuvante .....	34
1.2.3 La chimiothérapie concomitante .....	34
1.3 La curiethérapie.....	35
1.4 Rechutes locales et/ou régionales .....	35
2. Surveillance .....	35

### **2- partie pratique**

1. Matériel et méthode .....	36
2. Résultats et discussion.....	37
3. Conclusion et perspectives .....	44

-Références bibliographiques

-Annexes

-Résumé

# Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Anatomie du nasopharynx.....	2
<b>Figure 2:</b> vascularisation du nasopharynx.....	4
<b>Figure 3:</b> Innervation du nasopharynx .....	5
<b>Figure 4:</b> Drainage lymphatique du cou (lymph nodes).....	6
<b>Figure 5:</b> Répartition mondiale du cancer du cavum.....	8
<b>Figure 06:</b> Aspect histologique de carcinome épidermoïde bien différencié du nasopharynx (*400) .....	19
<b>Figure 07:</b> Aspect histologique typique d'un UCNT (× 200) .....	19
<b>Figure 08:</b> Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti LMP (× 200).....	19
<b>Figure 09:</b> Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT (× 200)....	20
<b>Figure 10:</b> Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un carcinome bien différencié du nasopharynx (× 200).....	20
<b>Figure 11:</b> Adénopathies cervicales gauches basses cutanée à type de permeation.....	24
<b>Figure 12:</b> Mesure de la taille des adénopathies cervicales droites au pied à coulisse avec ganglions supérieurs à 6 cm.....	24
<b>Figure 13:</b> Coupe axiale tomодensitométrique après injection de produit De contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du cavum, obstruant les choanes avec extension para-pharyngée à droite .....	25
<b>Figure 14:</b> Coupe sagittale tomодensitométrique reconstruite passant par le plan vertébral après injection de produit de contraste iodé. Polyadénopathies cervicales hautes.....	26
<b>Figure 15:</b> Coupe sagittale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Tumeur du toit et de la paroi latérale gauche du nasopharynx avec envahissement de la base du crâne et des méninges plus engainement carotidien.....	26
<b>Figure 16, 17:</b> Modalités d'extension des cancers du cavum.....	29
<b>Figure 18:</b> Sclérose cervicale grade 1, 12 ans après traitement par radio-chimiothérapie.....	33
<b>Figure 19:</b> Léiomyosarcome secondaire maxillo-orbitaire gauche survenu 8 ans après radio- chimiothérapie.....	33
<b>Figure 20:</b> Histogramme représentant la répartition des patients selon la region.....	37

<b>Figure 21:</b> Histogramme représentant la distribution des patients selon la tranche d'âge....	37
<b>Figure 22:</b> Secteur représentant la repartition des patients selon le sexe.....	38
<b>Figure 23:</b> Histogramme représentant la répartition des patients selon les facteurs de risque.	38
<b>Figure 24:</b> Histogramme représentant les pourcentages des signes cliniques révélateurs...	39
<b>Figure 25:</b> Histogramme représentant les types de biopsie.....	40
<b>Figure 26:</b> secteur représentant le type histologique.....	40
<b>Figure 27:</b> Histogramme représentant les parois touchées.....	41
<b>Figure 28:</b> Histogramme représentant l'extension tumorale locorégionale au scanner.....	41
<b>Figure 29:</b> secteur représentant la taille de la tumeur.....	42
<b>Figure 30:</b> secteur représentant la distribution des adénopathies.....	42
<b>Figure 31:</b> secteur représentant les métastases.....	43

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Human leucocyte antigene (HLA) et le carcinome du nasopharynx.....	10
<b>Tableau 2:</b> Protéines de latences II et leurs principales fonctions.....	12
<b>Tableau 3:</b> Principaux marqueurs d'Epstein-Barr virus (EBV) utilisés pour le diagnostic du cancer du nasopharynx.....	14
<b>Tableau 4:</b> Classification TNM AJCC 2002. ....	30
<b>Tableau 5:</b> Classification par stades AJCC .....	30

# Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique

**Adps** : Adénopathies

**AJCC** : American joint Committee of cancer

**Akt** : Sérine/ thréonine Kinase

**Anti-VCA** : Anti- Virus Capside Antigen

**ARNm** : Acide Ribo-Nucléique message

**BARF1** : BamH1-A Right Fram 1

**BARTs** : Rightward of the Bam1 A Region

**BCR** : B-Cell Receptor

**Bcl-2** : B-cell CLL/lymphoma 2

**BCRF1** : Bam HI C fragment rightward reading frame

**CD21** : Classe de Différenciation 21

**Cdc-42** : Cell division cycle 42

**CpG** : Guanine-phospho-cytosine

**CSF1** : Colony Stimulating Factor 1

**CTARs** : C Terminal Activating Regions

**CTLs** : Cytotoxic T Lymphocytes

**CE** : Carcinome Epidermoïde

**CT** : Chimiothérapie

**DC** : Dendritic Cell

**EA** : Early Antigen

**EB1** : Epstein –Barr virus gene 1

**EBERs** : Epstein Barr Encoded Small RNAs

**EB13** : Epstein-Barr Virus Induced gène 3

**EBV** : Epstein-Barr Virus

**EMA** : Antigène de membrane épithéliale

**ELISA** : Enzyme-Linked Immunosorbent

**EGF** : Endothelial Growth Factor

**EGFR** : Epidermal Growth Factor

**FDG** : Fluoro-Desoxy-Glucose

**Gp** : Glycoprotéine

**GA<sub>r</sub>** : Glycine Alanine repeats

**GTPase** : Guanosine Tri-Phosphatase

**Gy** : Grey

**HLA** : Antigène Leucocytaire Humain

**Ho** : Huang

**IF** : Immunofluorescence

**IFN** : Interféron

**IgA** : Immunoglobuline A

**IHC** : Immunohistochimie

**IL-1** : Interleukine-1

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ITIM** : Immunoreceptor tyrosine phosphate Inhibiting Motif

**JAK** : Janus Kinase

**KDa** : Kilo Dalton

**KIR** : killer immunoglobuline-like receptor

**LB** : lymphocyte B

**LMP1** : Latente Membrane Protéine 1

**MA** : Membrane Antigen

**MAP** : Mitogene-Activated Protein

**mi ARN** : Micro ARN

**MMP9** : Matrix Mettalloproteinases protein 9

**NO** : Nitric Oxide

**NK** : Natural Killer

**NF- $\kappa$ B** : Nuclear Factor Kappa B

**NT** : N-Terminal Domain

**NPC** : Naso-Pharyngeal Carcinoma

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**P38** : Protéine 38

**P13K** : Phosphoinositide 3-Kinase

**PCR** : Polymérase chaîne action ou Réaction en chaîne par polymérase

**PKR** : Protéine Kinase dépendante des ARN

**RT** : Radiothérapie

**RTOG** : Radiation Therapy Oncology Groupe

**TAP** : Transported Associated Protéine

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**TGFB** : Tumor Growth Factor B

**Th** : T helper

**TK** : Thymidine Kinase

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**TNM** : Tumor Node Metastasis

**TRADD** : TNF receptor associated death domain

**TRAFs** : Tumor necrosis associated factors

**Treg** : T régulateur

**UCNT** : Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type

**VADS** : Voies Aéro-Digestives Superieures

**VCA** : Viral Capside Antigen

**ZEBRA** : Z EBV replication activator

# **INTRODUCTION**

# Introduction

Les tumeurs malignes du nasopharynx (du cavum ou du rhinopharynx) sont surtout représentées par le carcinome nasopharyngé (NPC) qui est une tumeur d'origine épithéliale rendant compte de plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum.

L'entité la plus fréquente est l'UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type). Il diffère des autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par son histologie caractéristique, son épidémiologie généralement sans rapport avec l'alcool et le tabac, et sa relation avec le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Sa distribution est endémique dans certaines régions du monde et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux et environnementaux. Ce cancer présente un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales qui explique une partie des échecs thérapeutiques, malgré une radiosensibilité marquée permettant de contrôler avec une fréquence relativement élevée la tumeur primitive (Fandi 1994).

Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune est fréquent dans les pays du pourtour méditerranéen où il représente 5 à 10% de toutes les tumeurs pédiatriques et 18 % des carcinomes du nasopharynx (Noël 2002).

Le pic se situe vers 50-60 ans, avec une distribution souvent bimodale (20-30 ans et après 50 ans) et l'homme est plus fréquemment touché que la femme (sex-ratio : 1,9) (Fleury 2010).

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

Cette étude rétrospective et analytique consiste à rapporter les caractères épidémiologiques et cliniques chez 60 patients ayant un UCNT cavaire traités au sein de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC) durant les années 2011 jusqu'au 2014.

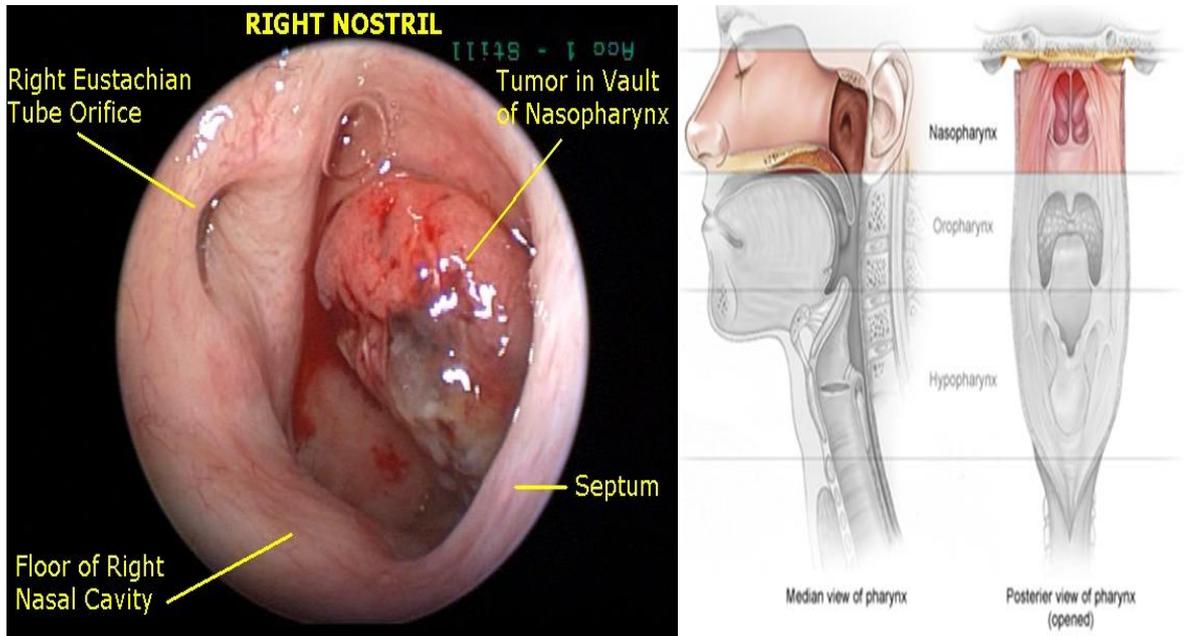
# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

# **Chapitre 1**

## **Anatomie du nasopharynx**

## 1 Anatomie du nasopharynx

Le nasopharynx, rhinopharynx ou cavum, est situé en arrière des choanes au contact de la base du crâne, au dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales. C'est un organe impaire, médian et sous forme d'un cube, comportant six parois (Herni 2004, Crépy 2005).



**Figure 1** : Anatomie du nasopharynx (Jean 2003, Bousсен 2005)

### 1.1 Parois latérales

Ce sont des parois musculo-aponévrotiques, caractérisées en avant par la présence de l'ostium pharyngien, de la trompe auditive, formant une saillie évasée en forme de pavillon, et en arrière par la présence du récessus pharyngien ou fossette de Rosenmüller (Legent 1986).

### 1.2 La paroi antérieure

La paroi antérieure du rhinopharynx correspond aux deux orifices postérieurs de la cavité nasale dénommés choanes. Ils sont séparés sur la ligne médiane par le bord dorsal du vomer constituant la partie postérieure du septum nasal (Bonfils 2005).

### 1.3 La paroi inférieure

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, presque verticale au repos, qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais l'ostium, intrapharyngien, fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx (Bonfils 2005)

### 1.4 La paroi postéro-supérieure

Elle répond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur. La partie supérieure ou toit du cavum répond au dessus au plancher du sinus sphénoïdal, il est incliné en bas et en arrière. La paroi postérieure repose sur l'aponévrose pré vertébrale et les deux premières vertèbres

cervicales, elle se continue avec la paroi supérieure en décrivant une courbe concave en avant plus ou moins cintrée. (Bonfils 2005).

### **1.5 La paroi supérieure**

La paroi supérieure présente un amas de follicules clos formant l'amygdale pharyngienne. Elle peut se prolonger en bas sur toute la hauteur de la paroi postérieure du rhinopharynx. Sa surface plissée est parcourue de bourrelets irréguliers séparés les uns des autres par des sillons : l'une médian antéro-postérieure, les autres latéraux obliques en arrière et en dedans. (Bonfils 2005)

### **1.6 La paroi postérieure**

Sur la ligne médiane, la paroi postérieure est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngien et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngo-basilaire. Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des recessus pharyngiens (Bonfils 2005).

## **2. Les espaces**

On reconnaît classiquement :

Deux espaces postérieurs impairs et médians :

- \* l'espace prévertébral ;
- \* les espaces rétropharyngés plus antérieurs.

Ceux-ci contiennent des ganglions drainant essentiellement l'oropharynx et le cavum, pouvant être visualisés plus volontiers en IRM qu'en scanographie lorsqu'ils sont hypertrophiés.

• quatre espaces latéraux et pairs :

- \* Les espaces rétrostyliens ou carotidiens droit et gauche, contenant la carotide interne, la jugulaire interne, le ganglion sous-digastrique et les quatre dernières paires crâniennes, ainsi que le ganglion supérieur du sympathique cervical ;
- \* L'espace parapharyngé ou para-amygdalien contient du tissu adipeux, les artères maxillaire interne, pharyngienne ascendante et le plexus veineux pharyngien ;
- \* L'espace parotidien, qui lui est postéro-latéral ;
- \* L'espace masticateur, contient la moitié postérieure du corps mandibulaire, elle est capitale sur le plan anatomique car elle constitue un carrefour de communication entre les fosses nasales, la fosse infratemporale, l'orbite et l'étage moyen de la base du crâne (Lapeyre 2005).

## **3. La muqueuse du cavum**

La muqueuse présente deux reliefs : le torus tubaire, siégeant en arrière de l'ostium pharyngien de la trompe d'Eustache, et le récessus pharyngé latéral, de topographie plus postérieure (Marcya 2005).

#### 4. Vascularisation

La vascularisation du rhinopharynx est assurée par des branches de l'artère carotide externe : l'artère pharyngienne ascendante, palatine ascendante ou des branches de l'artère maxillaire (Crépy 2005)

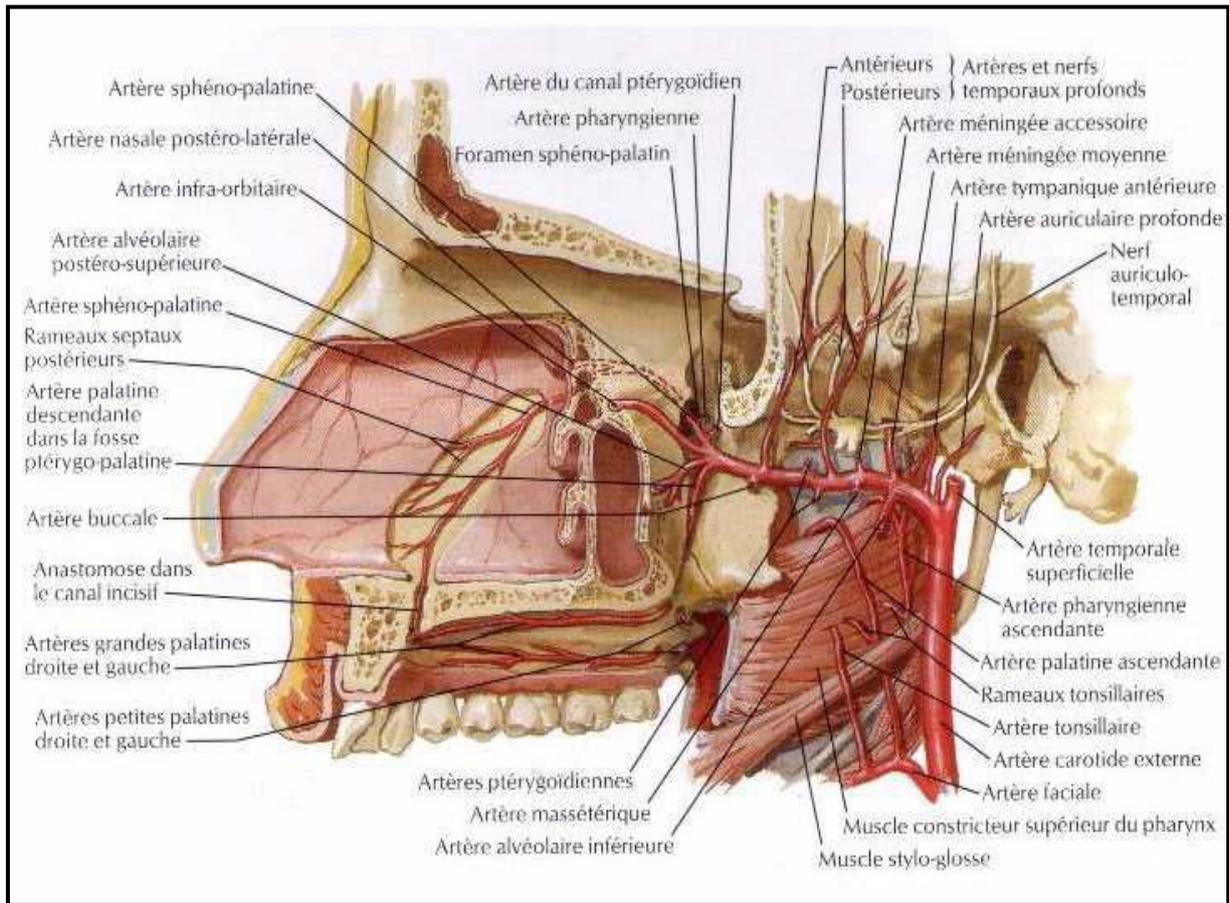
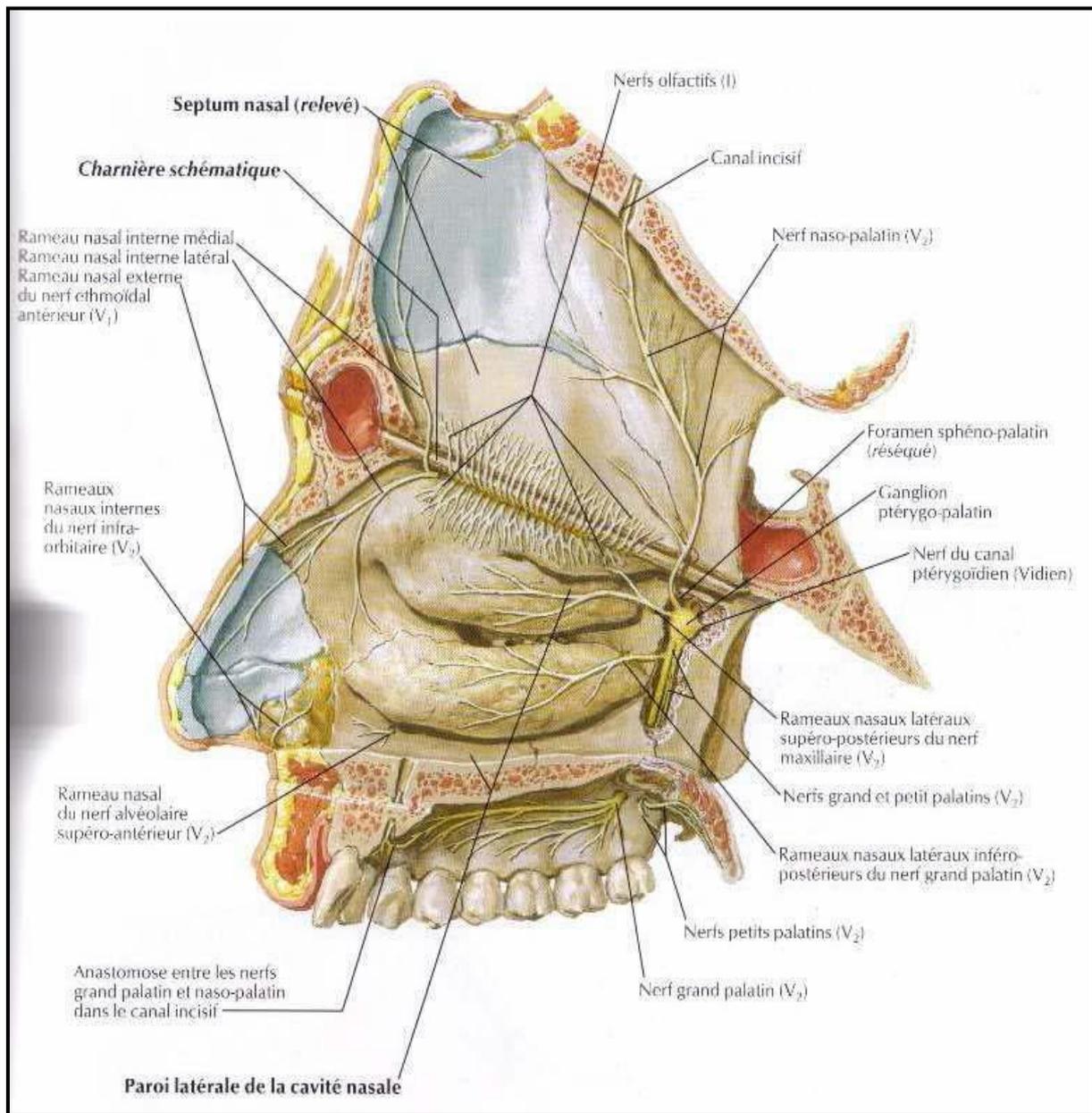


Figure 2 : vascularisation du nasopharynx (Netter 1994)

#### 5. Innervation

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX (nerf glossopharyngien), X (nerf vague) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx (Crépy 2005) (fig. 7).



