REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En**Biologie**

Spécialité : Biologie et Pathologie cellulaire

Par :

BACHENE Hafsa

Thème :

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'INCIDENCE DU CANCER DU CAVUM CHEZ L'ADULTE ET L'ENFANT DANS LA WILAYA DE MEDEA

Soutenu publiquement le : 21/06/2018., devant le jury composé de :

LICIR M	Maitre-assistant B	Université de MEDEA	**Président**
KADI A	Maitre-assistant A	Université de MEDEA	**Examinatrice**
ABES R	Maitre de conférence B	Université de MEDEA	**Examinatrice**
BACHENE M.S	Maitre assistant A	Université de MEDEA	**Encadreur**
BACHENE A	Enseignante vacataire	Université de MEDEA	**Co-promotrice**

Année universitaire 2017/2018

Remerciements :

En préambule à ce mémoire, louange au bon Dieu le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui m'a permis de mener à bien ce modeste travail.

Je voudrais exprimer ma très vive gratitude et mes très sincères remerciements à mon promoteur Mr Bachene M.S. maitre-assistant à l'université de Médéa pour la confiance que vous avez portée en moi pour effectuer ce travail, de l'avoir dirigé, pour votre présence et disponibilité, pour votre sympathie et votre sensibilité dont je fus témoin.

J'adresse mes profondes reconnaissances et mes chaleureux remerciements à maco-promotrice Mme Bachene A. pour sa grande disponibilité et ses encouragements tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Mes vifs remerciements à Mr LicirM. maitre-assistant à l'université de Médéa.Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de ma thèse.

Mes vifs remerciements vont également à Mme Kadi A. maître-assistantà l'université de Médéa.et Mme Abes R. maitre de conférence à l'université de Médéa pour l'intérêt qu'elles ont porté à mon travail en acceptant de l'examiner et de l'enrichir par leurs propositions.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent au DRAmroun K.anatomopathologiste qui m'a bien reçue dans son laboratoire et mis à ma disposition toute collaboration nécessaire.

Je remercie vivement Mr Bailiche M chef service du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital de Médéa et tout son personnel pour leur accueil et l'aide qui m'ont accordée notamment DrGhernaout H .

Je remercie également Dr Mokhtarichef du service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'hôpital de Médéa et responsable du registre du cancer de la wilaya de Médéa pour son aide précieuse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui m'ont enseignée durant mes études.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

HAFSA

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui me sont chères

A ma très chère maman :

Aucun mot, aucune phrase ne pourra te témoigner tout l'amour et le respect que je te porte. Tout au long de ma vie tu m'as épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je te serais éternellement reconnaissante.

Tu as toujours été pour moi une mère exemplaire et une amie complice, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je te dédie mon travail. Puisse Allah t'accorder longuevie,santéetbonheuretilluminer ton chemin.

A mon cher papa :

A qui j 'exprime ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

A mon très cher époux Abderraouf :

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il t'accorde bonheur et prospérité.

A mes très chers petits poussins Abderrahmane et Yacine :

C'est à vous mes adorables anges, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour vous dire que vous resterez pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.je vous aime tellement et je vous souhaite tous le bonheur du monde.

A ma très chère sœur Asma :

Je voudrais à travers cette dédicace, te témoigner tout mon amour et ma tendresse et te remercier de m'avoir toujours épaulée et encouragée. Tu as toujours été une source de joie pour moi. Puisse Allah te préserver et te guiderversunbonheurcertain.

A ma très chère petite sœur Manar :

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entourée, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail . Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.

À mon beau-frère Mohamed Sadek:

Pour toute l'aide que tu m'as apporté durant la préparation de ce mémoire et pour ton soutien.

À ma belle-famille :

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

A mes amies et collègues de travail : Amina, Amel, Lamia et Rajaa :

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

A toutela section de biologie et pathologie cellulaire 2017_2018

A toutes les personnes qui ont servis pour ma formation, mon éducation et mon enseignement.

A la mémoire de mes grand-parents :
Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, jevous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A la mémoire du petit ange Mohamed Ilyes :

Qui est toujours présent dans mon esprit par son sourire angélique.

Et en fin à tous ceux qui ont souffert et qui souffrent de cette maladie…

HAFSA

Résumé :

Le cancer du cavum constitue un problème de santé publique dans de nombreux pays y compris l'Algérie. C'est une tumeur particulière au sein des autres cancers de la sphère otorhinolaryngologique par son évolutivité, son haut potentiel métastatique et sa relation étiologique prouvéeavec le virus Epstein-Barr.Le présent travail consiste en une étude rétrospective (2015, 2016 et 2017) et anatomopathologique (Janvier 2018- Fin Avril 2018) du profil épidémiologique et histopathologique du cancer du cavum au niveau de la wilaya de Médéa mettant l'accent sur l'incidence globale et par Daïra.L'étude a concerné 92 cas de cancer nasopharyngien recensés à partir de laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques privé et public en corrélation avec le service d'épidémiologie et de médecine préventive et le registre du cancer de la DSSP de la wilaya.Les résultats (statistiquement significatifs) montrent : une incidence globale inférieure à 5 cas / 10^5 habitants divergeant selon les Daïras avec une prédominance masculine (72 %, *sex-ratio max* : 3.1), l'âge moyen de survenue du NPC est 55 ± 10 ans, l'UCNT est le type histologique majoritaire (74%) et enfin, le cancer de cavum fait partie des neuf premiers cancers de la wilaya de Médéa (représentant 3% jusqu'à 9% des cancers enregistrés).Ces résultats montrent l'importance d'entreprendre des enquêtes épidémiologiques de surveillance dans le proche avenir pour mettre en évidence les facteurs de risque concernant la population de Médéa et d'assurer une meilleure prise en charge des personnes atteintes de cette tumeur inaccessible chirurgicalement, de diagnostic tardif et par conséquence souvent de mauvais pronostic

Mots clés : Nasopharynx- cancer de cavum- incidence- UCNT- Médéa.