**Figure 03:** innervation du nasopharynx (Netter 1994).

## 6. Drainage lymphatique

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75% à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum. Vue la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales (Crépy 2005).

Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro-pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec, en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques (Bonfils 2005) (fig. 8).

IA : ganglions sous mentonniers

IB : ganglions sous maxillaires

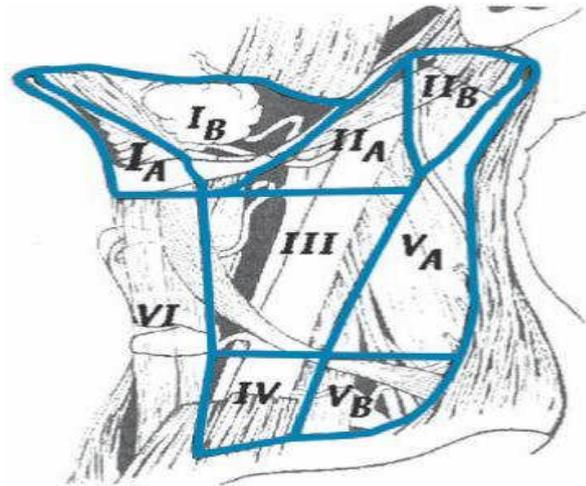
IIA/IIB ganglions jugulocarotidiens supérieurs

III : ganglions jugulocarotidiens moyens

IV : ganglions jugulocarotidiens inférieure

V : ganglions spinaux

VI : territoire ganglionnaire antérieur



**Figure 4 :** Drainage lymphatique du cou (lymph nodes) (Robbins 2001)

# **Chapitre 2**

## **Le cancer du nasopharynx**

# 1 Le cancer du nasopharynx

## 1.1 Définition

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) regroupent l'ensemble des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et des sinus de la face. Ces tumeurs se situent au carrefour des voies destinées à l'alimentation et à la respiration. La plupart de ces cancers naissent en spécifie sur la muqueuse qui tapisse ces organes (Wee 2003).

Dans plus de 90% des cas, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde. Les autres cancers sont rares, tel que les adénocarcinomes (cancer des petites glandes réparties dans la muqueuse), lymphomes malins (cancers développés au niveau des cellules lymphoïdes identiques à celles des ganglions, plasmocytome, cylindrome, sarcome et mélanome (Lahlaidi 1986)

Les carcinomes du nasopharynx (NPC) sont rares dans la plupart des pays du monde, et constituent une entité particulière parmi les tumeurs des VADS par :

- sa relation avec le virus d'Ebstein-barr (EBV) ;
- son aspect histologique ;
- sa chimiosensibilité et sa radiosensibilité.

La fréquence de ce type de cancer dans le monde est répartie selon un mode endémique avec des zones de haut, intermédiaire et bas risque (khanfir 2006). Contrairement aux autres tumeurs de la tête et du cou, le cancer du nasopharynx est caractérisé par un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales qui explique une partie des échecs thérapeutiques. (Boukerche 2011).

## 2 Epidémiologie descriptive

### 2.1 La répartition géographique

Les carcinomes du nasopharynx (NPC) représentent une maladie rare avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisée par trois niveaux d'incidence (Fandi 1994).

❖ **Les zones à fréquence très haute :** les foyers de haute incidence se situent en Extrême-Orient, principalement en Chine du sud. Ainsi, dans la région de Canton où l'incidence atteint 25 à 50/100 000 an (Rivera 2005).

❖ **Les zones à fréquence intermédiaire :** il existe également des zones d'incidence intermédiaire (de l'ordre de 4 à 8/100 000/an). L'exemple le plus classique est celui de l'Afrique du nord, l'Indonésie, le Vietnam, le bassin méditerranéen ...etc (Arfaoui 2007).

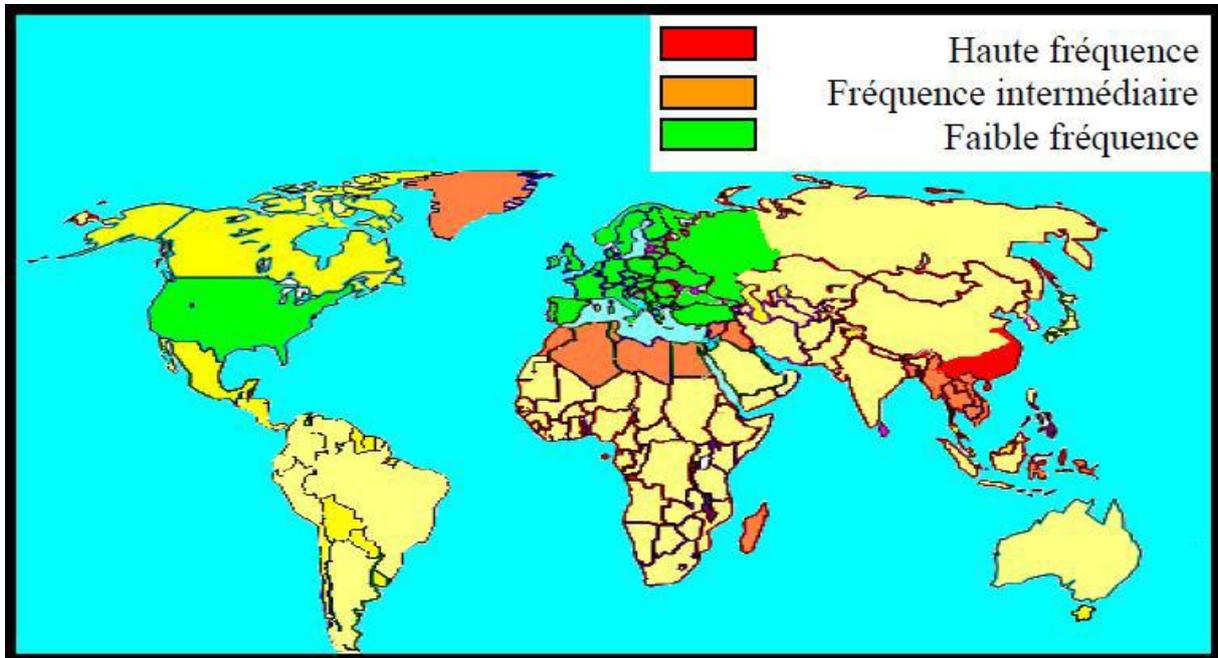
• **En Tunisie :** l'incidence est de 2,89 nouveaux cas /100 000 habitants par an, chez l'homme et elle est de 1,01 nouveaux cas /100 000 habitants /an chez la femme (Ellouz 1991).

• **Au Maroc :** comme c'est le cas des autres pays du maghreb, l'incidence du NPC est élevée, avec 5,7 nouveaux cas /100 000 habitants par an (El Gueddari 1991, Zeng 1985).

• **En Algérie** : l'incidence annuelle est de 5.5/105 habitants pour le sexe masculin et de 3/105 habitants pour le sexe féminin (Salhi 2009).

❖ **Des zones à fréquence faible**

En Europe et aux États-Unis, le NPC est une maladie beaucoup plus rare et sporadique avec une incidence, évaluée récemment aux États-Unis à 0,7/100 000 (Lee 2005).



**Figure 05** : Répartition mondiale du cancer du cavum (Rakotoarisoa 2010).

Cette répartition géographique est en rapport avec l'interaction complexe de facteurs étiologique génétique, environnementaux, diététique et viraux (Dee 1998)

### 2.2 Age et sexe

L'âge moyen de survenue des NPC varie selon la zone géographique et le type histologique indifférencié ou non. Dans les pays du Sud-Est asiatique, les NPC sont observés à partir de l'âge de 20 ans avec un pic aux alentours de 50 ans (Yu 2002, Chan 2004, Lee 2003)

Dans les zones à risque intermédiaire, comme le Maghreb, on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième à 50 ans (Jmal 2005, Gharbi 2005)

Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, avec un sex-ratio qui varie de 2 à (Wei 2005, Lee 2005, Chan 2004, Gharbi 2010)

### 3 Etiologie

L'EBV est un des facteurs étiologiques les plus importants des NPC. La relation est signée par une sérologie anti-EBV élevée et la présence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral dans les noyaux des cellules tumorales avec un rôle oncogène de la protéine latente de membrane (LMP) de type 1 ou LMP-1. Ce virus ne peut exercer les effets oncogéniques qu'en conjonction avec des facteurs de prédisposition héréditaires ou des facteurs environnementaux non-viraux.

Cependant, l'étiologie des carcinomes du nasopharynx comporte une composante virale essentielle, tout en étant remarquablement multifactorielle (Keyer 2004).

### 3.1 Les facteurs génétiques

Plusieurs cas d'agrégation familiale ont été rapportés dans les zones de haute incidence suggérant une prédisposition génétique. La perte d'hétérozygotie touchant le chromosome 3, très fréquente au niveau de l'épithélium normal du nasopharynx (74%) et des lésions dysplasiques (75%), pourrait constituer une étape précoce de la tumorigenèse des NPC chez les patients chinois (Chan 2004, Feng 2002).

Cette délétion 3p se produit dans la région 3p21.3, zone du gène RASSF1A, ayant un rôle dans la réparation de l'ADN et le contrôle de la prolifération cellulaire dépendante de la voie Ras (Lo 2001, Claudio 2000).

D'autres altérations génétiques ont été mises en évidence en 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q, touchant des zones de gènes suppresseurs de tumeur (Feng 2002).

Un modèle de cancérisation multi-étapes, transformant des cellules normales de l'épithélium nasopharyngé en lésions préinvasives puis invasives, Il ferait intervenir les délétions 3p/9p, l'infection latente à EBV, la perte d'hétérozygotie de plusieurs gènes, l'inactivation des gènes RASSF1A/ p16 ainsi que la dérégulation de la télomérase et l'amplification de Bcl 2 (Chan 2004).

Les explorations faites au niveau de la région 16q122 suggèrent que le gène Rb2/p130 serait impliqué exclusivement dans le NPC de l'Afrique du Nord. (Les études de liaisons génétiques réalisées sur deux séries de familles ont mis en évidence, dans l'étude chinoise de linkage de Feng et al ayant porté sur 20 familles, une liaison à un locus du chromosome 4 et un locus 3p21 (Feng 2002, Claudio 2000).

#### • HLA

Des études cas-témoins sur les antigènes de classes I et II du système HLA (Human Leukocyte Antigen) ont mis en évidence différents marqueurs de susceptibilité pour le NPC. (Goldsmith 2001). Les allèles sont cependant différents entre l'Extrême-Orient (HLA A2, HLA B46 et HLA DRB1\*03) et l'Afrique du Nord (HLA B13, HLA A23 et HLA DRB1\*05). Cette variation témoigne de l'existence de gènes récessifs en liaison avec la région HLA ayant un rôle déterminant dans le risque de NPC (Tableau 1). (Gamoudi A 2007)

**Tableau 1** : le système HLA et le carcinome du nasopharynx. (Gamoudi A 2007)

Zones à risque	Pays	Allèles	Association
Zones à haut risque	Sud de la chine	-A2, B14, B46	-Positive
		-A11, B13, B22	-négative
Zones à risque intermédiaire	Maroc	-B18, B13, A10 -A9	-positive -négative
	Tunisie	-B13, DR3, DR15 -A23, DR11	-positive -négative

### **3.2 Facteurs environnementaux et diététique**

Plusieurs données épidémiologiques et expérimentales suggèrent le rôle des facteurs diététiques dans l'étiologie des UCNT (Carcinome épidermoïde indifférencié du nasopharynx). La consommation précoce, surtout pendant l'enfance, de poisson séché et salé, riche en nitrosamines volatiles, carcinogènes, est un facteur de risque prouvé d'après les cas témoins menés chez les patients chinois (Poirier 1989).

En Afrique du nord certains types de condiments sont incriminés, certaines préparations de viande salée (el khlii=viande séchée) et les graisses conservées à température ambiante (le beurre rance), l'acide butyrique. Ce dernier est connu par sa capacité d'activer le virus d'Epstein Barr. (Boussen 2005) (Feng 2013).

Il existe également une relation entre les aliments contenant de la harissa ou épicés et le NPC (Salhi 2009).

#### **• La nano bactérie**

Les Nano bactéries (NB) est une nouvelle classe de bactérie gram positif, dont la coexistence avec l'EBV a été observée dans les tissus des NPC, semble jouer un rôle important dans la tumorigenèse de ce dernier (Zhao 2011).

#### **• L'exposition professionnelle**

Le formaldéhyde est un composé chimique utilisé dans les produits de bois pressé, la colle et les adhésifs, le papier, la finition textile, etc. La plupart des études cas-témoins ont signalé des risques élevés de NPC associés au formaldéhyde.

Des excès de risque de NPC ont été observés pour plusieurs catégories de travailleurs, telles que les peintres et les agriculteurs, entre autres. Mais les substances spécifiques responsables de cette association n'ont pas été identifiées (Fang 2013).

### **3.3 Facteur alcool-tabagique**

Les résultats des études épidémiologiques sur le tabagisme et ce type de cancer restent incompatibles. La plupart ont signalé un risque accru entre la consommation du tabac et le risque de développer un NPC, tandis que d'autres ont trouvé aucune association (Huaxi 2015).

En Algérie, les résultats de Bendjemana et al (2011) confirment les constatations indiquant que le tabac est un facteur de risque important dans le cancer du nasopharynx.

En ce qui concerne la consommation d'alcool, la plupart, mais pas toutes les études ont rapporté aucune association.

### 3.4 Les facteurs viraux= virus d'Epstein-Barr (EBV)

Le NPC puise son originalité dans son association étroite avec le virus d'Epstein-Barr et ceci dans sa forme indifférenciée ou peu différenciée (Feinmesser 1992). Cette association a été établie depuis plus de 40 ans par la mise en évidence de l'ADN viral et de l'antigène EBNA (Epstein Barr Virus nuclear antigen) dans les cellules tumorales, aussi bien dans les sites primaires que métastatiques. De plus, l'EBV a été détecté dans les lésions nasopharyngées pré-malignes incluant le carcinome in situ et dysplasie (Pathmanthan 1995).

#### 3.4.1 Le virus Epstein-Barr virus (EBV)

Ce virus appartient à la famille des Herpesviridae. Il est constitué d'une capsid, d'un tégument et d'une enveloppe phospholipidique. C'est l'une des étiologies principales des NPC. (Ooka 2004).

L'EBV est un virus à ADN linéaire double brin de 172 kpb, comportant deux domaines uniques séparés par une région interne (IR) et deux séquences terminales répétées (TR).

L'EBV est d'environ 150nm de diamètre, le génome viral est linéaire dans le virion et peut se circulariser dans les cellules-cibles en épisode, forme sous laquelle l'EBV persiste de manière latente. Parmi les cent gènes qu'il comporte, seuls quelques-uns sont exprimés (Ooka 2004).

Ce virus existe sous deux phases, latente et répliquative. Pendant le cycle latent, l'EBV exprime six protéines nucléaires (EBNA) et trois protéines membranaires (latent membran protein LMP). Ces protéines de latence peuvent être variables sur le plan génétique entre les différentes souches virales. Le polymorphisme des gènes codant pour EBNA 2 et 3 permet de différencier les EBV 1 et 2 (Khabir 2003).

Pendant le cycle lytique ou productif, on observe une expression séquentielle des gènes immédiats, précoces et tardifs. Parmi les protéines exprimées, (Z EBV) replication activator ou (ZEBRA) et le facteur R ont un rôle crucial dans le passage de la latence vers le cycle lytique.

(Les différentes protéines virales exprimées, et leurs fonctions dans le (Tableau 2)).

**Tableau 2 :** protéines de latences II et leurs principales fonctions.

Protéines virales	Fonctions principales
EBNA 1	Maintien du génome viral sous forme épisomale
LM P1	Oncogène majeur, transducteur de signaux
LMP2A	Prévient la réactivation virale
LMP2B	Nécessaire à la transformation des LB, régule négativement l'action de LMP 2A

L'EBNA 1, exprimée dans 100 % des cellules tumorales sur des biopsies de NPC, joue un rôle important dans le développement de ce cancer en maintenant le génome viral à l'état épisomal en plusieurs copies (Khabir 2003).

Les Epstein Barr encoded RNA (EBER) 1 et 2, petits acides ribonucléiques (ARN) non messagers abondamment transcrits inclus dans des particules ribonucléiques, sont localisés au niveau des noyaux des

cellules épithéliales infectées, et pourraient être impliqués dans la régulation de la translation et d'épissage (Toczyski 1991).

Le transcrite BARP1 est fréquemment détecté dans les cellules de NPC avec une expression spécifique des cellules tumorales. (Decaussin 2000).

La fréquence de détection des différentes protéines et transcrits dépend des spécificités et sensibilité des techniques utilisées. Il est admis actuellement que le génome viral non détectable sur les biopsies de tissu nasopharyngé normal le devient sur les prélèvements de dysplasies et cancers in situ.

L'EBV pénètre dans l'organisme au niveau de l'oropharynx et s'attache spécifiquement à certaines cellules épithéliales, s'y multipliant et détruisant les cellules infectées, ce qui explique la richesse de la salive en virions.