Abstract :

Nasopharyngeal cancer is a public health problem in many countries including Algeria. It is considered as a particular tumor differing from the other cancers of the otorhinolaryngological sphere due to its evolution, its high metastatic potential and its proved etiological relation with the Epstein-Barr virus.The present work consists of a retrospective (2015, 2016 and 2017) and anatomopathological study(January 2018 - end of April 2018) of the epidemiological and histopathological profile of nasopharyngeal cancer at Medea's state emphasizing the global incidence and per district.The study concerned 92 cases of nasopharyngeal cancer collected from private and public pathological anatomy and cytology laboratories in correlation with the department of epidemiology and preventive medicine and the DSSP cancer registry of Medea's state.The results (statistically significant) show:A global incidence of less than 5 cases / 10^5 inhabitants diverging according to the districts with male predominance (72%, max *sex- ratio*: 3.1), the average age of occurrence of NPC is 55 ± 10 years old, UCNT is the major histological type (74%), Nasopharyngeal cancer is one of the first nine cancers of Medea's state (accounting for 3% to 9% of registered cancers).These results show the importance of undertaking epidemiological surveys in the near future to check forthe risk factors for Medea's population and to ensure better medical care to peopleaffected with this surgically inaccessible tumor, of late diagnosis and therefore often of poor prognosis.

Keywords : Nasopharynx- nasopharyngeal cancer- incidence- UCNT- Medea.

ملخص :

يعتبر سرطانالخيشوممشكلةصحيةعامةفيالعديدمنالبلدانبمافيذلكالجزائر. وهوورميمتاز عن غيره من سرطانات الأنف و الحنجرة بطريقة تطوره، صفته الخبيثة و علاقته السببية المؤكدة بالفيروس ابشتين بار.

تشمل هذه الدراسةدراسةاستر جاعيةوبائية (2015 و 2016 و 2017) وتشريحية (جانفي 2018 - نهايةأفريل 2018) لسرطان الخيشوم مع التركيز على معدل الإصابة علي مستوى الولاية و كذا الدوائر.

تناولتالدراسة 92 حالةمنحالاتسرطانالخيشوممسجلةفيمختبرين خاص و عام للتشريح المرضيوعلمالخلايابالتنسيق معقسمعلمالأوبئةوالطبالوقائيوسجلالسرطان لمديرية مصالح الصحة و السكان للولاية.

النتائج المستخلصة أظهرت (ذاتدلالةإحصائية) :

- معدل الإصابة أقلمن 5 حالات / 10^5نسمةمتباينحسب الدوائرمعغلبةالذكور (72 %،نسبةالحدالأقصىبينالجنسين: 3.1).
- يبلغ متوسط العمر عند الإصابة بسرطان الخيشوم 55 ± 10 سنوات.

-UCNT هو النوع النسيجي الأكثر حدوثا (74%).

- سرطانالخيشومواحدمنالتسع سرطانات الأكثر أهمية فيولايةالمدية (من 3 %إلى 9 %منالسرطاناتالمسجلة).

تظهر هذهالنتائجأهميةإجراءدراسات ترصدالأوبئةفيالمستقبلالقريبلتشخيصعواملالخطرلسكانالمديةولضمانتكفل صحيأفضللللأشخاصالمصابينبهذاالورمالذييصعبالوصولإليهجراحياو المتميزبالتشخيصالمتأخروبالتاليفيكثيرمنالأحيانصعوبة أو استحالة الشفاء.

الكلمات الأساسية :الخيشوم- سرطان الخيشوم- معدل الاصابة- UCNT–المدية.

Sommaire :

Remerciements
Dédicace
Résumés
Liste des abréviations
Liste des tableaux
Liste des figures
Introduction 01
Partie bibliographique
Chapitre1 : Généralités sur le cavum 02
I.1. Les voies aérodigestives supérieures 02
I.2. Anatomie du cavum 02
I.3. Vascularisation du cavum 05
I.4. Innervation du cavum 05
I.5. Drainage lymphatique 06
I.6. Histologie du cavum 07
Chapitre 2 : Le cancer du cavum 09
II.1. Epidémiologie du cancer du cavum 09
II.2. Age et sexe 10
II.3. Etiologie et facteurs de risques 10
II.3.1. Le virus Epstein -Barr(EBV) et sa pathogénie 11
II.3.2. Les facteurs génétiques 15
II.3.3. Les facteurs environnementaux et diététiques 16
II.4. Réponse immunitaire contre L'EBV 17
II.4.1. L'immunité innée 17
II.4.2. L'immunité spécifique 18
II.5. Mécanismes d'échappement immunitaire au cours d'un cancer du cavum 18
II.6. Anatomie pathologique 20
II.6.1. Les carcinomes 20
II.6.2. Les lymphomes 22
II.6.3. Autres tumeurs 23
II.7. Extention tumorale du cancer du cavum 24
Chapitre 3 : Prise en charge du cancer du cavum 26
III.1. Diagnostic du cancer du cavum 26
III.1.1. Symptomatologie 26
III.1.2. L'examen clinique 27
III.1.2.1. La rhinoscopie 27
III.1.2.2. L'otoscopie 28
III.1.2.3. L'examen de l'oropharynx 28
III.1.2.4. L'examen des aires ganglionnaires cervicales 28
III.1.3. Examens complémentaires 29
III.1.4. Le bilan d'extension tumorale 30
III.1.5. Classification anatomo-clinique des cancers du cavum 30
III.2. Traitement des cancers du cavum 31
III.2.1. La radiothérapie 31
III.2.2. La chimiothérapie 32
III.2.3 La curiethérapie 33
III.2.4 Recherches sur les thérapies ciblées 34
III.3. Le pronostic des cancers de cavum 36

Partie pratique 37
I. Matériel et méthodes 37
I.1. Rappel géographique sur la région d'étude 37
I.2. L'étude épidémiologique 38
I.3. L'étude histopathologique 38
- L'observation macroscopique 38
- La déshydratation 39
- L'inclusion en paraffine 39
- La coupe histologique 39
- La coloration 39
- Le montage 40
- L'observation microscopique 40

II. Résultats et discussion 41
II.1. Résultats 41
II.1.1. Etude épidémiologique 41
II.1.1. 1. Répartition des résultats selon les années 41
II.1.1.2. Répartition des résultats selon l'âge 42
II.1.1.3. Répartition des résultats selon le sexe 44
II.1.4. Répartition des résultats selon les Daïras de Médéa 46
II.1.5. Répartition des résultats selon le type histologique 51
II.1.6. Comparaison entre l'incidence du NPC et celle des cancers les plus fréquents au niveau de la wilaya de Médéa 52
II.1.2. Etude histopathologique 55
II.2. Discussion 58
Conclusion 62
Références bibliographiques
Annexes

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Le système *HLA* et le carcinome du nasopharynx. 16
Tableau 2 : Classification par stades AJCC 2002 31
Tableau 3 : Etapes de la coloration HE. 40
Tableau 4 : Nombre de cas et incidence du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa durant les années 2015-2016-2017 41
Tableau 5 : Répartition des cas de cancer de cavum en fonction de l'âge 43
Tableau 6 : Répartition des cas de cancer de cavum selon le sexe 44
Tableau 7 : Nombre de cas de cancer du cavum selon les Daïras de Médéa 47
Tableau 8 : Incidence du cancer de cavum par Daïra 48
Tableau 9 : Répartition des résultats selon le diagnostic anatomopathologique 51
Tableau 10 : Incidence du cancer du cavum à coté d'autres cancers durant les années 2015, 2016 et 2017 52

Liste des figures :

Figure 1: Coupe sagittale médiane tête et cou 02
Figure 2 : Localisation et composition du pharynx 03
Figure 3 : Coupe sagittale de la tête montrant le cavum, la cavité nasale et les sinus paranasaux 04
Figure 4 : Vascularisation du nasopharynx 05
Figure 5 : Innervation du nasopharynx 06
Figure 6 : Nasopharynx : Epithélium cylindrique cilié, chorion riche en tissu lymphoïde 08
Figure 7 : Répartition mondiale du cancer du cavum 09
Figure 8: Structure de l'EBV en microscopie électronique, coloration négative 13
Figure 9 : Carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié 21
Figure 10 : carcinome épidermoïde non kératinisant bien différencié 21
Figure 11 : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé. 22
Figure 12 : Lymphome nasopharyngien 23
Figure 13 : Rhabdomyosarcomenasopharyngien 24
Figure 14 : Modalités d'extension des cancers du cavum 25
Figure 15 : Adénopathie cervicale volumineuse évoquant un cancer de cavum. 29
Figure 16 : Division administrative de la wilaya de Médéa 37
Figure 17 : Incidence du cancer de cavum (2015-2016-2017). 42
Figure 18 : Répartition des cas de cancer de cavum en fonction de l'âge 43
Figure 19 : Répartition des cas de cancer du cavum selon le sexe (2015-2016-2017). 45
Figure 20 : Pourcentage du cancer de cavum chez le sexe masculin et féminin (2015, 2016 et 2017). 46
Figure 21 : Répartition des résultats selon les Daïras de Médéa (2015, 2016 et 2017). 47
Figure 22 : Incidence du NPC par Daïras durant l'année 2015 48
Figure 23 : Incidence du NPC par Daïras durant l'année 2016 49
Figure 24 : Incidence du NPC par Daïras durant l'année 2017 50
Figure 25 : Répartition des cas selon le résultat anatomopathologique 51
Figure 26 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2015 53
Figure 27 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2016 54
Figure 28 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2017 54
Figure 29 : UCNT diagnostiqué chez une femme agée de 52 ans (Daïra : Médéa) sous microscope optique HE x 100. 55
Figure 30 : Aspect histopathologique d'un UCNT diagnostiqué chez une femme de 52 ans (Daïra : Médéa) sous microscope optique HE x 400. 56