Les virus relargués par les cellules épithéliales infectent ensuite les lymphocytes B des structures lymphoïdes nasopharyngées en se fixant spécifiquement à leur surface grâce à l'interaction entre la gp350/220 de l'enveloppe virale et la molécule CD21 de la membrane plasmique. L'infection à EBV provoque une élévation globale du taux sérique d'immunoglobuline gM, IgG et IgA. Le profil sérologique typique anti-EBV d'un NPC consiste en une augmentation des IgG et IgA contre le early antigen (EA) et le viral capsid antigen (VCA), ainsi que les IgG antinucléaires (EBNA) (Busson 2004, Wi 2005).

### **3.4.2 La protéine oncogène LMP1 du virus d'Epstein Barr**

LMP1 est l'oncogène de l'EBV permettant la transformation des cellules épithéliales ou lymphocytaires B ou T. C'est une protéine membranaire de 63 KDa agissant comme un récepteur de TNF (TNF R), comportant 386 acides aminés, et organisée en 3 domaines :

Un court domaine N-terminal (NT) cytosolique responsable de l'orientation de l'LMP1 dans la membrane cellulaire , un domaine transmembranaire composé de 6 hélices et peuvent induire l'oligomérisation des molécules LMP1 et active la petite GTPase Cdc42 (cell division cycle 42) déclenchant la réorganisation du cytosquelette , et un long domaine cytoplasmique C-terminal de 200 acides aminés , subdivisé en trois régions CTARs (C Terminal Activating Region ) :CTAR1 ,CTAR2,CTAR3, qui servent de régions de recrutement et de fixation des protéines adaptatrices : TRAFs (Tumor necrosis factor associated factor) et TRADD(TNF receptor associated death domain), ayant pour rôle d'activer des protéines cellulaires spécifiques (Hui 2008, Savard 2000).

Plusieurs études ont démontré l'implication de LMP1 dans le processus de tumorigenèse du NPC par l'activation de différentes voies de signalisation :

- La voie du NF- $\kappa$  B, permettant la prolifération et l'inhibition de l'apoptose à travers l'expression de la survivine et l'augmentation de la transcription de la cycline D1, ainsi que l'immortalisation des cellules épithéliales à travers la régulation positive de l'activité télomérase (Tang 2010).

- La voie P13K/Akt, induisant la polymérisation de l'actine, des transformations morphologiques, la prolifération et la survie cellulaire, ainsi que la voie JAK/STAT à travers laquelle LMP1 augmente l'expression du VEGF, induisant une invasion tumorale et une métastase. (Tan 2011).

- La voie des MAPK, permettant l'induction de l'invasion et de la métastase à travers la régulation positive des MMP9 en association avec NF-K B.

D'autres travaux ont démontré le potentiel de LMP1 à surexprimer l'EGFR (Epidermal Growth Factor) qui est un récepteur de facteur de croissance souvent associé à la transformation des cellules épithéliales et impliqué dans l'expression d'INOS enzyme qui catalyse la production du NO au cours du NPC ( Santini 1991).

De plus, LMP1 est impliquée dans l'expression de nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires incluant IL-6, IL-1, MCP1, CXCR4 et IL-8 favorisant le recrutement des cellules inflammatoires produisant le NO (Gires 1997).

### **3.4.3 Technique de détection de l'EBV**

Les profils sérologiques en cas de pathologie bénigne ou maligne liée à l'EBV figurent sur le (Tableau 3). Les anticorps anti-EBV apparaissent lors de la primo-infection selon une cinétique déterminée. Les IgG anti-VCA, détectés dans toutes les primo-infections, présentes dès le début des signes cliniques, diminuent et persistent probablement pour toute la vie. Les IgM anti-VCA, seuls témoins de certitude d'une infection récente, sont constants dans les primo-infections aiguës et disparaissent en 4 à 8 semaines. Les anti-EBNA 1 sont retrouvés après la plupart des primo-infections, mais tardivement, pas avant 1 à 3 mois, et persistent toute la vie.

Les anti-EA apparaissent précocement et disparaissent en quelques mois. L'augmentation des taux des IgG anti-EA, anti-VCA et des IgA anti-VCA est d'un grand intérêt pour le diagnostic des NPC (Wei 2005, Khabir 2003).

La charge virale dans le sérum des patients par PCR (polymerase chain reaction) quantitative en temps linéaire est proportionnelle au volume tumoral. Le taux d'ADN viral serait un bon marqueur et un outil de suivi thérapeutique et pronostique, ceci comparativement au dosage des anticorps anti-EBV sériques (Fan 2004).

Parallèlement, en 2004, Wong et al ont montré que la quantité d'ADN plasmique hyperméthylé serait un bon marqueur pour le dépistage et la détection précoce des récidives d'UCNT du cavum (Wong 2004).

**Tableau 3 :** Principaux marqueurs d'Epstein-Barr virus (EBV) utilisés pour le diagnostic de cancer du nasopharynx. (Gamoudi A 2007).

marqueurs	Echantillons	méthodes
Anticorps VCA, EBNA-1, EBNA-2, ZEBRA	Sérum	-sérologie -IF ou Elisa
Antigènes LMP, EBNA-2, ZEBRA	Cellules (apposition ou biopsie)	immunohistochimie
Génome virale (détection)	-Salive -Biopsie	-PCR ,southern blotting -PCR, hybridation in situ
Génome virale (quantification)	Lymphocytes du sang périphérique	PCR en temps réel
ARN EBER	Cellules (biopsie)	Hybridation in situ
Virus infectieux	Salive	Culture sur lymphocytes
Lymphocytes infectés	Lymphocytes du sang périphérique	Culture spontanée

#### 4. Réponse immunitaire contre l'EBV

##### 4.1 L'immunité innée

Avant la mise en place de l'immunité spécifique et durant la primo-infection, les cellules NK participent à l'élimination des cellules infectées sans reconnaissance spécifique des antigènes. Les NK sont activées par l'IL-12(Interleukine-12) produite par les cellules dendritiques (CD) et produisent à leur tour de fortes concentrations d'INF  $\gamma$  (interféron  $\gamma$  ) qui inhibe la transformation des LB, ralentissant ainsi l'expression des antigènes de l'EBV et participant à la polarisation Th1. (Strowig 2008)

Des études ont démontrées le rôle important des TLR (Toll-like Receptor) dans l'immunité innée En effet, les CD plasmocytoides reconnaissent les motifs CpG viraux par le TLR9, s'activent et produisent de l'INF de type I qui participe à l'activation des NKs et au relargage de l'INF  $\gamma$  par les cellules LT CD3+ (Wai 2007)

L'immunité innée ralentit l'infection par l'EBV jusqu'à l'installation d'une réponse immunitaire spécifique adéquate.

##### 4.2 L'immunité spécifique

###### 4.2.1 Réponse humorale

Elle est caractérisée par la production d'anticorps IgA (anti VCA). Ce sont des anticorps sécrétés au niveau des cellules épithéliales de l'oropharynx, on pense que les IgA EBV spécifique se fixent sur les antigènes viraux, et les complexes sont internalisés, facilitant l'infection de nouvelles cellules épithéliales. Une élévation de ces anticorps est toujours observée au cours du NPC, et un titre élevé est de mauvais pronostic (Dardari 2000). De plus, d'autres études ont mis en évidence une concentration élevée en IgG anti-ZEBRA chez les patients atteints de NPC (Lau 2007). Le titre des IgG anti-ZEBRA semble être proportionnel aux volumes des ganglions chez les enfants et représente un facteur pronostic dans cette population. (Chevalier 1998).

#### **4.2.2 Réponse cellulaire**

Les lymphocytes T cytotoxique (CTL) reconnaissent et détruisent des cellules infectées par l'EBV par interaction entre le récepteur TCR (T cell receptor) et le peptide antigénique présenté dans un contexte CMH de classe I, Ces lymphocytes reconnaissent des antigènes provenant des protéines de latence et de cycle lytique, et assurent un pouvoir cytolytique en induisant l'apoptose de la cellule infectée par la sécrétion d'enzymes (perforines et granzyme), et par l'interaction Fas/Fas ligand. (Dardari 2000, Steven 1997)

### **5. Mécanisme d'échappement immunitaire au cours du NPC**

Suite à l'infection par l'EBV, les LB infectés migrent vers les organes lymphoïdes secondaires ou ils expriment une latence II, et échappent à l'apoptose grâce à l'expression de LMP-1 et LMP-2a, qui seraient capables de délivrer des signaux de survie analogues respectivement aux récepteurs CD40 et BCR (Longnecker 2000).

De plus, les cellules B mémoires abordent le génome de l'EBV sans aucune expression de leurs protéines, et représentent un site de persistance à long terme pour l'EBV (Babcock 1998).

La protéine LMP-2a a la particularité d'être apprêtée et présentée par un processus indépendant des molécules TAP (transporter associated protéine). Ce processus a vraisemblablement un rôle dans l'échappement à la réponse immunitaire ou dans l'induction d'une réponse immunitaire de faible intensité (Khanna 1996, Lee 1996).

L'antigène nucléaire EBNA1 prévient efficacement sa transcription grâce à son domaine GAR (Glycine Alanine repressor). Ce même domaine le protège de sa dégradation par le protéasome (Rowe 2010).

Une étude a démontrée que les EBERs inhibent la PKR (Protein Kinase dépendente des ARNs) responsable de l'effet antiviral de l'IFN (Young 2004).

Une autre étude a révélée l'implication des exosomes qui sont des vésicules dérivant de l'endosome sécrétés par différents types cellulaires ayant pour rôle le transfert des protéines ARNm et des miARN aux cellules présentes au voisinage ou à distance, et ceci pour moduler des fonctions immunitaires, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'invasion tumorale, et la communication cellulaire. L'EBV utilise ce mécanisme

pour manipuler le microenvironnement tumoral à travers le transfert intracellulaire de l'LMP1 et des molécules de signalisation incluant l'EGFR (Epidermal growth receptor) et des miARN viraux (Meckes 2010).

L'EBV échappe au système immunitaire grâce à l'expression d'un ensemble de protéines dont BARF1 qui agit comme un récepteur soluble du CSF1 (colony stimulating factor 1). Sachant que ce dernier permet la surexpression de l'IFN par les monocytes, BARF1 agit comme un leurre en bloquant l'action de cette cytokine. BCRF1 reconnue comme étant l'homologue viral de l'IL10 a un effet immunomodulateur.

L'EBV échappe à l'action des cellules NK en inhibant leur activation par l'expression d'EBI3 (epstein-barr induced gene 3) qui est lié au HLA-G, le ligand des récepteurs KIR (Killer Immunoglobuline-Like Receptor) possédant tous un ou deux motifs ITIM dans leurs parties intra-cytoplasmiques. La phosphorylation de ces motifs suite à l'engagement du récepteur avec son ligand permet le recrutement des protéines à activité tyrosine phosphatase qui vont inhiber la cascade de signalisation induite par des récepteurs activateurs (Martorelli 2011).

Une immunosuppression est observée au site de la tumeur malgré la présence d'une forte proportion de CTLs spécifique de LMP1 et de LMP2. Ceci est dû à la présence des cellules T régulatrices (Treg CD4+CD25+FOXP3+) exerçant un effet immunomodulateur par la sécrétion de TGF $\beta$  (Kanegane 1999).

## **6 Histologie**

### **6.1 Généralité**

La muqueuse nasopharyngée est formée essentiellement d'un épithélium de surface de structure variée reposant sur une lame basale et un chorion plus ou moins riche en follicules lymphoïdes. Le nasopharynx comporte trois types d'épithélium : malpighien, type stratifié non kératinisé, pseudo stratifié cilié de type respiratoire ou intermédiaire de transition. Le chorion est fait de glandes salivaires accessoires en grappes faites d'acini de type muqueux, séreux et de follicules lymphoïdes à centre germinatif groupés au niveau de l'amygdale pharyngée de Luschka. On retrouve également un infiltrat inflammatoire diffus composé de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules de type histiocyte-macrophage, parsemant la muqueuse et infiltrant parfois l'épithélium de surface (Nicholls 1997).

### **6.2 Carcinomes nasopharyngés**

Les carcinomes naissent habituellement au niveau de la fossette de Rosenmüller, dans la cavité rhinopharyngée. La tumeur se développe là où la muqueuse épithéliale repose directement sur le tissu lymphoïde. Les cellules tumorales sont d'origine épithéliale et plus ou moins intimement liées à des éléments lymphoïdes (Ingersoll 1990). Hakda Igitha

### **6.3 Classification anatomopathologique**

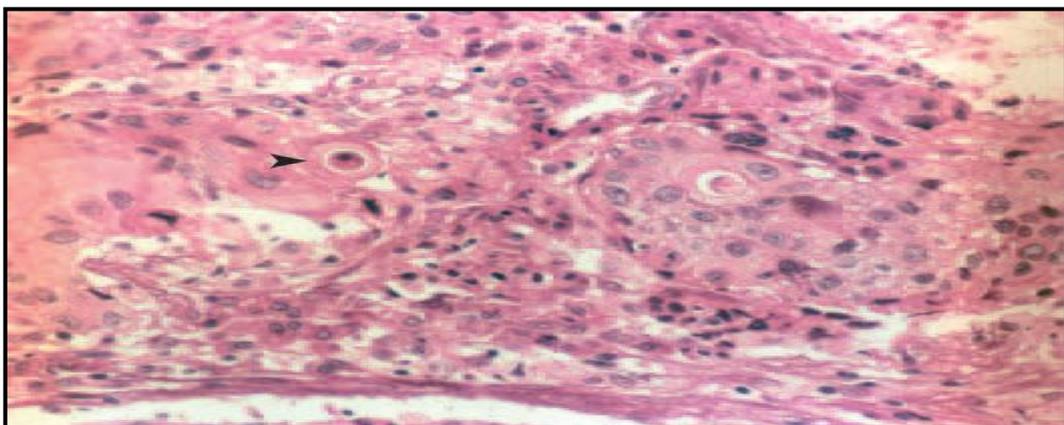
La classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est la plus utilisée et repose sur le degré de différenciation morphologique des cellules épithéliales et la présence ou non de ponts intercellulaires et de kératine (Wei 2011).

- **Les carcinomes bien différenciés ou type 1:** Il est rare dans les zones d'endémie (< 5 à 10 %), plus fréquent dans les pays occidentaux (30 à 40 %). Ce type est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine d'aspect perlé (fig.10).
- **Les carcinomes non kératinisants ou type 2:** représentent 15 à 20 % des cas. La différenciation squameuse n'est pas nette. Les cellules tumorales présentent un arrangement stratifié non syncytial. Les cellules néoplasiques ont des contours réguliers et nets avec un aspect pavimenteux avec absence de sécrétion de mucine ou de différenciation cellulaire.
- **Les carcinomes indifférenciés ou type 3 de type UCNT :** sont les plus fréquents en zone d'endémie (fig.11). La prolifération est lympho épithéliale, faite de cellules agencées en masses plus ou moins régulières avec des noyaux ronds ou ovales vésiculeux à nucléole proéminent. Les limites cellulaires sont indistinctes et la tumeur apparaît sous forme syncytiale. Les éléments lymphoïdes non néoplasiques sont nombreux au sein des UCNT. La relation avec l'EBV peut être authentifiée en immunohistochimie par la mise en évidence de la LMP 1 (fig.12) ou la technique d'hybridation in situ (fig.13, 14).

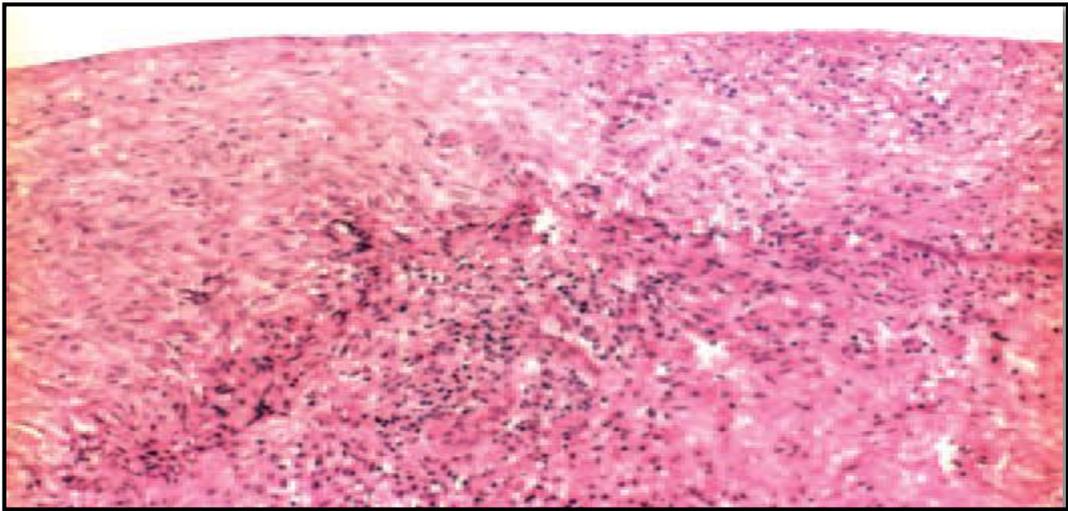
La classification de Micheau, utilisée largement, individualise deux types, les bien différenciés et les peu différenciés ou indifférenciés qui sont regroupés (Wei 2005, Fandi 1994).

La fréquence des différents types histologiques varie en fonction de l'âge et des régions géographiques. Les carcinomes différenciés type 1 de l'OMS sont plus fréquents chez les patients âgés et dans les zones de faible incidence, alors que les indifférenciés sont plus fréquents dans les zones d'incidence intermédiaire ou haute.

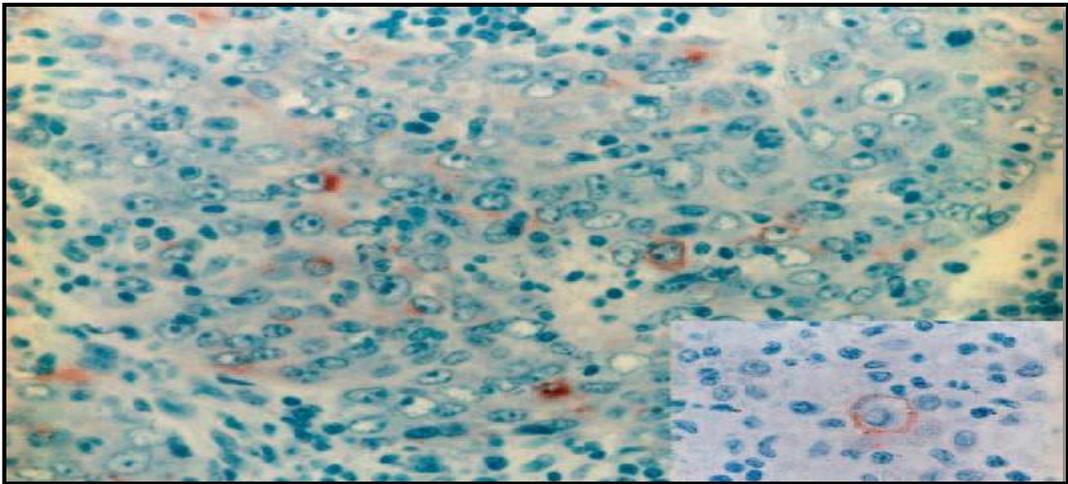
La forme sarcomateuse peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec les lymphomes, de haut grade, surtout chez l'enfant, d'où l'intérêt de l'immunohistochimie. Les cellules tumorales montrent une réactivité constante avec l'anticorps anticytokératine et l'antigène de membrane épithélial (EMA) (Chang 1999).