Figure 31 : : UCNT diagnostiqués chez deux hommes (Daïra : El-Omaria) sous microscope optique HEx 100. 56
Figure 32 : Aspect histopathologique d'UCNT diagnostiqués chez deux hommes. (Daïra : El-Omaria) sous microscope optique HE x 400. 57
Figure 33 : Plaque chauffante Annexe 2
Figure 34 : Etuve Annexe 2
Figure 35 : Milieu de montage x 400 Annexe 2
Figure 36 : Etude macroscopique d'un prélèvement biopsique de cavum. Annexe 3
Figure 37 : Déshydratation automatique LEICA TP 1020 Annexe 3
Figure 38 : Inclusion en paraffine des Biopsies de cavum Annexe 3
Figure 39 : Station d'enrobageLeica EG 1150.11 Annexe 3
Figure 40 : Microtome Leica RM2125 Annexe 3
Figure 41 : Coupe histologique Annexe 3
Figure 42 : Batterie de coloration HE Annexe 3

Introduction :

Le cancer du cavum (rhinopharynx- nasopharynx) constitue une entité clinique, biologique et histologique qui se singularise des autres tumeurs de la tête et du cou par sa relation avec le virus Epstein - Barr (EBV), sa répartition géographique, sa radiocurabilité et sa chimio-sensibilité. (Kerboua et Bouzid., 2003). Il est connu depuis des millénaires, suspecté 3000 ans avant Jésus-Christ sur des momies égyptiennes. (Barnes et *al.*, 2006).

La répartition géographique de ce cancer est ubiquitaire caractérisée cependant par trois niveaux d'incidence. L'Algérie fait partie de la zone à risque intermédiaire avec une incidence moyenne de 8 à 12 cas/10^5 habitants par an constituant ainsi le premier cancer ORL (Bendjemana et *al.*, 2011). Bien que l'étiologie de ce cancer ne soit toujours pas bien élucidée, il est devenu de plus en plus clair qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle résultant des effets conjugués du virus EBV, des expositions environnementales et de la susceptibilité génétique. (Barnes et *al.*, 2006 ; Mao et *al.*, 2018).

Des études épidémiologiques et génétiques ont été menées dans différentes parties du globe afin d'évaluer l'incidence du cancer de cavum ainsi que sa relation avec l'infection par le virus EBV et les démarches diagnostiques et thérapeutiques. (Belamaric, 1969 ; Boussen et *al.*, 2004 ; Chan et *al.*, 2004 ; Lee et *al.*, 2005 ; Ammor et *al.*, 2006 ; Friborg et Melbye., 2008 ; Zhou et *al.*, 2008 ; Shen et *al.*, 2009 ; Rakotorisoa, 2010 ; Rowe, 2010 ; Rachidi, 2016 ; Sherwood et *al.*, 2016 ; Marnouche et *al.*, 2017 ; Zhang et *al.*, 2017 ; Ouni et *al.*, 2018).

En Algérie, KHAROUBI. (2005), SALHI et MEZIANI.(2009), BENDJEMANA et *al.*(2011), BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU.(2016) ont étudié l'épidémiologie du cancer du nasopharynx au niveau de l'est algérien. AID et HATTALI. (2011) et MADOURI. (2012) ont traité la radiothérapie au niveau de l'ouest algérien. BENDJEMANA et *al.*(2013) ont abordé le dosage des marqueurs tumoraux. Les facteurs de risque ont été étudiés par BENDJEMANA et *al.*(2014).

Ce modeste travail a pour objectifs de rapporter les caractères épidémiologiques du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa incluant l'incidence globale et par Daïra, l'incidence du cancer de cavum par rapport aux autres cancers, l'âge, le sexe et le type anatomopathologique et ce dans le cadre d'une étude rétrospective datant de 2015 jusqu'à 2017 d'une part, et de conduire la technique histopathologique des biopsies de cavum réalisées à partir de Janvier 2018 jusqu'à la fin d'Avril 2018 d'autre part.

I. Généralités sur le cavum :

I.1. Les voies aérodigestives supérieures :

Les voies aéro-digestives supérieures (Figure 1) comportent les cavités nasales et sinusiennes, la cavité buccale, le pharynx (divisé en trois parties : le rhino-pharynx ou encore nasopharynx ou cavum, l'oropharynx et l'hypopharynx), et le larynx (divisé en trois parties : la glotte comprenant les cordes vocales, la sus-glotte et la sous-glotte). (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Harold, 2006). Les cancers des voies aéro-digestives supérieures forment un groupe hétérogène de tumeurs développées surtout à partir des muqueuses aériennes ou digestives, ce qui explique que le type majoritaire soit le carcinome épidermoïde (Scotté et *al.*, 2002 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Ngulefac et *al.*, 2012).

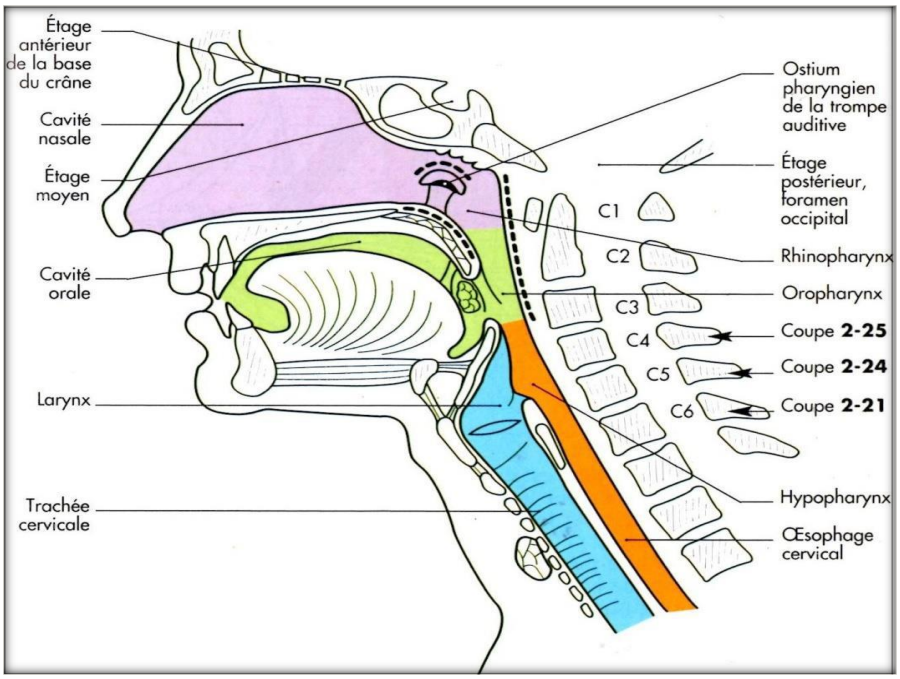


Figure 1: Coupe sagittale médiane tête et cou (Bonfils et chevalier., 2005)

I.2. Anatomie du cavum :

Le cavum (nasopharynx ou rhinopharynx) est la partie supérieure du pharynx (Figure 2) exclusivement aérienne et non digestive qui communique en avant par les choanes avec les cavités nasales (Barnes et *al.*, 2006 ; Bonfils et chevalier., 2005 ; Rachidi, 2016)**.**C'est une cavité de forme grossièrement cubique avec six faces mesurant environ 3 cm sur l'axe vertical, 2 cm sur l'axe antéro-postérieur et de 4 à 4,5cm sur l'axe transversal, avec une capacité

d'environ 14cm ³(Alfred et *al.*, 2003 ; Harold, 2006 ; Rachidi, 2016). Les six parois du cavum sont décrites ainsi : (Figure 3)

- Paroi supérieure : en forme d'une voûte inclinée en bas et en arrière et se poursuivant en pente douce par la paroi postérieure. Cette voûte est osseuse et correspond aux deux tiers postérieurs de la face inférieure du sphénoïde et de la partie basale de l'os occipital. (Barnes et *al.*, 2006 ; Harold, 2006).
- Paroi postérieure : elle prolonge en arrière la paroi supérieure, constituée en haut de la partie basilaire de l'os occipital et en bas de la membrane atlanto-occipitale (Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006).
- Paroi antérieure : correspondant aux deux orifices postérieurs de la cavité nasale dénommés choanes, séparés sur la ligne médiane par le bord dorsal du vomer constituant la partie postérieure du septum nasal.(Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006).
- Paroi inférieure : formée par la face supérieure du voile du palais et n'existe qu'au moment de la déglutition, lors du redressement de la cloison musculo-aponévrotique.(Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006; Harold, 2006).
- Les parois latérales : des parois musculo-aponévrotiques, caractérisées en avant par la présence de l'ostium pharyngien de la trompe auditive et en arrière par la présence du récessus pharyngien ou fossette de Rosenmüller. (Barnes et *al.*, 2006 ; Harold, 2006).

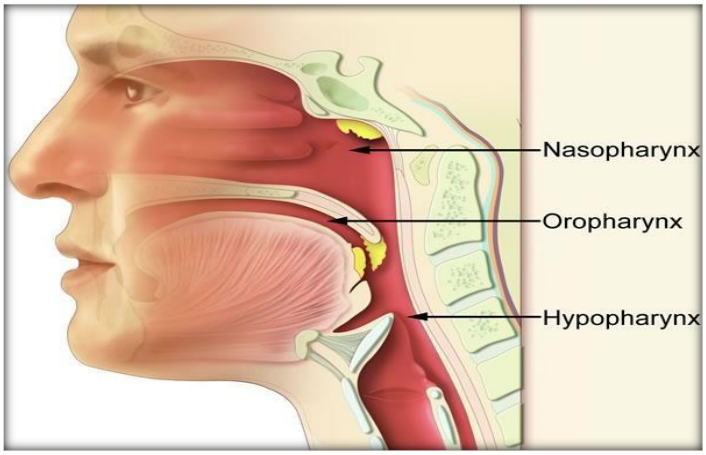


Figure 2 : Localisation et composition du pharynx (Harold., 2006)