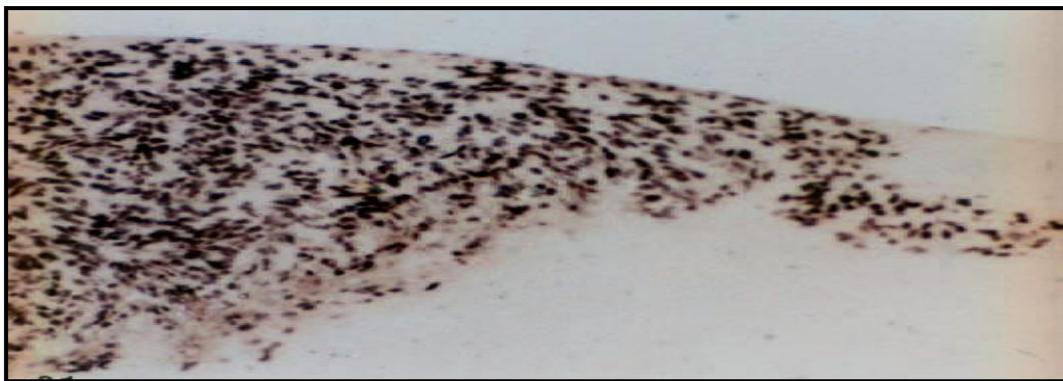
**Figure 06** : Aspect histologique de carcinome épidermoïde bien différencié du nasopharynx ( $\times 400$ ). (Gharbi 2010)



**Figure 07**: Aspect histologique typique d'un UCNT ( $\times 200$ ). (Gharbi 2010).



**Figure 08** : Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti LMP ( $\times 200$ ). (Gharbi 2010).



**Figure 09** : Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT ( $\times 200$ ). (Gharbi 2010).



**Figure 10 :** Marquage faible par la technique d'hybridation in situ d'un Carcinome bien différencié du nasopharynx ( $\times 200$ ). (Gharbi

# **Chapitre 3**

## **Clinique**

## **1. Diagnostic clinique**

Sur le plan clinique, le NPC est un cancer de diagnostic difficile pour de nombreuses raisons, essentiellement à cause de la localisation profonde de la tumeur qui se développe le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, une région d'accès difficile pour l'examen et la biopsie, cette localisation particulière explique aussi la symptomatologie d'emprunt souvent trompeuse par atteinte des structures anatomiques voisines (adénopathies cervicales, signes otologiques, signes rhinologiques ou neurologiques). Aucun de ces signes n'est typique et le délai moyen entre les premiers signes cliniques et le diagnostic varie souvent entre 8 et 10 mois (Schwaab 1983, Van 1983).

### **1.1 Les adénopathies cervicales**

Il s'agit du principal signe révélateur, observé dans plus de 50% des cas, fait de l'apparition d'une ou plusieurs adénopathies uni- ou bilatérales, le plus souvent hautes et postérieures, sous-digastriques, jugulo-carotidiennes, spinales postérieures ou plus rarement sus-claviculaires (Wei 2005).

### **1.2 Signes otologiques**

Ils sont présents dans 40 à 60 % des cas, souvent unilatéraux à type de :

- hypoacousie de transmission en rapport avec une otite séro-muqueuse.
- acouphènes uni- ou bilatérales ou plus rarement otalgie ou otorrhée (Boussen 2005).

### **1.3 Signes rhinologiques**

Ils font partie du trépied des symptômes et sont à type de :

- obstruction nasale uni- ou bilatérale.
- épistaxis répétées évidentes ou au mouchage.
- écoulement nasal persistant, parfois sanguinolent non amélioré par le traitement (Lee 2005).

### **1.4 Signes neurologiques**

#### **Atteinte des nerfs crâniens**

Elle est plus rare (10 à 20 % des cas) et témoigne d'un envahissement de la base du crâne avec une valeur localisatrice précise. Par ordre de fréquence, on peut observer :

- une diplopie par atteinte du VI (droit externe).
- des algies de l'hémiface ou du pharynx par atteinte du V ou du IX.
- des céphalées ou hémicrâniées en rapport avec une extension endocrânienne (Parkin 1997, Jmal 2005).

### **1.5 Signes ophtalmologiques**

L'atteinte oculo-orbitaire est rare, le plus souvent à type d'exophtalmie ou de paralysie oculomotrice ; elle est observée dans 5 % des cas (Hsu 2004).

## **2 Examen clinique**

### **2.1 Rhinoscopie**

Dans la zone de haute ou de moyenne incidence (Asie du Sud-Est ou Maghreb), toute adénopathie haute associée ou non à des symptômes otologiques ou rhinologiques impose un examen clinique centré sur le nasopharynx (Ayad 2011, Grégoire 2003).

Il est dominé par l'examen au nasofibroscope souple, permettant une meilleure vision que la rhinoscopie postérieure. La lésion est le plus souvent latérale ou postéro-supérieure, d'aspect surtout bourgeonnant ou infiltrant. Cette étape capitale permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension et de pratiquer la biopsie diagnostique à la pince. La rhinoscopie postérieure au miroir est difficile à réaliser, surtout chez les jeunes enfants ou les patients à réflexe nauséux vif ou trismus serré. La vision du nasopharynx est souvent incomplète et la réalisation de biopsies est difficile, plus difficile qu'en nasofibroscopie. Chez les malades difficiles à explorer, l'examen du cavum par nasofibroscopie ou cavoscopie se fait sous anesthésie générale. (Hsu 2004).

### **2.2 Examen otoscopique**

Il est systématique. Il peut être normal en cas de tumeur localisée du toit, ou permet d'évoquer le diagnostic dans les cas typiques en mettant en évidence un aspect d'otite séreuse.

(Ayad 2011)

### **2.3 Audiométrie**

Elle n'est pas d'usage courant et montre un aspect de surdité de transmission. Le diagnostic d'otite séreuse sera établi par l'aspect de tympanogramme plat ou de courbe en dôme. (Grégori 2003)

### **2.4 Examen de l'oropharynx**

Il recherche une extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes (signe du rideau et absence de réflexe nauséux). L'appréciation de l'état dentaire est importante afin d'évaluer les soins et extractions nécessaires avant la radiothérapie.

## **2. 5 Examen des aires ganglionnaires cervicales**

Il est essentiellement concentré sur la région cervico-faciale (siège d'adénopathies dans plus de 75 % des cas). Elles sont fréquemment volumineuses (> 3 cm) dans plus de 60 % des cas (Parkin 1997).

La présence d'une infiltration ou d'une perméation cutanée est suggestive d'une forme évoluée de la maladie (Fig. 17). Sur un schéma précis, sont représentés leur taille mesurée à la règle ou au pied à coulisse (Fig. 18), leur siège, leur nombre ainsi que la latéralité. La taille et le siège des adénopathies sont les éléments clés de classification du N du tumor-nodes-metastases (TNM) (Lee 2005, Parkin 1997).



**Figure 11 :** Adénopathies cervicales gauches basses cutanée à type de perméation. Collection du Pr H. Boussen avec infiltration. (Boussen 2005)



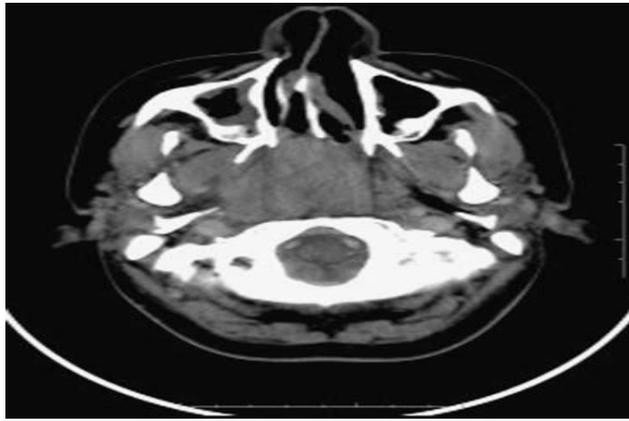
**Figure 12:** Mesure de la taille des adénopathies cervicales droites au pied à coulisse avec ganglions supérieurs à 6 cm. Collection du Pr H. Boussen .(Boussen 2005)

### **3 Examens complémentaires**

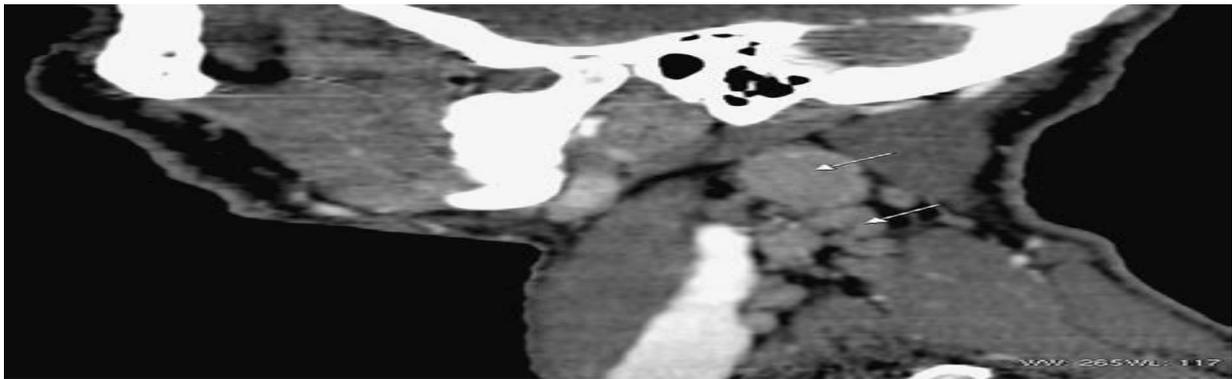
#### **3.1 La tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste**

Dans l'évaluation du volume tumoral et de l'extension locorégionale, la TDM reste l'examen à réaliser de première intention, performant pour apprécier le volume tumoral et les extensions locorégionales afin de définir le siège de la tumeur nasopharyngée et l'atteinte ganglionnaire associée, cervicale ou rétro-pharyngée. Elle doit comporter des coupes axiales et coronales, allant du sommet du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires, en fenêtres osseuses et des parties molles. Les imageurs multi barrettes permettent actuellement des acquisitions volumiques en coupes ultrafines et des reconstructions dans les différents plans ainsi que des images 3D, L'examen TDM est utile pour l'analyse fine de l'os cortical et détecte de façon précoce l'extension osseuse de la base du crâne. L'examen TDM permet :

- de mettre en évidence les extensions latérales vers la fosse ptérygo-maxillaire, la ptérygoïde et le relief tubaire ;
- d'objectiver l'extension supérieure vers la base du crâne et l'endocrâne ;
- de montrer la présence d'adénopathies rétro-pharyngées, premier relais de drainage et des ganglions cervicaux ;
- de préciser le stade T (T1 à T4) du TNM. (Marcy 2005) (fig.17)



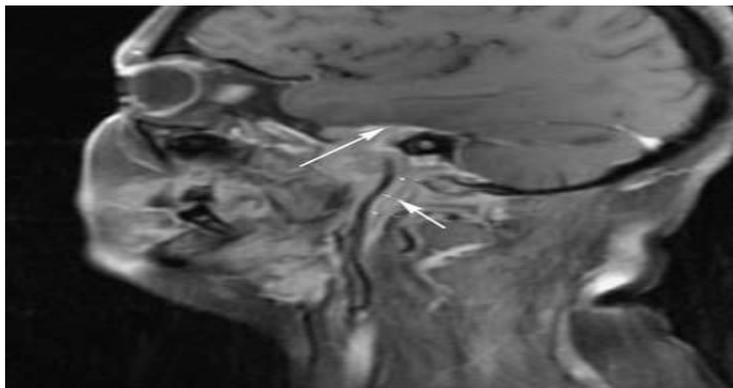
**Figure 13 :** Coupe axiale tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé. (Marcy 2005)



**Figure 14 :** Coupe sagittale tomodensitométrique reconstruite passant par le plan vertébral après injection de produit de contraste iodé. (Marcy 2005)

### 3.2 Imagerie par résonance magnétique

En raison de sa résolution en contraste élevée, l'IRM est supérieure à l'examen TDM pour apprécier l'extension en profondeur des processus muqueux débutants stades T1 et T2a, l'extension vers la base du crâne et l'atteinte des nerfs crâniens ainsi que les extensions péri neurales. L'IRM est supérieure à la TDM pour analyser les aspects après traitement, en particulier post-radiothérapie, en aidant à différencier un aspect de fibrose secondaire d'une rechute locale. L'IRM reste l'examen à réaliser en cas de signes neurologiques, notamment pour l'exploration du foramen jugulaire et le siège des lésions en cas d'atteinte des paires crâniennes. L'examen comporte des plans axial, coronal et sagittal. L'IRM permet de mieux mettre en évidence, à partir des séquences pondérées en T1/T2 en écho de spin, les extensions vers la base du crâne, l'endocrâne et la fosse postérieure (Chung 2004).



**Figure 15 :** Coupe sagittale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Collection du Dr S. Hemissa k (Boussen 2005)

**Remarque :**

**Au terme de l'examen clinique, on doit :**

- confirmer par la nasofibroscopie le diagnostic de NPC et préciser son étendue ;
- classer les adénopathies cervicales de N0 à N3 (N du TNM) évaluer l'état du patient.
- Le bilan d'extension doit comporter :
- un examen TDM ou IRM cervicofacial
- une radiographie du thorax et une échographie abdominale
- chez les malades à haut risque métastatique (N2-N3), une scintigraphie osseuse et un *positon emission tomography* (PET)-scan.

### **3.3 Tomographie par émission de positons (TEP) au 18 fluoro-désoxy-glucose (FDG)**

Des études récentes ont démontré que la TEP au PDG (fluoro-desoxy-glucose) a une meilleure sensibilité que la scanographie ou l'IRM dans le diagnostic des carcinomes de nasopharynx (Khabir 2000, Ng SH 2004).

Il a également été prouvé que la TEP est performante pour l'évaluation de la réponse tumorale et des récurrences des carcinomes de nasopharynx irradiés après un délai optimum minimal de 6 mois (Gueddari 1991).

La TEP-FDG semble donc avoir une place dans les bilans de surveillance des NPC, mais le facteur limitant son utilisation reste à ce jour sa faible disponibilité (Djekkoun 2001).

## **4 Biologie**

### **4.1 Le bilan biologique standard**

Le bilan biologique standard peut révéler :

- un syndrome inflammatoire : évaluation de la vitesse de sédimentation ou de la fibrinémie.
- une anomalie hématologique : une anémie inflammatoire, un syndrome paranéoplasique à type de réaction leucémoïde ou une cytopénie pouvant faire suspecter un envahissement médullaire.

- Des anomalies du bilan hématique ou phosphocalcique évocatrices de métastases hépatiques ou osseuses (Djekkoun 2001).

#### **4.2 Bilan d'extension**

Le bilan d'extension recherche une métastase viscérale pulmonaire, hépatique, osseuse ou cérébrale. Seules doivent être systématiquement demandées une radiographie pulmonaire de face et une échographie hépatique. La scintigraphie osseuse ou la TDM cérébrale ne seront demandées qu'en présence de signes d'appel (Bouhris 1999, Sham 1990).

#### **4.3 Sérologie virale**

La sérologie de L'EBV est d'un grand intérêt pour le diagnostic de NPC dans les régions à haut risque, de plus elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de récurrences (Zong 1992).

Pour une tumeur primitive sous muqueuse ou non visualisée en endoscopie, un taux élevé des anticorps anti-EBV : immunoglobulines de type IgG et IgA anti-EA va orienter le diagnostic d'UCNT évoqué sur l'histologie ganglionnaire.

Dans certains cas (diagnostic histologique douteux, métastase sans primitif conn), il peut être utile d'établir la relation avec EBV. Ceci est réalisé par la détection des EBERs sur coupes histologiques (Chan 2003, Traub 2002)

#### **4.4 Les marqueurs tumoraux**

Le Cyfra 21, testé sur des patients chinois et Tunisiens, semble être un des marqueurs sériques les plus prometteurs avec une sensibilité de plus de 80 % (Jmal 2004).

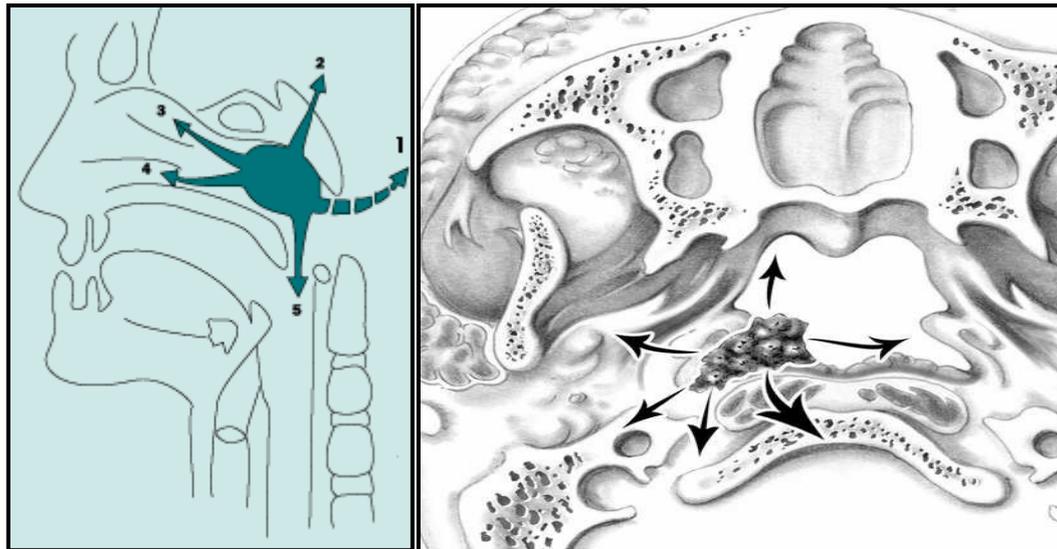
Le dosage de la charge virale sérique par PCR de la région Bam H1-W est également une méthode intéressante avec des taux en corrélation avec l'évolution clinique (Gu 2003).

La fraction libre de l'ADN viral plasmatique constitue actuellement le marqueur le plus sensible (96 %) et le plus spécifique (93 %) chez les patients atteints de NPC pour le diagnostic et le suivi après traitement (Chan 2003).

### **5 Extension tumorale**

L'extension peut se faire en avant vers les fosses nasales, en bas vers l'oropharynx, en arrière vers l'espace rétropharyngé et en haut vers le sphénoïde et le sinus sphénoïdal. Les zones de faiblesse sont représentées par la région parapharyngée, atteinte dans plus de 70 % des cas, la trompe d'Eustache, les choanes et les fosses nasales, l'oropharynx ainsi que la région parasellaire. Les zones de résistance à l'extension tumorale sont la base du crâne, les apophyses ptérygoïdes, l'orbite et les structures osseuses naso-sinusiennes. Les NPC diffusent rapidement dans les ganglions régionaux (circonstance révélatrice prédominante). Les adénopathies cervicales sont atteintes dans plus de 60 % des cas et le premier relais est le groupe rétropharyngé, détectable sur l'examen TDM et en théorie palpable par le toucher endobuccal. L'atteinte des ganglions sus-claviculaires est associée à un plus mauvais pronostic. Le diagnostic est souvent aisé devant l'association de signes otorhinologiques et d'adénopathies cervicales. Les métastases à distance,

exceptionnelles au diagnostic, représentent la circonstance la plus fréquente d'échec thérapeutique et sont le plus souvent osseuses axiales ou plus rarement hépatiques ou pulmonaires (Bouhris 1999, Grégoire 2001).



**Figure 16.17** : Modalités d'extension des cancers du cavum (Jean 2003).

- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| 1- Oreille moyenne | 4- Fosses nasales |
| 2- Base du crâne   | 5- Oropharynx     |

## 6 Classification anatomo-clinique

Plusieurs classifications existent, la plus usitée étant celle de l'AJCC (American joint committee on cancer) qui a subi plusieurs remaniements depuis 1997. Les premières analyses critiques de la version de 1997 sont actuellement disponibles et ont débouché sur une version plus récente proposée en 2002. Ces dernières versions semblent supérieures à celles de Ho (1978) et de l'AJCC (1987) avec une meilleure définition des groupes pronostiques aussi bien pour le T que pour le N. L'atteinte orbitaire et celle des nerfs crâniens ou l'extension endocrânienne (T4) se révèlent associées à un mauvais pronostic (Teo 1991).