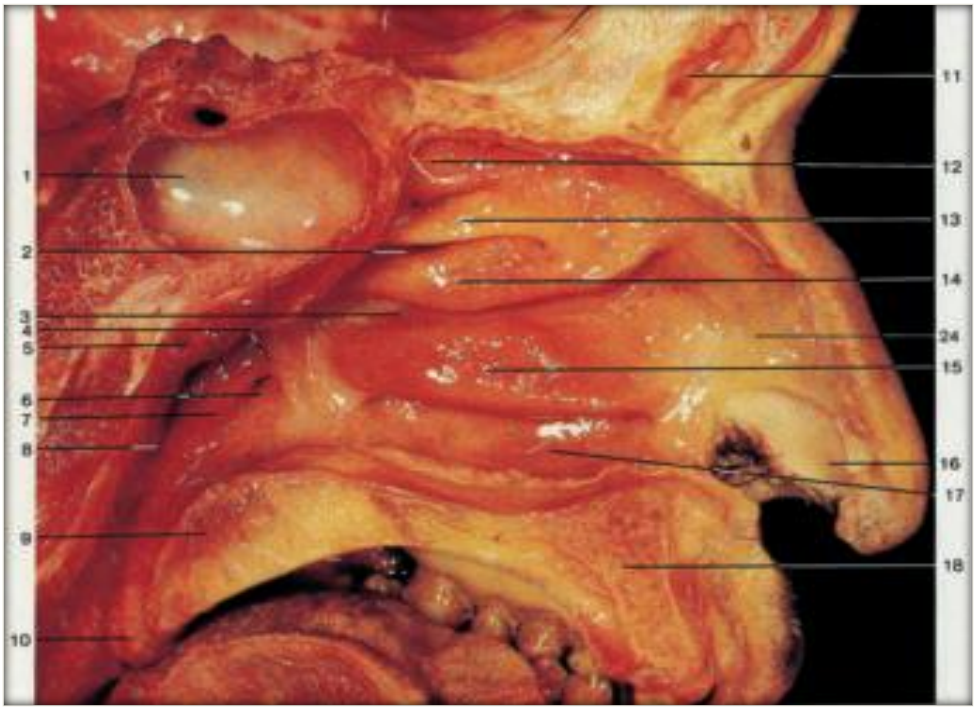


Figure 3 : Coupe sagittale de la tête montrant le cavum, la cavité nasale et les sinus paranasaux

(1 - Sphenoidal sinus; 2 - Superior meatus; 3- Middle meatus; 4 - Tubal elevation; 5 - Pharyngeal tonsil; 6 - Pharyngeal orifice of Eustachian tube; 7 - Salpingopharyngeal fold; 8 - Pharyngeal recess; 9 - Soft palate; 10- Uvula; 11- Frontal sinus; 12 - Sphenoethmoidal recess; 13 - Superior nasal concha; 14 - Middle nasal concha; 15 - Inferior nasal concha; 16 - Vestibule; 17 - Inferior meatus; 18 - Hard palate; 24 – Atrium).(Barnes et *al.*, 2006).

Le cavum est limité en haut par la base du crâne, en arrière par le rachis cervical, en avant par les choanes et en bas par l'oropharynx. Il communique également avec les cavités de l'oreille moyenne par l'intermédiaire de la trompe d'eustache qui s'ouvre dans sa paroi latérale. (Alfred et *al.*, 2003 ; Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006;Harold, 2006).Il constitue un lieu de passage, notamment pour l'air, entre les fosses nasales et le pharynx. Il sert aussi de cavité de résonance pour la voix parlée ou chantée (Berezin, 1985 ; Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006). Par opposition du voile du palais contre la paroi postérieure du pharynx, le rhinopharynx peut être isolé complètement de l'oropharynx. Ce mouvement s'effectue lors de la déglutition, car normalement aucune substance alimentaire ne doit entrer dans le rhinopharynx (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Harold, 2006).

I.3. Vascularisation du cavum :

Comme le montre la Figure 4, le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'artère pharyngienne ascendante constitue l'apport principal d'un riche réseau sous muqueux, qui comporte également des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale.(Rouvière et Delmas., 2002 ; Barnes et *al.*, 2006).

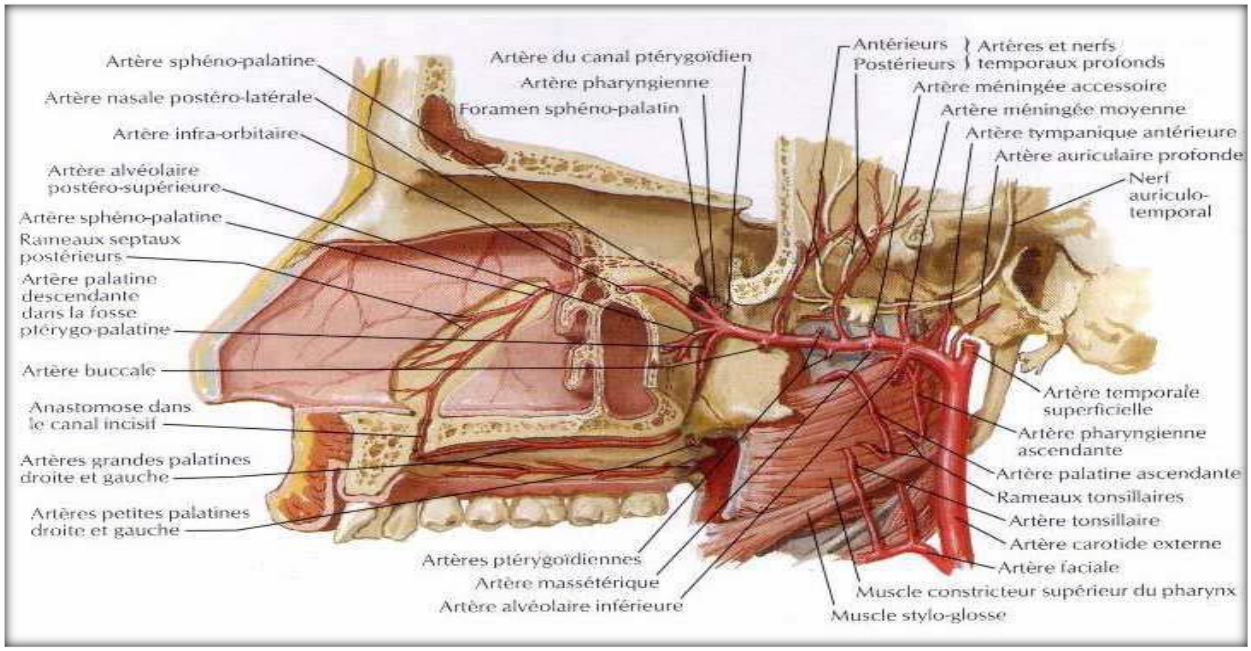


Figure 4 : Vascularisation du nasopharynx. (Rouvière et Delmas., 2002)

I.4. Innervation du cavum :

Comme le montre la Figure 5, Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs glossopharyngien et vague et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx. (Rouvière et Delmas., 2002 ; Barnes et *al.*, 2006).

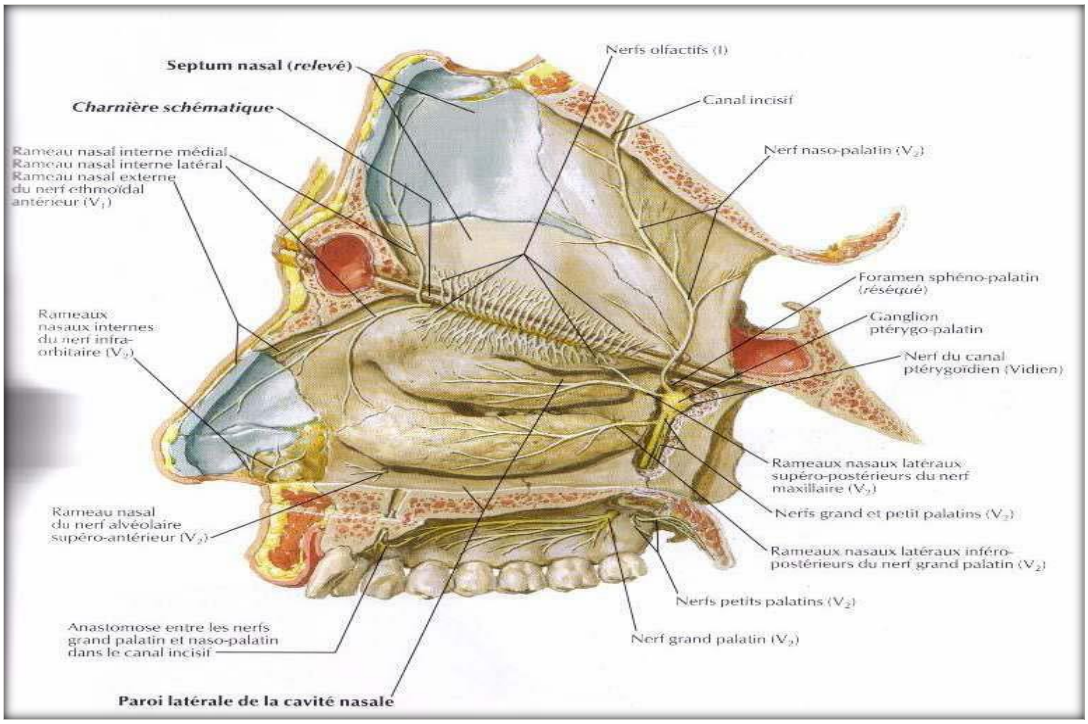


Figure 5 : Innervation du nasopharynx. (Rouvière et Delmas., 2002)

I.5. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'unenvahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75 à 90%) qui peutconstituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum.(Rouvière et Delmas., 2002 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Harold, 2006) .Vue lasituation médiane du cavum, les adénopathies sont souvent bilatérales. Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situédans l'espace rétro-pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens (foramenjugulaires) et le 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, caractéristique des tumeurs du nasopharaynx. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques.(Rouvière et Delmas., 2002 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Rachidi, 2016).

I.6. Histologie du cavum :

La paroi du nasopharynx est constituée de l'extérieur vers l'intérieur par :

- Un fascia externe séparant l'axe musculaire des espaces profonds de la face. C'est une mince lame de tissu conjonctif. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Rachidi, 2016)

- Des muscles constricteurs supérieur et moyen du pharynx qui forment une gouttière recouverte par deux fascias. L'espace situé entre ces deux fascias est un espace de glissement permettant la mobilité du pharynx lors de la déglutition. Les différents muscles constricteurs s'imbriquent comme les tuiles d'un toit. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Rachidi, 2016) :

- Un fascia interne séparant la muqueuse du plan musculaire, dénommé fascia pharyngo-basilaire. C'est une couche conjonctive épaisse et résistante. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Rachidi, 2016) :