Le stade TNM de la classification de l'OMS est un élément pronostic capital au sein duquel on distingue trois facteurs pronostiques indépendants :

- \* La taille initiale de la tumeur T
- \* L'atteinte ganglionnaire N
- \* L'existence de métastases à distance M (Tableau. 4).

**Tableau 4 :** Classification TNM d'AJCC 2002 (Fleury 2010).

Taille initiale de la tumeur (T)		
T1	Tumeur limitée au nasopharynx	
T2	Extension tumorale aux tissus mous de l'oropharynx/et ou fosses nasales	
	T2a	Sans extension para pharyngée
	T2b	Avec extension para pharyngée
T3	Invasion tumorale des structures osseuses et/ou des sinus maxillaires	
T4	Tumeur avec extension intracrânienne de la fosse sous temporale de l'hypopharynx de l'orbite ou de l'espace masticateur.	
Atteinte ganglionnaire (N)		
Nx	Renseignements insuffisantes pour classer l'atteinte ganglionnaire	
N0	Pas de signes d'atteinte de ganglions régionaux	
N1	Atteinte unilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques $\leq$ 6 cm au dessus du creux sus calviculaire	
N2	Atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques $\leq$ 6 cm au dessus du creux sus calviculaire	
N3	Atteinte d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques	
	N3a	>6 cm
	N3b	Extension dans les creux sus calviculaire
Métastases (M)		
M0	Pas de métastases	
M1	Présence de métastases	

**Tableau 5 :** Classification par stades AJCC 2002 (Fleury B et al ; 2010)

Stade I	T1N0M0	
Stade II	II A	T2An0m0
	II B	T1N1M0 ; T2AN1M0 ; T2BN0N1M0
Stade III	T1 N2 MO, T2 N2 MO, T3 NO NI N2 MO	
Stade IV	IV A	T4 NO N1 N2 MO
	IV B	Tout T N3 MO
	IV C	Tout T Tout NM1

# **Chapitre 4**

## **Traitement du cancer du Nasopharynx**

## **Introduction**

Le cancer du nasopharynx est classiquement radiosensible et souvent radiocurable. Ces tumeurs sont également chimiosensibles et ceci constitue la base logique des travaux visant à conjuguer ces deux modalités thérapeutiques (Fleury 2010, Tsuji 1989).

## **1 .Méthodes**

### **1.1 Radiothérapie**

Du fait de l'impossibilité d'obtenir une réaction carcinologique satisfaisante de ces tumeurs proches de la base du crâne et de leur radiosensibilité, le traitement locale des cancers du cavum repose sur la radiothérapie (RT) ( Duraiswamy 2003, Noel 2002). Elle peut être administrée selon 3 grandes techniques :

- La RT classique,
- La RT conformationnelle 3D,
- La RT conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI).

#### **1.1.1 Les complications tardives de la radiothérapie du nasopharynx**

La radiothérapie seule ou surtout associée à la chimiothérapie, comporte un risque de toxicité aiguë mais également tardive. La toxicité aiguë est dominée par les mucites qui s'observent généralement à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement, modérées à sévères, pouvant entraîner une dysphagie importante avec anorexie et amaigrissement, surtout en cas de traitement combiné. Elle est plus importante à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement. Les radiodermites touchent la région cervicale superficielle et exceptionnellement ulcérées. (Lee 2005, Yu 2002, Liu 2003).

Les effets à long terme sont dominés par :

- la fibrose/sclérose cervicale (fig.24) gradée selon l'échelle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) est observée dans 30 % des cas, probablement plus importante chez l'enfant aux doses élevées de radiothérapie administrées (>70 Gy) et accentuée par l'association à une chimiothérapie par bléomycine où la zone irradiée est souvent affectée par une alopecie définitive, chez l'homme, des poils du visage dans la zone irradiée mandibulomaxillaire et mentonnière, décrivant le champ d'irradiation (Busson 2004, Hong 2001).

- l'hyposialie est présente dans plus de 80 % des cas, rarement sévère (25%) est en rapport avec l'irradiation des parotides, source de plus de 50 % du flux salivaire (Lee 2006, Yeh 2005). Elle est pratiquement constante, génératrice d'une sécheresse chronique de la bouche, de troubles de la déglutition et

du goût et d'une altération de l'hygiène buccopharyngée, facteur supplémentaire de pullulation bactérienne et de fragilisation dentaire. (Marandas 2000).

- une obstruction nasale chronique par rhinite croûteuse, motivant la prescription de gouttes nasales huileuses ou de sérum physiologique en instillations nasales.

- l'ostéoradionécrose touche 2,7 % des patients selon Cheng et al (2006) influencée par le T, la dose de radiothérapie (> 60 Gy) et les extractions dentaires. Le principal facteur de risque est traumatique, en rapport avec les extractions dentaires pré- ou postradiothérapie .

- l'hypoacousie par otite séreuse secondaire à la fibrose obstructive de la trompe d'Eustache est observée dans plus de 60 % des cas (Huang EY 2005).

- le trismus secondaire à la fibrose musculaire ou de l'articulation temporomandibulaire survient dans les 3 ans après traitement et peut être sévère et serré dans moins de 20 % des cas.

- la radionécrose cérébrale, affectant le plus souvent la région front temporale et concernant moins de 1 % des patients.

- chez les patients traités dans l'enfance on peut observer des troubles localisés de croissance osseuse des os de la face. Les troubles les plus fréquents sont représentés par une dysmorphie crânio-faciale secondaire aux défauts de croissance osseuse associant une hypotrophie du menton et des maxillaires et un petit cou. Ces patients ont fréquemment une sclérose cutanée cervicale sévère, un état buccodentaire médiocre et également souvent associé un retard staturopondéral et pubertaire (Bennaf 1996).

- la complication tardive la plus grave est la survenue d'un cancer secondaire en territoire irradié. Il s'agit le plus souvent de sarcomes de type ostéo- ou fibrosarcomes ou de carcinomes des voies aérodigestives supérieures survenant chez des patients jeunes sans facteurs de risque alcool-tabagiques (Gritli 2004).



**Figure 18** : Sclérose cervicale grade 1, 12 ans après traitement par radio-chimiothérapie. Collection du Pr H. Boussen.(Boussen 2005)



**Figure 19 :** Léiomyosarcome secondaire maxillo-orbitaire gauche survenu 8 ans après radio-chimiothérapie.

Collection du Pr H. Boussen(Boussen 2005)

## **1.2 La chimiothérapie**

Elle a été utilisée initialement dans les années 1980 pour rattraper les échecs surtout métastatiques chez les patients traités par radiothérapie seule (Faivre 2004, Ma 2005).

Les drogues actives sont le cisplatine, le 5-fluorouracile, la bléomycine, le méthotrexate, et l'adriamycine et plus récemment l'ifosfamide, les taxanes et la gemcitabine .elles ont montrées une activité anti-tumorale dans cette indication. Des taux de réponses supérieurs ont été obtenus avec des schémas combinés comme :

Cisplatine-5-fluoro-uracile, cisplatine-épirubicine, épirubicine-bléomicine (Bachouchi 1990, Tsao 1990).

Les mauvais résultats en termes de taux de survie à cinq ans dans les cancers de stade III et IV (environ 30%) de la radiothérapie exclusive et la chimiosensibilité de ces tumeurs ont conduit à associer les deux procédés. Trois stratégies thérapeutiques ont été étudiées : Chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et concomitantes.

### **1.2.1 La chimiothérapie néoadjuvante**

Elle est utilisée dans le but de diminuer le taux de dissémination métastatique et d'améliorer le taux de contrôle local par le biais d'une diminution du volume tumoral initial avant la radiothérapie (Maoleekoonpaioj 1997).

### **1.2.2 La chimiothérapie adjuvante**

L'objectif essentiel de la chimiothérapie adjuvante était de diminuer la probabilité de dissémination métastatique à distance. Elle est délivrée après le traitement local (Chi 2002, Jhonson 2010).

### **1.2.3 La chimiothérapie concomitante**

Le but de l'administration simultanée de la chimiothérapie avec la radiothérapie est à la fois d'augmenter le taux de contrôle local et de réduire la probabilité de dissémination métastatique. La supériorité de cette approche par rapport à la radiothérapie seule a été démontrée dans l'étude de Calais et al (1996).

#### **Remarque**

**L'association de chimio- et radiothérapie concomitante est actuellement le standard thérapeutique pour formes avec atteinte ganglionnaire cervicale N2-N3 ou à gros volume tumoral (T3 et T4).**

### **1.3 La curiethérapie**

Elle peut être associée à l'irradiation externe lors du traitement initial avec l'avantage d'une meilleure protection des tissus normaux en raison de son action dans ou au voisinage de la tumeur nasopharyngée (Lavendag 1998).

La technique peut faire appel à une sonde endotrachéale pédiatrique portant les sources radioactives ou un dispositif utilisant l'iridium 192 appliqué sous anesthésie locale. Les doses administrées varient de 6 à 24 Gy en deux à cinq fractions après l'irradiation externe. Le taux de contrôle local de l'association radio-curiethérapie est supérieur à 90 % avec une bonne tolérance (Ng 2005).

La curiethérapie est une technique de rattrapage pour une petite récurrence locale chez un malade ayant préalablement reçu une irradiation externe à dose complète (Prasad 2002).

### **1.4 Rechutes locales et/ou régionales**

Les progrès thérapeutiques en termes de radio- et chimiothérapie ont réduit le taux des rechutes. Celles qui sont locales, isolées et rares, peuvent être rattrapées par une réirradiation externe ou une curiethérapie (Lee 1992).

La chimiothérapie permet d'obtenir des réponses le plus souvent mineures avec un impact positif sur la qualité de vie chez les répondeurs (Chan 2005).

La chirurgie a une place possible mais réduite dans le traitement de rattrapage. Certaines équipes asiatiques ont une expérience importante en termes de nasopharyngectomie, imposant cependant une voie double otorhinolaryngologique et neurochirurgicale (Wei 2003).

Elle peut être également indiquée pour un curage conservateur ou radical en cas de reliquat ganglionnaire cervical après traitement ou de rechute ganglionnaire isolée confirmée par un bilan d'extension à distance (radiographie du thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse) négatif.

## **2. La surveillance**

Elle doit être constante et régulière, du fait du risque plus métastatique que de rechute locorégionale. Elle est basée, lors des 2 années après le traitement et tous les 3 mois, sur un examen otorhinolaryngologique et du cavum, une radiographie du thorax et une échographie abdominale.

L'imagerie nasopharyngée reste basée sur l'examen TDM, bien que l'IRM lui soit supérieure, surtout en cas de doute entre une fibrose post thérapeutique ou une rechute locale. (Manavis 2005, Chung 2004).

# **Partie pratique**

## **1. Méthodologie**

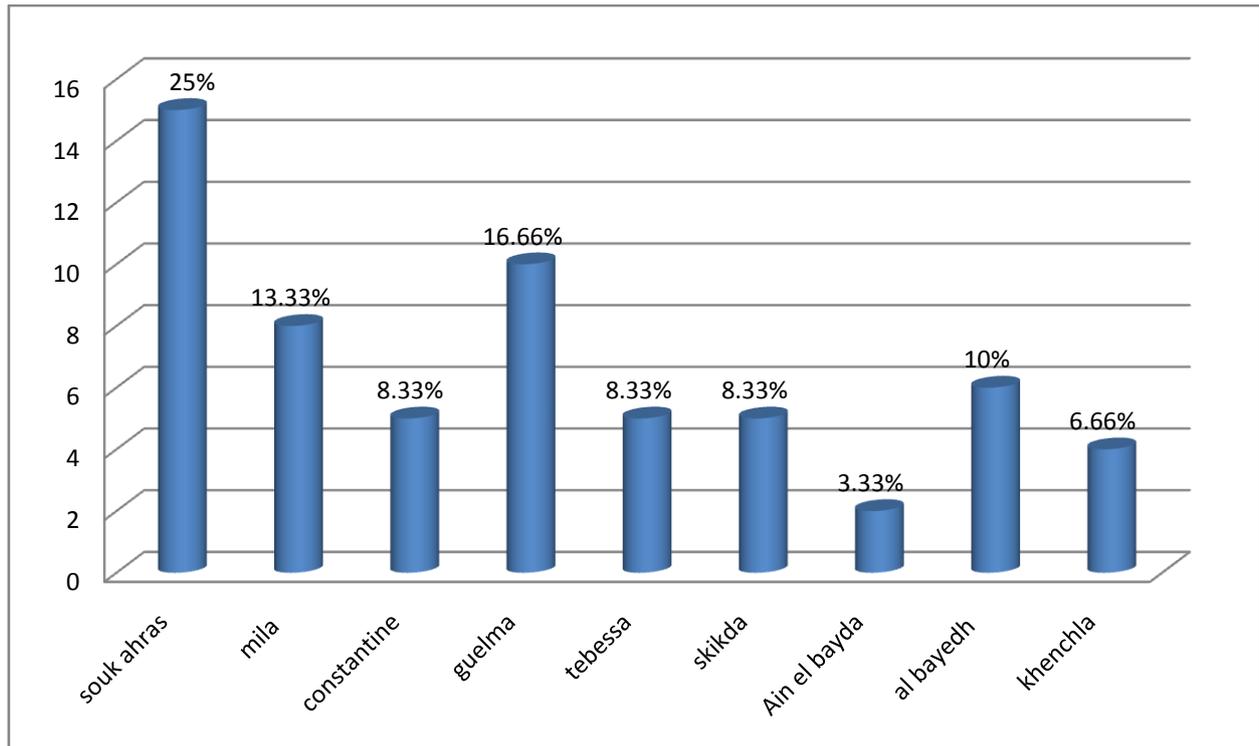
Il s'agit d'une étude descriptive, analytique, portant sur 60 dossiers de malades recrutés au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC) à partir de l'année 2011 jusqu'au 2014.

J'ai étudiée les critères épidémio-cliniques suivants :

- Répartition selon l'origine ;
- L'âge ;
- Le sexe ;
- Les facteurs de risque ;
- Les signes cliniques révélateurs ;
- Le type de la biopsie ;
- L'étude anatomopathologique ;
- Les parois touchées ;
- l'extension tumorale locorégionale au scanner ;
- La classification TNM (2010) ;
- Les effets secondaires.

## Résultats et discussion

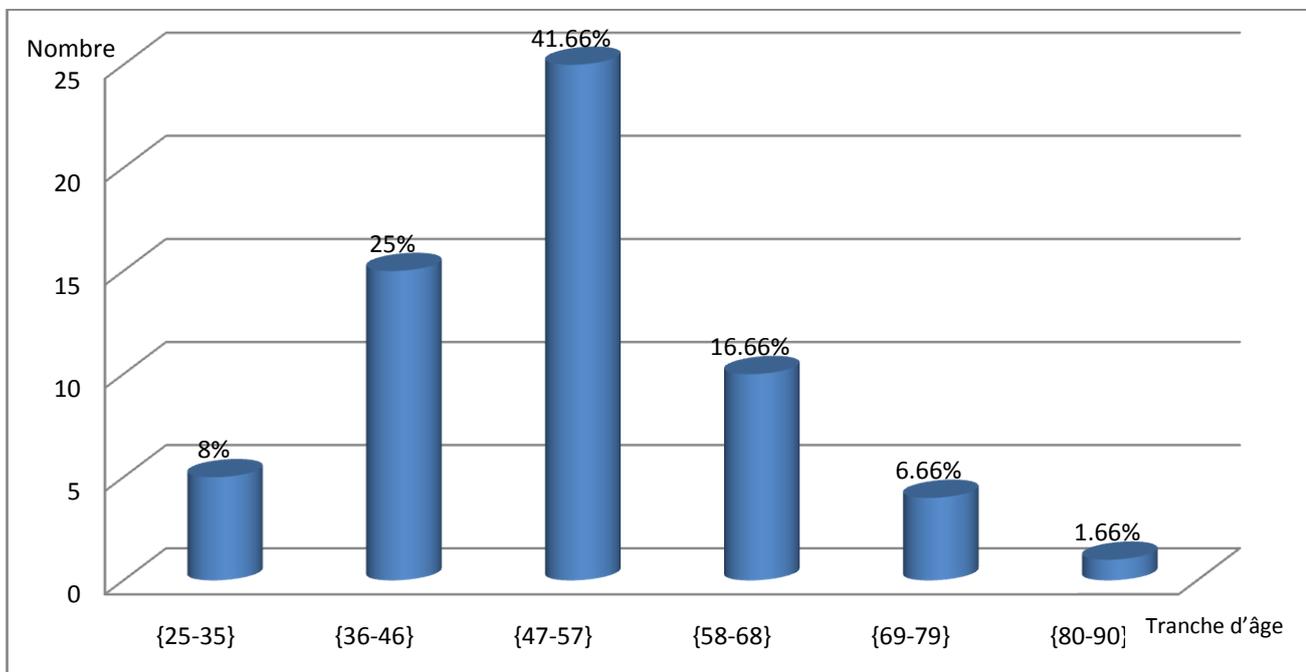
### 1. Répartition des patients selon la région



**Figure 20 : Histogramme représentant la répartition des patients selon la région.**

Dans la figure 20, on constate que les wilayas les plus touchées sont Souk Ahras, Guelma et Mila avec 25%, 16.66% et 13.33% respectivement.

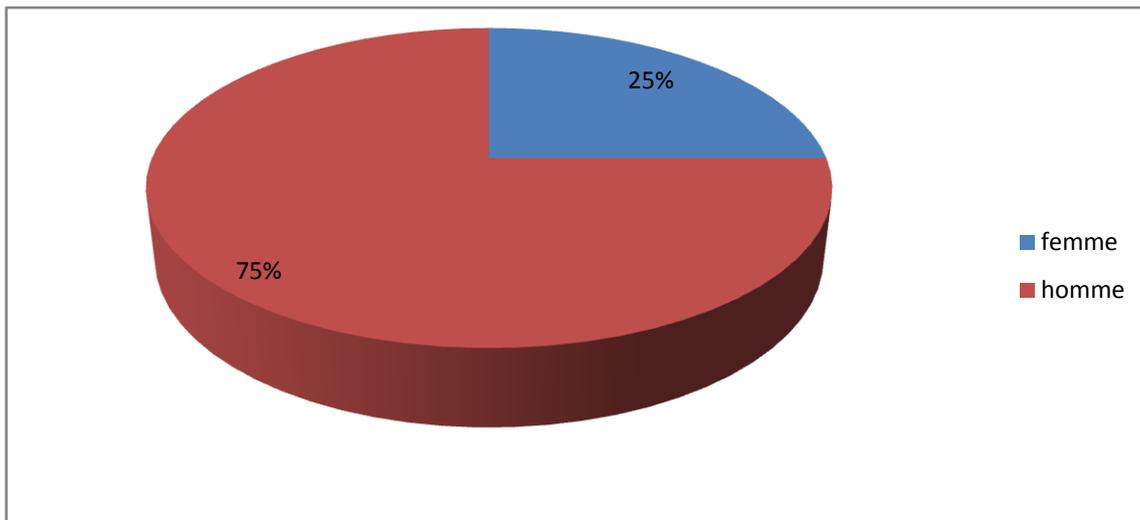
### 2. Répartition selon la tranche d'âge



**Figure 21: La répartition des patients selon la tranche d'âge.**

Selon la figure 21, on constate que la tranche d'âge 47 à 57ans vient en tête avec 41.66%, dont la moyenne est de 49 ans. Ce résultat est en accord avec l'étude d' Arfaoui et al (2007), Djekkoun et al (2001), ainsi que Muir et al (1987).

### 3. Répartition des patients selon le sexe

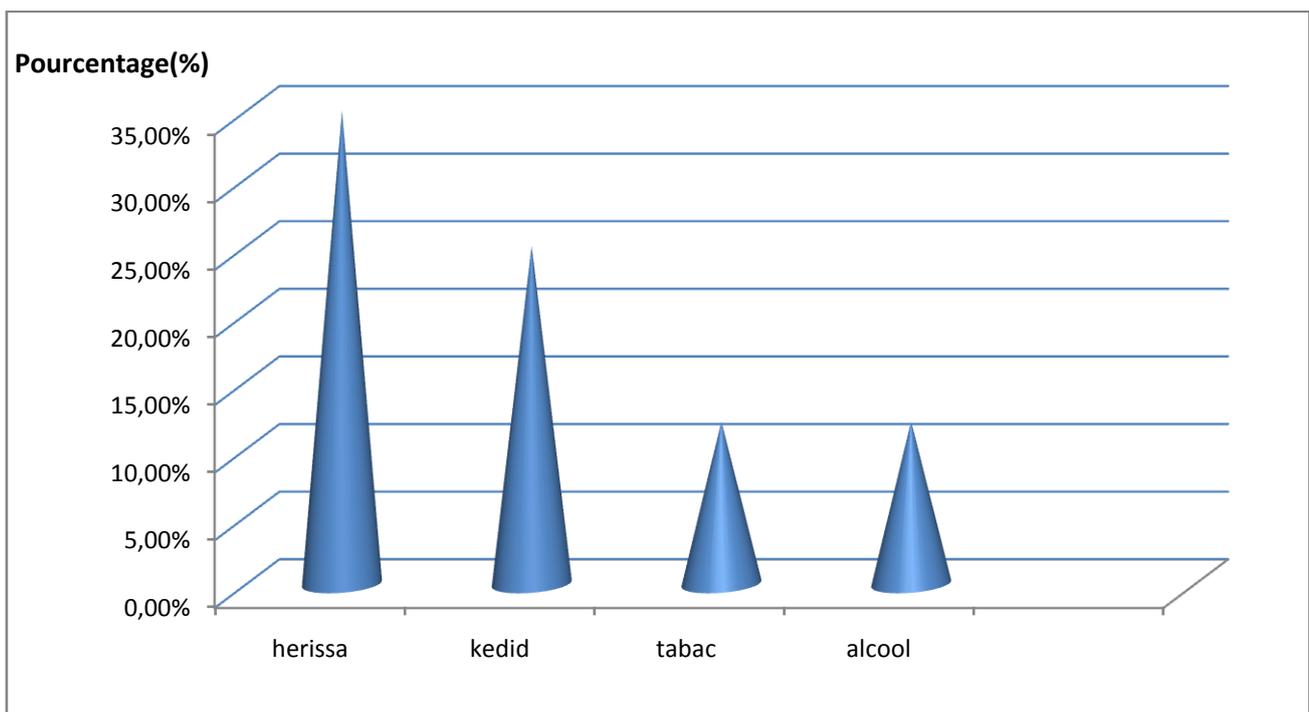


**Figure 22 :**  
**Secteur**  
**représentant**  
**la répartition**  
**des patients**  
**selon le sexe.**

On constate que 45 cas soit

(75%) de la population touchée par ce type de cancer sont des hommes avec un sexe ratio de 1,8. Les études de Sahli et al (2009) et Houria et al (2011) retrouvent aussi que les fréquences sont élevées chez les hommes avec un sexe ratio de 1,9.

### 4. Répartition des patients selon les facteurs de risque



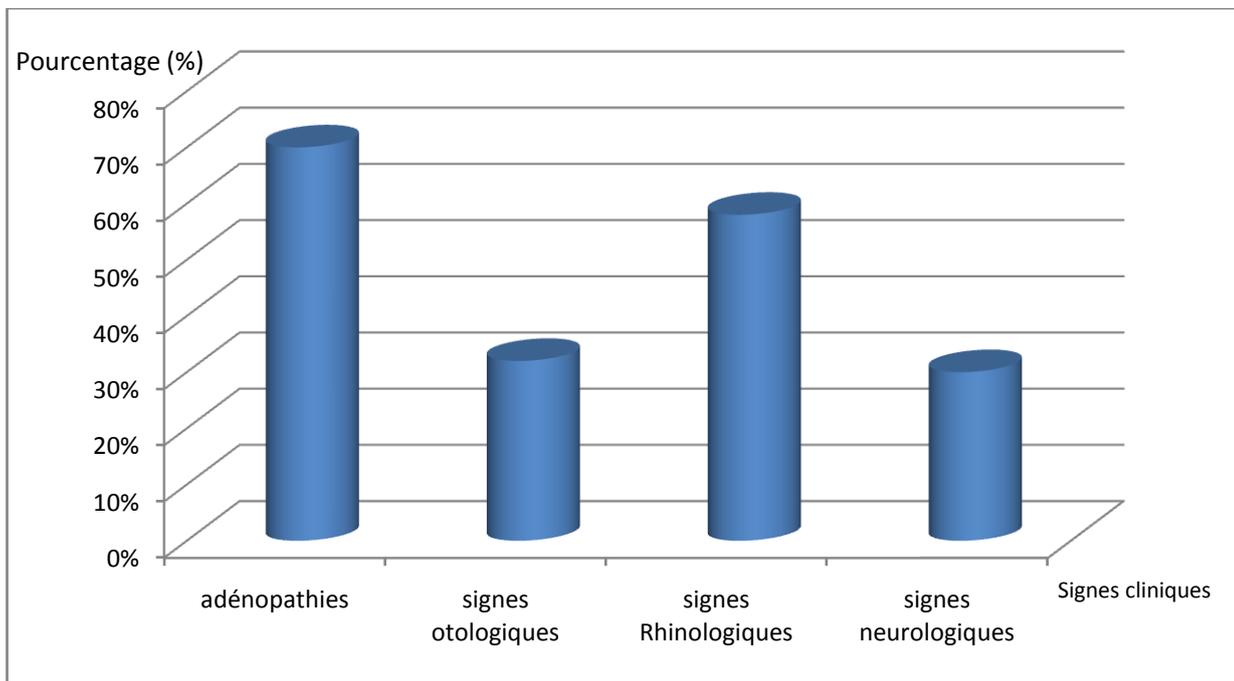
**Figure 23 : La répartition des patients selon les facteurs de risque.**

Selon la figure 23, on remarque que le régime alimentaire riche en Kedid, Herissa, et épices est incriminé dans 19 à 35% des cas, alors que le tabac et l'alcool sont présents chez 10% de cas. Ces résultats ont été confirmés par Jeannel et al (1999).

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathologie des carcinomes du nasopharynx a été principalement étudiée sur la base d'enquête cas-témoins. Ces enquêtes tendent à montrer le rôle déterminant de certaines habitudes culinaires traditionnelles.

On constate que dans l'ensemble des cas étudiés, le régime alimentaire de 15 à 35% est riche en Hérissa et Kedid ainsi que les épices, car ces aliments sont riches en nitrosamine. Ces résultats ont été confirmés par Jeannel et al (1999).

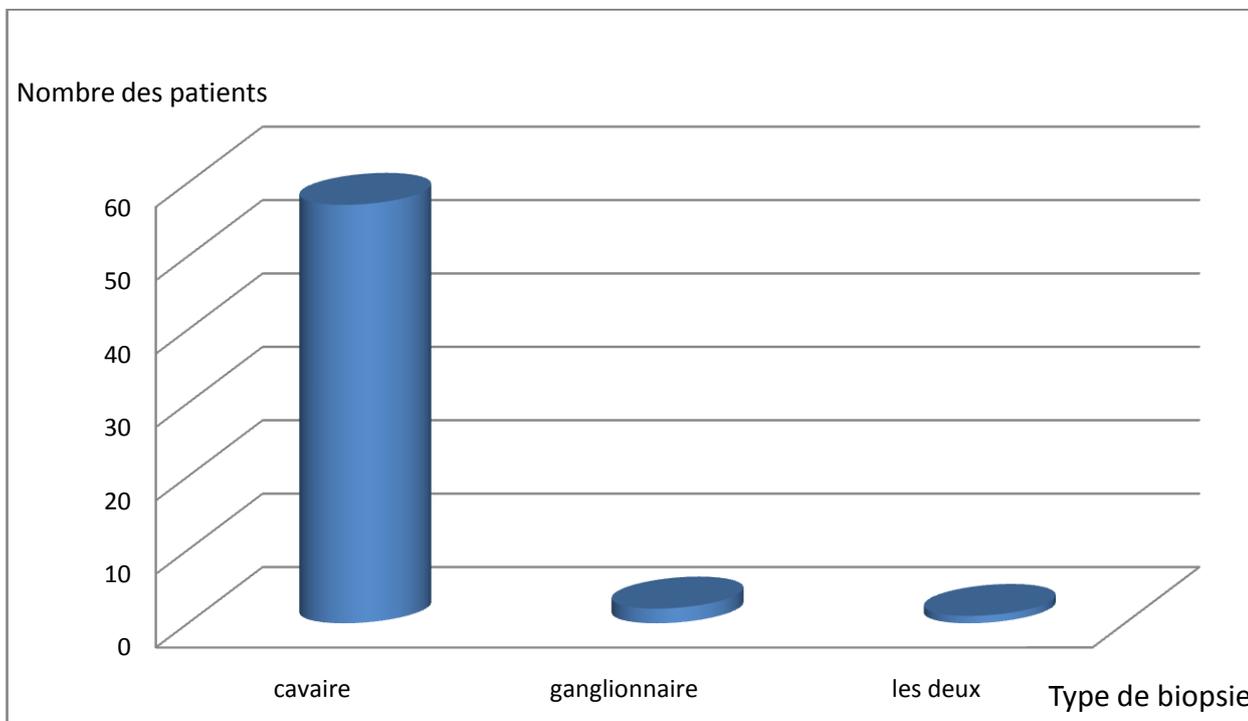
### 5. Les signes cliniques révélateurs



**Figure 24 : Histogramme représentant les pourcentages des signes cliniques révélateurs.**

Nos résultats indiquent l'apparition des adénopathies chez 42 patients (soit 70%), les signes rhinologiques chez 34 patients (soit 58%), alors que les signes otologiques et neurologiques étaient présents chez 19 patients (soit 32%) et 18 patients (soit 30%) respectivement. Ces résultats confirment plusieurs études telles que celles de Boussen et al (2005), Fandi et al (1994) et Levendag et al (1998) qui rapportent qu'au moment du diagnostic, 70% à 80% des patients présentent des adénopathies.

### 6. Type de biopsie

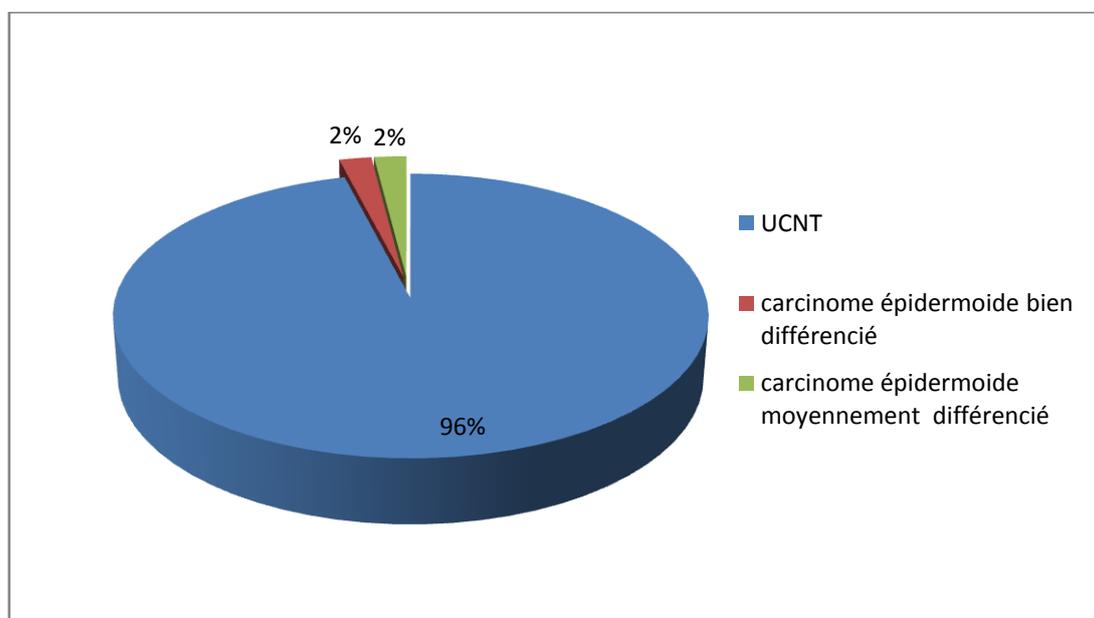


**Figure 25 : Histogramme représentant les types de biopsie.**

La biopsie cavaire est pratiquée chez 57 patients, soit 95%, et la biopsie ganglionnaire est pratiquée chez 2 patients, soit 3.33%.

L'endoscopie est l'exploration de première intention car elle permet le diagnostic positif par la réalisation de biopsies.

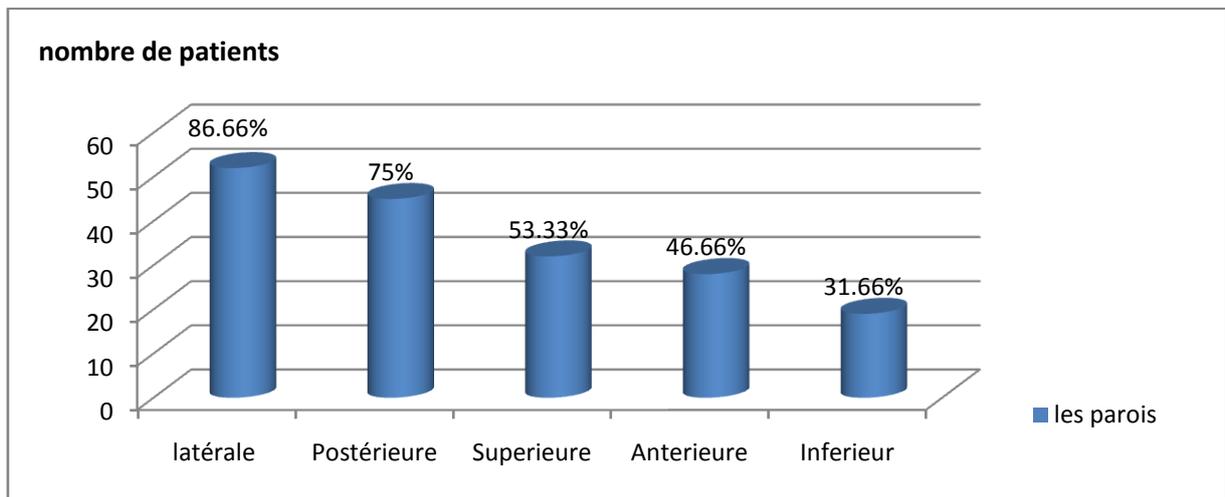
### 7. Etude anatomo-pathologique



**Figure 36 : secteur représentant le type histologique.**

Le type UCNT été présent chez la majorité des cas avec 96%. Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés et moyennement différenciés représentent 2% des cas pour chaque type. Cela est en accord avec plusieurs études comme celle d'El Kholti et al (2010), de Boukerche et al (2011) et Sahli et al (2009). D'autres types histologiques sont des tumeurs mésoenchymateuses et des lymphomes non hodgkiniens, mais ils sont exceptionnels avec seulement 2%.

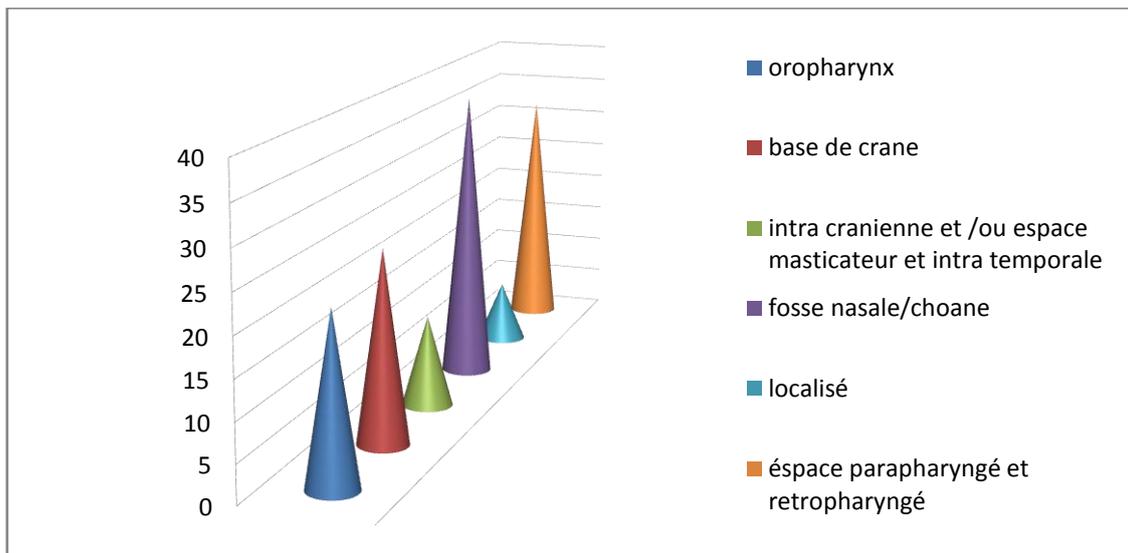
## 8. Les parois touchées



**Figure 27 : Histogramme représentant les parois touchées.**

La paroi latérale est la plus touchée chez 52 patients (86.66%), puis la paroi postérieure avec 75%, et il n'y a que 31.66% des patients qui ont la paroi inférieure touchée.

## 9. Extension tumorale locorégionale au scanner



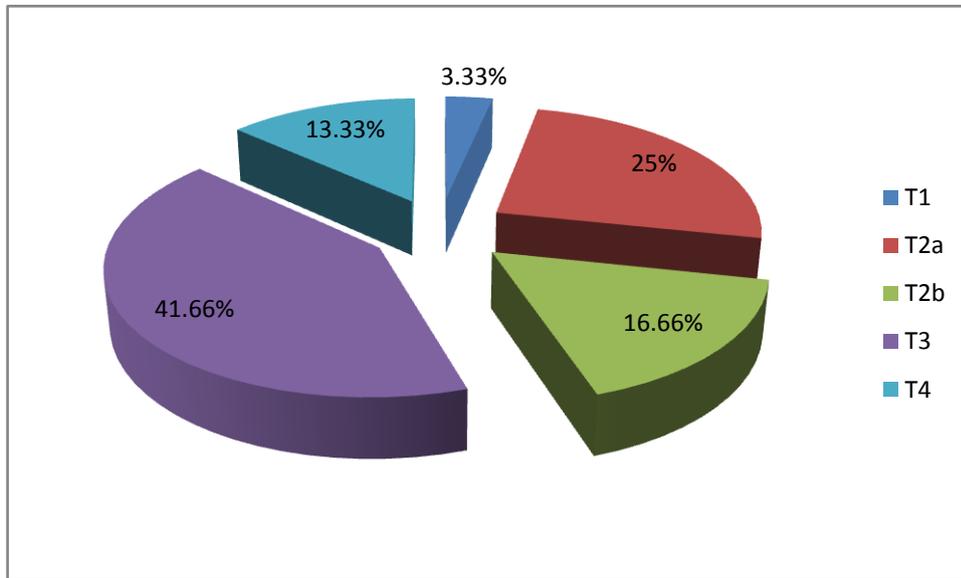
**Figure 28 : L'extension tumorale locorégionale au scanner.**

L'extension aux choanes et aux fosses nasales est la plus fréquente avec 75%, suivie par l'extension aux espaces para pharyngée et rétro-pharyngée avec 75%.

Selon Noel et al (2002), le cancer du cavum se développe le plus souvent à partir de la fossette de Rosenmüller. La tumeur s'étend par la muqueuse ou sous muqueuse vers les cavités nasales ou les parois latérales et postérieures, cela explique l'atteinte des parois latérale (86.66%) et postérieure (75%) respectivement et l'extension aux choanes et aux fosses nasales est la plus fréquente avec 46.66%.

## 10. Classification TNM selon AJCC

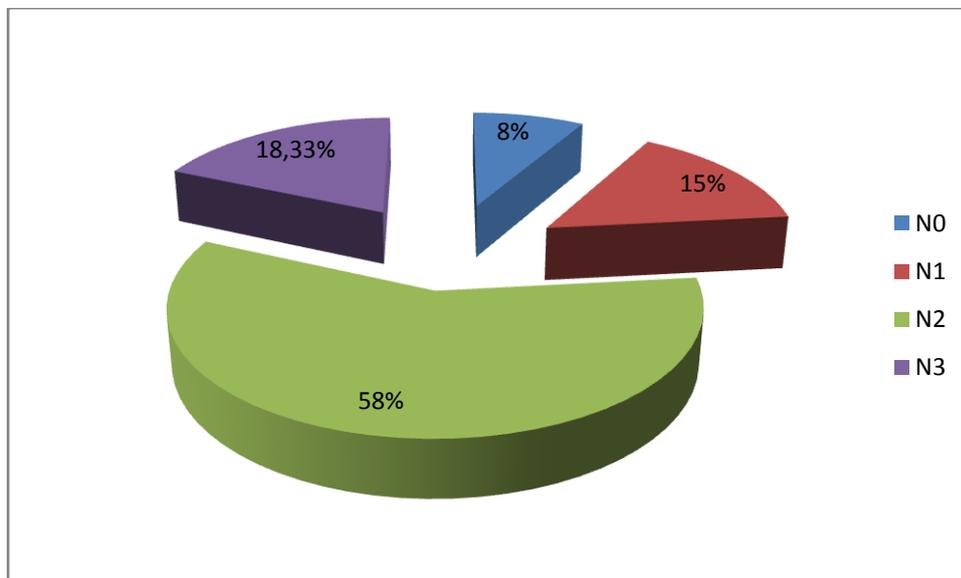
la



**Figure 29 : secteur représentant la taille de tumeur.**

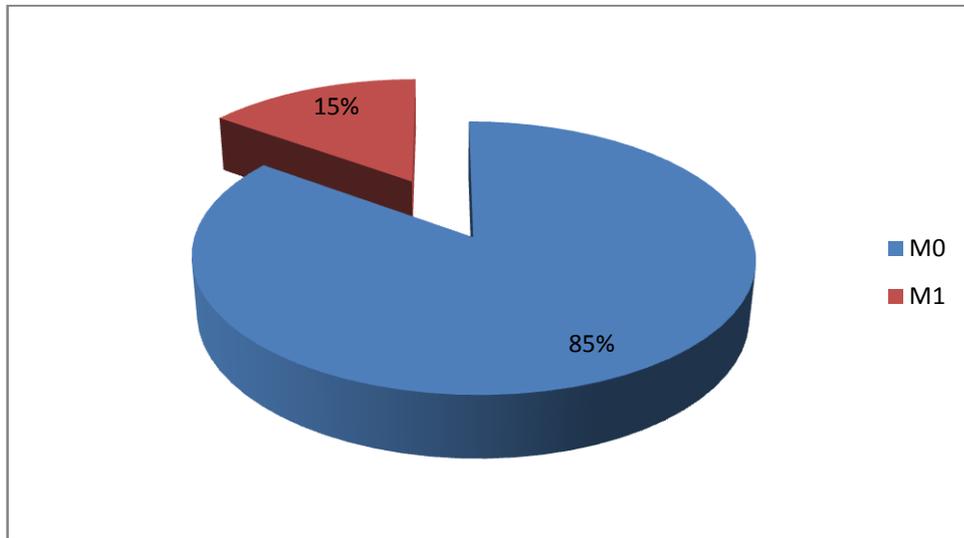
On constate que les stades T3 représentent 41.66% suivies par les

stades T2a et T2b avec 25% et 16.66%, et le stade T4 avec 13.33%.



**Figure 30 : secteur représentant la distribution des adénopathies.**

On constate que 8% des cas ne présente pas d'adénopathies, 58 % des cas évolués N2 N1 avec 15% et N3 avec 18.33%.



**Figure 31 : secteur représentant les métastases.**

Cette figure montre que 85% des cas sont non métastatiques, par contre les 15% qui restent de ces patients étaient métastatiques.

La fréquence des lésions très évoluées voir même métastatique est du effectivement au retard apporté au diagnostic dans les carcinomes du nasopharynx. Cependant l'évolution de la maladie est rapidement systémique dans les 2 premières années surtout pour les N2 et N3. Nos résultats sont comparables à ceux de Zrafi et al (2012).

## Conclusion et perspectives

Le NPC est une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère otorhinolaryngologique par son évolutivité, un haut potentiel métastatique et sa survenue chez des sujets jeunes sans facteurs de risques « classiques » (alcool tabagisme) et une relation étiologique avec l'EBV.

La carcinogenèse semble mieux élucidée avec un rôle précis de la LMP 1 et la mutation de gènes suppresseurs au niveau des chromosomes 3 et 4. Dans les zones d'endémie de fréquence intermédiaire (Maghreb et Bassin méditerranéen) et haute (Asie du Sud-Est), ce cancer reste encore un problème de santé publique.

Deux marqueurs tumoraux sériques se dégagent, représentés par le Cyfra 21 et le taux de l'ADN viral. La classification anatomoclinique s'est affinée, permettant de mieux cerner les facteurs pronostiques selon le T et le N. Le traitement reste basé essentiellement sur la radiothérapie locorégionale et semble actuellement mieux codifié avec une amélioration des résultats à long terme après combinaison radio- et chimiothérapie.

Le protocole thérapeutique combiné doit cependant, à l'avenir, tenir compte du risque de séquelles, surtout chez les patients jeunes ou très jeunes (enfants). Les thérapeutiques ciblées de type anti-epidermal growth factor ou anti-angiogenèse pourraient avoir un rôle dans le futur.

## Références bibliographiques

**Al-Sarraf M, Le Blanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al.** Chemotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer phase III randomized intergroup study 0099. *J Clin Oncol.* 16:1310-1317; **1998.**

**Arfaoui A, et al.** Cancer du cavum au maroc, étude épidémiologique sur l'échantillon : centre d'oncologie Al Azhar Rabat ; *antropo.* 14 :75-82 ; **2007.**

**Ayad M, et al.** Cancer du nasopharynx chez l'enfant et l'adolescent :aspects particuliers abstracts/cancer/radiothérapie .15573-15640 ; **2011 .**

**Ayan I, Altum M.** nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients .*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 35:485-492; **1996.**

**Babcock GJ, Decker LL, et al.** EBV persistence in Memory B cells in vivo.*Immunity* 9(3):395-404; **1998.**

**Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, et al.** High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bléomycine ,épirubicine,and cysplatine before radiotherapy .*JNatl cancer Inst* .82 :616-620 ; **1990.**

**Bendjemana K, et al.** Etude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est Algérien, *Journal Africain du Cancer.*3. 1 : 59-62 ; **2011.**

**Bonfils P, Chevalier J, et al.** Anatomie ORL,Paris (France) ; Flammarion. 2 : 482-483; **2005.**

**Bouhris J, Schwaab G.** Cancer du nasopharynx (cavum) .*Encycl Méd Chir (Elsevier,Paris), Oto-Rhino-Laryngologie* ; 20-590-A-10. 14: 4; **1999.**

**Boukerch A, et al.** Cancer du nasopharynx dans l'ouest Algérien ; résultats à long terme et facteurs prononstique dans une cohorte de 200 cas ; *Absrats/cancer/radiothérapie.* 15: 573-640 ; **2011.**

**Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, Gammoudi A, Chouchanel, Bennaf.** carcinome du nasopharynx .Données actuelles .*Pathol Biol.* 53 :45-51; **2005.**

**Boussen H, Kochbati L, Oueslati Z, Gritli S, Daoud J, Gammoudi A, et al.** cancers métachrones de la tête et du cou après traitement pour le carcinome indifférencié du nasopharynx .*Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 121 :282-285 ; **2004.**

**Byers RM, et al.** Classification de Robbins adaptée selon Robbins KT, Atkinson JLD. **2000.**

**Calais G, Floch O.** Radiothérapie et chimiothérapie concomitante come traitement des cancers des voies aérodigestives, Bull Cancer/Radiothérapie. 83:321-329; **1996.**

**Can AT, Hsu MM, Goh BC, Hui EP , Liu TW , et al.** Multicenter phase II study of cetuximab with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma .J Clin Oncol. 20:3568-3576; **2005.**

**Chan AT, Teo PM, Huang DP.** Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma .Semin Oncol. 31:784-801; **2004.**

**Chan KH, Gu YL, Ng PS, Set WH, Sharm JS.** EBV specific antibody-based and DNA-based assays in serology diagnosis of NPC .Int J Cancer. 105: 706-709; **2003.**

**Chan SY, To KF, Chan AS, et al.** High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res. 61 :3877-3881 ; **2001**

**Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, Tseng IY, Chang HH, Chen HM, Chen HM,et al.** Aclinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteo radio necrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients Int Radiat Oncol Biol Phys. 64 : 90-97 ; **2006.**

**Chi KH, Chang Y, Guo W, et al.** a phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients .Int J Radiat Oncol Biol phys.52 :1238-1244 ; **2002.**

**Chua DTT, Sham JST, Leung LHT, Au GKH.** Re-irradiation of nasopharyngeal carcinoma with intensity modulated radiotherapy .Radiotherapy and Oncology: journal of European Society therapeutique radiologyand oncology. 77:290-294; **2005.**

**Chung NN, Ting LL, Hsu WS, Lui LT, Wang PM.** Impact of magnetic resonance imaging versus CT on nasopharyngeal carcinoma : primary tumor target delineation for radiothérapie.Head Neck. 26 :241-246 ; **2004.**

**Claudio PP, Howard CM, Fu Y, Cinti C, Califano L, Micheli P et al.** Mutations in the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in primary nasopharyngeal carcinoma Cancer Res. 60 :8-12 ; **2000.**

**Crépy C.** Anatomie cervico-faciale. 1 (3): 258-263 ; **2005.**

**Daly-Shveitzer N, et al.** Cancérologie clinique, Paris (France) Masson. 2: 370; **2003.**

**Dardari R, Khayatti M, Juhadi H, Benide A, Ettayeb H, Kahlail A et al.** Study of human leukocyte antigen class I phenotype in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Int Cancer. 92:294-297; **2001.**

**De The G.** Role of Epstein Barr virus in human disease ; infectious mononucleosis burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma in viral oncology. 796-797 ; **1980.**

- Decaussin G, Sbih-Lammali F, De Turenne-tessiern M.** Expression of BARP1 gene encoded by Epstein Barr virus in nasopharyngeal carcinoma biopsies *Cancer Res.* 60 :5584-5588 ; **2000.**
- Djekkoun R.** Carcinome du nasopharynx aspect thérapeutique .thèse de doctorat d'état en sciences médicales. 41-43; **2001.**
- Duraiswamy J, Sherritt M, Thomson S, et al.** Thérapeutique LMP1 polyepitope vaccine for EBV associated hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma blood. 101: 3150-3156 ; **2003.**
- El Gueddari B, Chaouki N.** Approche épidémiologique descriptive du cancer au maroc a travers l'activité de l'institut national d'oncologie (1986-1987) *Bul Cancer Paris.* 78: 603-609; **1991.**
- Ellouz R, Daoued J, Maalej M.** Cancer du nasopharynx : cancerologie pratique, tunis centre de publication universitaire. 161-169 ; **1991.**
- Fan H, Nicholls J, Chua D, Chan KH, Sham J, Lee S.** Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma : a comparaison of viral load and serologic tests of Epstein Barr Virus. *Int J Cancer.* 112:1036-1041; **2004.**
- Fandi A, Altun M, Azli N, Arn-iand JP, Cvitkovic E.** Nasopharyngeal cancer epidemiology, staging and treatment *Semin Oncol.* **1994.**
- Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, et al.** Diagnostique of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissus obtained by fine needle aspiration .*N Engl J Med.* 326 :17-21 ; **1992.**
- Feng BJ, Huang W, Shugart YY, Lee MK, Zhang F, Xia JC, et al.** Genome –wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet.* 31 :395-399 ; **2002.**
- Feng BJ.** Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma,in Pierre Busson (eds),*Nasopharyngeal carcinoma Keys for translational Medicine and Biology*,Bioscience and springer Science+Business, pp23-60, online ISBN 978-1-4614. 5947-7 ; **2013.**
- Frankh6Netter MD :** Atlas d'anatomie humaine tête et cou, édition médicale internationale . 256; **1994.**
- Gharbi MK, Gritli S, Benna F, Ben Abdallah M, El May A, et al.** Retrospective study of 2010 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the institue of salah azaiz from 1969 to 1988.*Proceedings ASCO.* 15 :197-199 ; **1996.**
- Gires O, Zimmer-Strobi, Gonnella R, et al.** Latent membrane proteine 1 of EBV mimics a constitutively active molecul *Embo J.* 16:6131-6140; **1997.**
- Goldsmith DB, West TM, Morton R.** HLA association with nasopharyngeal carcinoma in Southern chinese : ameta-analysis clin otolaryngeal Allied. 27:61-67; **2002.**

- Grégoire V, Daisne JF, Bauvois C, et al.** Selection and delination of lymph node target volumes in head and neck neoplasme .cancer radiother. 5 :614-628 ; **2001.**
- Grégoire V, Levendag P,Ang KK, et al.** CT based delination of lymph node levels and related CTVs in the node négative neck : DAHANCA ,GORTEC ,RTOG,consensus guidelines.Radiother oncol .69 :227-236 ; **2003.**
- Herni R, André D :** Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle .Tome 1,Tete et cou. **2004.**
- Ho JH.** An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma .Int J Radiat Oncol Biol Phy. 4 :183-188 ; **1978.**
- Hui S, Yoke Y, et al.** Epstein Barr Virus latent proteine 1 (LMP1) 30-pb deletion and Xho 1 loss in associated with type III nasopharyngeal carcinoma in Malaysia. World journal of surgical oncology. 6(18):1-10; **2008.**
- Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, Losasso , et al.** treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer .IJROBP. 49:623-632; **2001.**
- Ingersoll I, Woo SY, Donaldson S, et al.** Nasopharyngeal carcinoma in the young : a combined MD anderson and stanford experience.Int J radiat Oncol Biol Phys. 19 : 881-887 ; **1990.**
- Jean C, Jorg H, Michel D, Christine GC, Olivier P, Valérie R.** Impact internat. Le mensuel de références. ORL. 16 :156-258 ; **2003.**
- Jmal A, Boussen H, Gara S, Ghanem A, Abaza H, et al.** Le cancer du nasopharynx de l'enfant en tunisie : étude épidémiologique et clinique et biologique à propos de 48 cas .Bull Cancer. 92 :977-981 ; **2005.**
- Kanegane H, Miyawaki T, Yachi A, et al.** Developement of EBV positive T cell lymphoma following infection of peripheral blood –cells with EBV .leuk lymphoma. 34 :603-607 ; **1999.**
- Khabir A, Ghorbel A, Daoued J, Drira MM, Laplanche A, et al.** Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of north african nasopharyngeal carcinomas.cancer detec prev. 27:250-255; **2003.**
- Khabir A, Sellami A, Sakka M, et al.** Contrasted frequencies of p53 accumulation in the two age groups of north african nasopharyngeal carcinomas.clin cancer res. 6 :3932-3936 ; **2000.**
- Khabir A, Uthaisang W, Hu L ; et al.** Epstein Barr virus encoded latent membrane proteine 1 promotes stress induced apoptosis upstream of caspace 2 dependent mitochondrial perturbation .int j cancer. 113 :397-405 ; **2005.**

**Khanfir A, et al.** Les cancers métastatiques du nasopharynx ; étude clinique et résultats de 965 cas ; cancer/Radiothérapie. 10 :545-549 ; **2006.**

**Khanna R, Burrows SR, Moss Dj, et al.** Peptide transporter (TAP 1 and TAP 2) independent endogenous processing of EBV latent membrane protein 2A : implication for cytotoxic T-lymphocyte control of EBV associated malignancies .J.virol.70(8) :5357-5362 ; **1996.**

**Lahlaidi A.** Anatomie topographique ;tête et cou, organes de sens, livre ibn sina. 231 (245)409-410 ; **1986.**

**Lapeyre M, Henrot P, Alfonsi M, Bardet F, Bensadoun BJ, Dolivet G, et al.** Volumes cibles en Radiothérapie .Tumeurs de la tête et du cou : cavité buccale et oropharynx. Cancer radiother. **2005.**

**Lavendag Pc, Shmitz PI, Jansen PP, et al.** Fractionated high dose rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx .J Clin Oncol. 16:221-320; **1998.**

**Law SCK, Lam WK, Ng MF, Au SK, Mak WT, Lau WH, et al.** Reirradiation of 131 nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy an effective means of local salvage IJROBP. 54:1095-1113; **2002.**

**Lee AW, Poon YF, Foo W, Law SC, Cheung FK, Chan DK, et al.** Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985 : Overall survival and patterns of failure .Int J Radiat Oncol Biol Phys. 23 :261-270 ; **1992.**

**Lee AW, Sze WM, Au JS, Leung SF, et al.** Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area : the hong kong experience int j radiat oncol biol phys. 61 :1107-1116 ; **2005.**

**Lee JT, Ko CY.** Survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the unitedstated .otolaryngol head and neck surg. 132 :3003-3008 ; **2005.**

**Lee SB, Thomas WA, Black NW, Rickinson AB, et al.** Transporter (TAP) independent processing of a multiple membrane spanning protéine, the Epstein Barr virus latent membrane protein 2Eur J immunol. 28(8) :1875-1883 ; **1996.**

**Legent F, Perlemuler L, Vandenbrouck C.** Cahiers d'anatomie ORL ; paris France, Masson, P. 4: 458 ; **1986.**

**Leung TW, Tung SY, Sze WK, Sze WM, Wong VY, et al.** Salvage brachytherapy for patients with locallypersistent nasopharyngeal carcinoma .IJROBP. 47 :405-412 ; **2000.**

**Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY.** Phase III study of concurrent chemotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma positive effect on overall and progression free-survival J clin Oncol. 21:631-637; **2003.**

**Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, Lin JP.** Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma .JP J Clin oncol. 33:501-508; **2003**.

**Longnecker R.** Epstein Barr virus latency : LMP regulator or means for EBV persistence Adv cancer Res .79 :175-200 ; **2000**.

**Lu TX, Mai WY, Teh BS, Han F, Huang Y, et al.** Initial experience using intensity modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma IJROBP. 58:682-687; **2004**.

**Ma BB, Chan AT.** Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma cancer. 103:22-31; **2005**.

**Maj, Mai HQ, Hong MH, Mao ZD, Cun NJ, et al.** Results of a perspective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma J Clin Oncol 19: 1350-1357; **2001**.

**Manavis J, Sivridis I, Koukourakis MI.** Nasopharyngeal carcinoma : the impact of CT scan and of MRI on staging . radiotherapy treatment planning and outcome of the disease . Clin Imaging. 29:128-133; **2005**.

**Maoleekoonpaiboj S, Phromratanapongse P, Puttanuparp S.** Phase II study : concurrent chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Med Assoc Thailand. 80:778-784; **1997**.

**Marandas P, Marandas N.** Cancer du nasopharynx .Rev Prat. 50 :1556-1561 ; **2000**.

**Marcy AY, Zhu B, et al.** ELSEVIER SAS.Droits : 10 :1016/j canrad 2005.03.004 Crépy C.Anatomie cervico –faciale.1(3): 258-263 ; **2005**.

**Martorelli D, Muraro A, et al.** Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for epstein-barr virus driven disorders.Clinical and Developmental Immunology.1-19 ; **2011**.

**Meckes D, Shair K, Marquitz A, et al.** Human virus utiliz exosomes for intercellular communication .PNAS.107 (74) :20371-20375 ; **2010**.

**Ng SH, Chan SC, Ko SF, et al.** Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma : patens of disease on MRI and FDG PET, Eur J Necl Med Mol Imaging.31 :1073-1080 ; **2004**.

**Ng T, Richards GM, Emery RS, Ho G, Yung R, Cheng A et al.** Customized conformal high dose brachytherapy boost for limited volume nasopharyngeal cancer.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 61 :754-761 ; **2005**.

**Nicholl JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G.** The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with epstein barr virus shows geographical variante reminiscent of burkitt's lymphoma J Pathol. 183: 164-168; **1997**.

**Noel G, Dessard-Diana B, Vignot S, Mazon JJ.** Treatment of nasopharyngeal cancer literature review. *Cancer Radioth.* 6:59-84; **2002.**

**Parkin DM, Wheelan S, Ferlay J, Raymond L, Young J.** Cancer incidence in five continents. Lyon. IARC. 143 :814-815 ; **1997.**

**Poirier S, Bouvier G, Malaveille C, Ohshima H, Shao YM, Hubert A, et al.** Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after nitrosation. *Int J Cancer.* 44: 1088-1094; **1989.**

**Prasad U, Wahid MI, Jalaludin MA, Abdullah BJ, Paramsothy M, Abdulkarim S.** Long term survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with adjuvant chemotherapy subsequent to conventional radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 53 : 648-655 ; **2002.**

**Raab-Traub N.** Epstein Barr Virus in the pathogenesis of NP. *Semin Cancer Biol.* 12: 431-441; **2002.**

**Rakotorisoa, AHN.** Aspects épidémiologique du cancer du cavum observés au centre hospitalier universitaire d'Antananarivo. **2010.**

**Rivera S, Keryer C, Bousson P, et al :** Les carcinomes du nasopharynx de la biologie à la clinique ; nasopharyngeal carcinomas : from biologie to clinic ; cancer/radiotherapie. 9 (55-68) ; **2005.**

**Rowe M.** Immune responses to Epstein Barr virus molecular interactions in the virus evasion of CD8+ T cells immunity. *Microbes infect.* 12(3) :173-181 ; **2010.**

**Salhi B, Meziani A, et al.** Le cancer indifférencié du cavum chez l'enfant et l'adolescent de l'est algérien à propos de 284 cas traités au centre hospitalier universitaire IBN BADIS de constantine, résultats à long terme : abstracts/cancer/radiotherapie. 13 :644-697 ; **2009.**

**Santini J, Formento JT, Francoual M, et al.** Characterisation, quantification and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma. *Head and neck.* 13:132-139 ; **1991.**

**Savard M, Belanger C, Rickinson AB, et al.** Infection of primary human monocytes by Epstein Barr virus. 74 :2612-2619 ; **2000.**

**Schwaab G, Micheau C, Eschweg F, et al :** Le carcinome du nasopharynx NPC. Etude anatomopathologique, clinique, traitement, résultats. *Actualités carcinologique de l'IGR.* 70-73 ; **1983.**

**Sham JST, Cheung YK, Chan FL, Choy D :** Nasopharyngeal carcinoma : pattern of skeletal metastases. *Br.J.Radiol* ; 202-205 ; **1990.**

**Shao-Hua Xie, et al.** Tobacco smoking, family history, and the risk of nasopharyngeal carcinoma : A case referent study in Hong kong Chinese. *Cancer causes and control* 26(6): 913-921; **2015.**

**Stewart S, Dawson CW, Takada k, Curnow J, Moody CA, Sixbey JW, et al.** Epstein barr virus encoded LMP2 Aregulates viral and cellular gene express ion by modulation of the NF Kappa B transcription factor pathway .Proc Natl Acad Sci USA. 101:15730-15735; **2004**.

**Tan YN, Tao YG, Song X, et al.** Expression of JAK3 in nasopharyngeal carcinoma cell line associated with STAT activation regulated by EBV encoded protein. Prog biochem.30 :560-565 ; **2011**.

**Tang F, Wang H, Yin L, et al.** Epstein Barr Virus LMP1 Tiggers the expression of apoptosis protein surviving via NFKB and AP-1 signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma .Exp Oncol. 25:28-32; **2010**.

**Teo PM, Leung SF, Yu P, et al.** A comparaison of Ho's.International Union Against cancer and American joint comittee stage classifi cations for nasopharyngeal carcinoma.cancer. 67: 434-439; **1991**.

**Toczyski DP, Steitz JA.** A highly conserved cellular protein associated with Epstein Barr virus small RNAs (EBER) S .EMBO J. 10: 459-466 ; **1991**.

**Tsao SW, Tramoutonic G, Dawson CW, et al.** The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma . Semin cancer Biol. 12: 473-487 ; **2002**.

**Tsuji H, Kamada T, et al.** Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy cancer. 63: 1668-1672; **1989**.

**Van Hasselt CA, Jhon DG.** Diagnostique nasopharyngeal cancer .Laryngoscope. 104: 103-104 ; **1994**.

**Wee J.** Treatment of nasopharyngeal carcinoma cancer ; Asia pacific.1 :93-101 ; **2003**.

**Wei WI, Sham JS.** Nasopharyngeal carcinoma lancet. 365: 2041-2054; **2005**.

**Wei WI.** Cancer of nasopharynx : functional surgical salvage. World J Surg. 27 : 844-848 ; **2003**.

**Wong TS, Wong DL, Sham JS, et al.** Quantitative plasma hyper methylated DNA makers of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma Clin Cancer Res. 10: 2401-2406 ; **2004**.

**Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY.** Treatment out comes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 62 :672-679 ; **2005**.

**Yu MC, Yuan JM.** Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma Semin Cancer Biol. 12:421-429; **2002**.

**Zeng Y.** Sero épidemiological studie and nasopharyngeal carcinoma in china ; adv cancer res. 43 :121-138 ; **1985**.

**Zhang X, Uthaisang W, Hu L, Ernberg IT, Fadeel B.** Epstein Barr virus encoded latent membrane protein 1 promotes stress-induced apoptosis upstream of caspace2 dependent mitochondrial perturbation .Int J Cancer. 113: 397-405; **2005**.

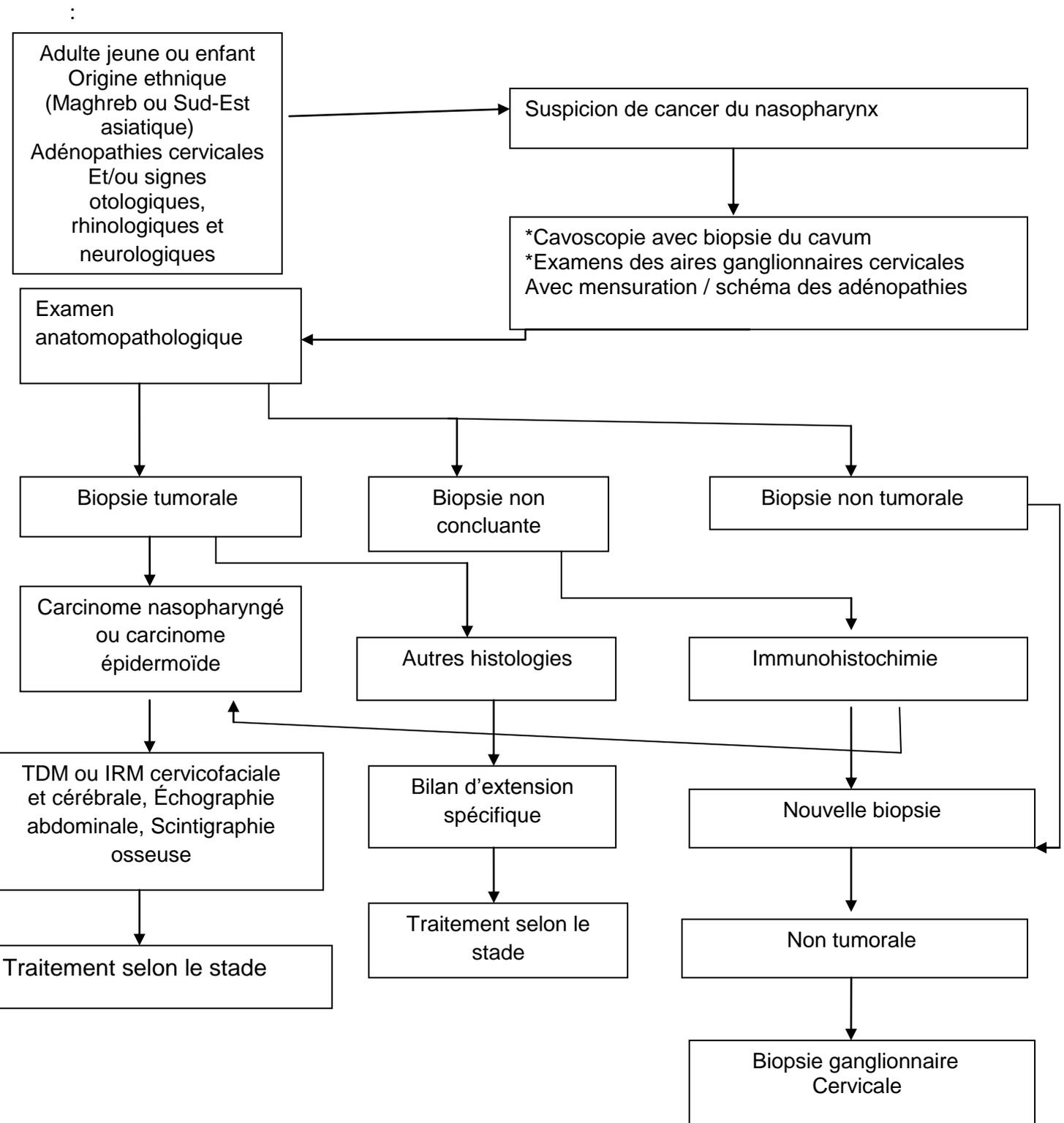
**Zhao Y.** Nasopharyngeal carcinoma: Advanced in genomics and molecular genetics, *Science China Life Sciences*. 54 (10): 966-975 ; **2011**.

**Zong YS, Zhang JX, Chen HI, Chan KH, Nicholls J.** Immunoglobuline A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and direct mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma . *Cancer*. 69: 3-7 ; **1992**.

**Zrafia I, Bouzida N, Tebra S:** Cancer du cavum au centre tunisien: a propos de 525 cas; posters/cancer /Radiotherapie.16:524-581; **2012**.

# Annexes

Arbre décisionnel. Prise en charge devant une suspicion de cancer du nasopharynx chez un adulte jeune ou un enfant. (Boussen Het al ; 2005)



**FICHE D'EXPLOITATION  
UCNT**

<b>1- Identité :</b>	<b>Numéro de l'étude:</b>
----------------------	---------------------------

**Nom:** \_\_\_\_\_ **Prénom:** \_\_\_\_\_ **HO:** \_\_\_\_\_

**Sexe:** F  M  **Date de naissance:** Age: \_\_\_\_\_

**Lieu de résidence :** Rural  Urbain

**Payant**  **Indigent**  **CNOPS**  **Assurance**

**Adresse complète :** \_\_\_\_\_ **Tél. :** \_\_\_\_\_

<b>ATCD:</b>
--------------

**Personnel** oui  non  **NP**

**- Familiaux : + Cancer dans la famille** oui  non  **NP**

**+ Consanguinité :** oui  non  **NP**

<b>SIGNES CLINIQUES:</b>
--------------------------

**- Début des symptômes :** jours ou ..... mois (délai entre le 1er signe et le diagnostic)

**- Signes rhinologiques :** obstruction nasale  épistaxis

**- Signes otologiques :** otalgie  otorrhée  **NP**

**- Syndrome tumoral :** tuméfaction cervicale  autre tumeur : \_\_\_\_\_

**- Signes neurologiques :** trismus  hypoesthésie

**- Céphalées :** oui  non  **NP**

**- Cervicalgies :** oui  non  **NP**

**- Fièvre :** oui  non  **NP**

- Autres symptômes oui  non

Si oui, lesquels.....

- Examen ORL :

3- IMAGERIE

- Scanner du Cavum :

\* Siège de la tumeur :

\* Mensurations: Mensurations non prises

\* Adénopathies cervicales :

\* Autres anomalies :

\* Stade :

- Radio du thorax : Normale  Anormale  Non faite

- Echo abdominale Normale  Anormale  Non faite

- Scintigraphie osseuse Normale  Anormale  Non faite

- Rx standard :

- Stadification TNM finale

4-BILAN BIOLOGIQUE

- NFS

GB :

Hb :

Plaquettes :

Sérologie EBV :

5-HISTOLOGIE

N° de l'examen :

Nom de l'anatomopathologiste :

Siège de la biopsie :

**Conclusion : Immunohistochimie :**    **oui**     **non**     **NP**

**5- TRAITEMENT**

**A- CHIMIOOTHERAPIE :**

**Protocole :**

<b>Date</b>	<b>BEC 1</b>	<b>BEC 2</b>	<b>BEC 3</b>
<b>Date</b> <b>Poids :</b> <b>SC :</b>			
<b>Posologie :</b> <b>- Bléomycine</b> <b>- Epirubicine</b> <b>- Cisplat</b>			
<b>Respect intervalle</b>			
<b>Toxicité</b>			

**Evaluation pré-radiothérapie :**

**Clinique**

**Scanner du Cavum :**

**- Date :**

- Réduction du volume tumoral : RC  RP  Progression  non réponse

Importante  modérée  négligeable  augmentation  NP

## B - RADIOTHERAPIE

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

Volume tumoral irradié : Cavum  aires gg cervicales

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

Dose quotidienne :

Fractionnement :

Etalement :

Toxicité de la radiothérapie :

6 – SUIVI

Date					
Scanner					
Examen ORL					

Date des dernières nouvelles / /

Vivant en rémission complète oui  non

Vivant en rémission partielle oui  non  ou vivant en progression

Rechute : oui  non

Siège : modalité du traitement :

Décédé  Date du décès : cause :

PDV

Séquelles :

## **Abstract**

The NPC is still a particular tumor in the other cancers of the head and neck . This highly scalable tumor and metastatic high potential occurs in young patients without risk factors "classic" (smoking alcohol) and is clearly associated with EBV.

This work is a retrospective study of the epidemiological profile of nasopharyngeal carcinoma at the University Military Hospital IBN BAATOUCHE 5° RM Constantine. The study was based on a sample of 60 cases of nasopharyngeal cancer identified in the oncology center from 2011 until 2014.

The result shows a male with 75 % of men and 25% women

The most common histological type was undifferentiated carcinoma of the nasopharynx UCNT said that constitut type III WHO. It represents 96% of cases.

The way this disease occurred age is between 47-57 years aves an average age of 49 years.

Nasopharyngeal cancer treatment is essentially based on radiotherapy and / or chemotherapy may be associated with different protocols.

The therapeutic position monitoring is essential to look for side effects of treatment and to detect loco regional and metastatic recurrences.

## Résumé

Le cancer du nasopharynx NPC reste encore une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL. Cette tumeur très évolutive et à haut potentiel métastatique survient chez des sujets jeunes sans facteurs risques « classiques » (alcool tabagisme) et est clairement associée au virus EBV.

Le présent travail consiste en une étude rétrospective du profil épidémiologique du cancer du cavum au niveau de l'hôpital militaire universitaire IBN BAATOUICHE 5°RM de Constantine. L'étude a été basé sur un échantillon de 60 cas de cancer du cavum recensés dans le centre d'oncologie à partir de l'année 2011 jusqu'au 2014.

Le résultat obtenu montre une prédominance masculine avec 75% chez les hommes et 25% chez les femmes.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome indifférencié du nasopharynx dit UCNT qui constitue le type III de l'OMS. Il représente 96% des cas.

L'Age moyen de survenu de cette maladie est entre 47-57 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans.

Le traitement du cancer du cavum repose essentiellement sur la radiothérapie et/ou la chimiothérapie peut être associée selon différents protocoles.

La surveillance post thérapeutique est essentielle pour rechercher les effets secondaires des traitements et détecter les récurrences locorégionales et métastatiques.

بقى مجلس الشعب سرطان البلعوم ورم معين في أنواع أخرى من السرطان من الأنف والحنجرة. يحدث هذا الورم تدرجية عالية و قدرة عالية المنتشر في المرضى الصغار دون عوامل الخطر " الكلاسيكي " (التدخين الكحول) ويرتبط بشكل واضح مع EBV العمل هو دراسة استعادية للالوبائية لسرطان البلعوم في جامعة المستشفى العسكري بقسنطينة. واستندت الدراسة على عينة من 60 حالة إصابة بسرطان البلعوم المحددة في مركز الأورام من عام 2011 حتى عام 2014. تظهر نتيجة لذلك الذكور مع 75% من الرجال و 25% بين النساء. كان نوع النسيجي الأكثر شيوعا وقال سرطان غير متميز من UCNT البلعوم الأنفي هذا النوع الثالث لمنظمة الصحة العالمية. وهي تمثل 96% من الحالات. الطريق هذا المرض حدث العمرية من 47-57 عاما متوسط أعمارهم 49 عاما. ويستند علاج سرطان البلعوم أساسا على العلاج الإشعاعي و / أو العلاج الكيميائي قد تترافق مع بروتوكولات مختلفة. رصد المركز العلاجي ضروري للبحث عن الآثار الجانبية للعلاج والكشف عن تكرار المرضي والمنتشر

## Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx

### Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en **Immunologie et Oncologie**

Le cancer du nasopharynx (NPC) reste encore une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère ORL. Cette tumeur très évolutive et à haut potentiel métastatique survient chez des sujets jeunes sans facteurs risques « classiques » (alcool tabagisme) et est clairement associée au virus EBV.

Le présent travail consiste en une étude rétrospective du profil épidémiologique du cancer du cavum au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire-Constantine (HMRUC). L'étude comporte 60 cas de cancer du cavum recensés dans le centre d'oncologie à partir de l'année 2011 jusqu'au 2014.

Le résultat obtenu montre une prédominance masculine avec 75% chez les hommes et 25% chez les femmes.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome indifférencié du nasopharynx dit UCNT qui constitue le type III de l'OMS. Il représente 96% des cas.

L'âge moyen de survenu de cette maladie est entre 47-57 ans avec une moyenne d'âge de 49 ans.

Le traitement du cancer du cavum repose essentiellement sur la radiothérapie et/ou la chimiothérapie peut être associée selon différents protocoles.

La surveillance post thérapeutique est essentielle pour rechercher les effets secondaires des traitements et détecter les récives locorégionales et métastatiques.

**Mots clés :** nasopharynx, cancer du cavum, EBV ;

**Laboratoire de recherche :** Hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Jury d'évaluation :

<b>Président du jury :</b>	<b>Tani Hakim</b>	(Médecin ORL - HMRUC),
<b>Rapporteur :</b>	<b>Mechati C</b>	(MAA - UFM Constantine),
<b>Examineur :</b>	<b>Tebibel S</b>	(Professeur - UFM Constantine).
	<b>MESSAOUDI. S</b>	(MAA UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 16/06/2016