- Une muqueuse comprenant un épithélium et un chorion. L'épithélium tapissant le rhinopharynx est soit cylindrique pseudo-stratifié cilié, soit pavimenteux stratifié, ce dernier existant dans les régions où la surface est sujette aux frottements, cas du bord postérieur du pharynx là où les deux surfaces viennent au contact durant la déglutition. Ailleurs, on trouve un épithélium du type respiratoire avec quelques cellules caliciformes. Le chorion de la muqueuse nasopharyngée contient beaucoup de tissu élastique, spécialement à l'extérieur où il est en contact avec les muscles striés constricteurs du pharynx. Une sous muqueuse lâche n'existe que dans les parties latérales du rhinopharynx. Des glandes principalement muqueuses mais parfois aussi séreuses et mixtes sont présentes dans le chorion.(Rouvière et Delmas., 2002 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Bonfils et chevalier., 2005 ; Barnes et *al.*, 2006; Harold, 2006).Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*MALT*) est abondant dans le chorion du nasopharynx, ce tissu lymphoïde prélève du matériel antigénique dans l'air inspiré et prépare la réponse immunitaire envers les antigènes correspondants(Alfred et *al.*, 2003 ; Stevens et Lowe., 2006 ; Kradin, 2010). Des follicules lymphoïdes existent dans la partie postérieure du rhinopharynx (végétations ou amygdales pharyngées), de chaque côté de la jonction de la cavité buccale et de l'oropharynx (amygdales palatines) et dans la racine de la langue (amygdales linguales). Les amas de tissu lymphoïde, situés latéralement dans le rhinopharynx autour des ouvertures des trompes d'Eustache sont quelquefois de taille suffisante pour mériter le nom d'amygdales tubaires (Barnes et *al.*, 2006 ; Stevens et Lowe., 2006).

La Figure 6 montre une coupe histologique nasopharyngienne typique sans anomalies.

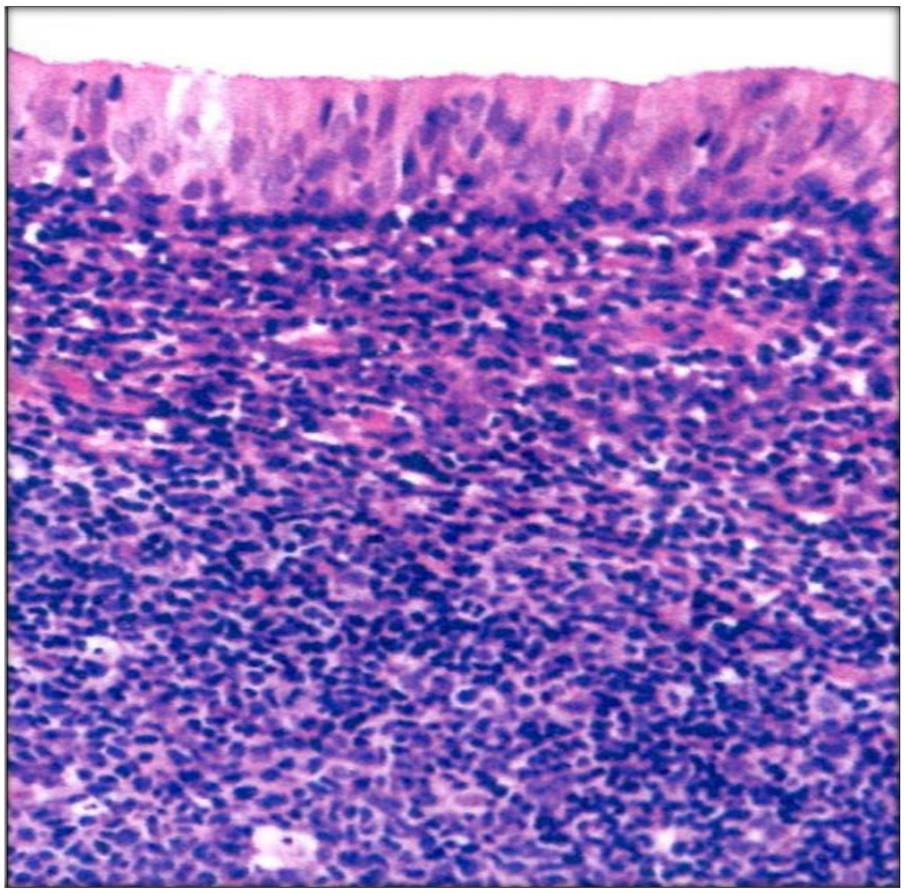


Figure 6 : Nasopharynx : Epithélium cylindrique cilié, chorion riche en tissu lymphoïdesous microscope optique HEx400 (Stevens et Lowe., 2006)

II. Le cancer du cavum :

II.1. Epidémiologie du cancer du cavum :

Comme le montre la Figure 7, la répartition géographique mondiale du cancer du cavum est caractéristique permettant de définir:

- Des zones à haut risque**:** la Chine du Sud, le Sud-est Asiatique (Philippine, Indonésie, Malaisie, Singapour), et l'Alaska. (Belamaric, 1969 ; Clifford, 1970 ; Muir, 1971 ; Henderson, 1974 ; Thom et *al.*, 1976 ; Gasmi et *al.*, 1990 ; Huang, 1990 ; Rivera et *al.*, 2005 ; Zhou et *al.*, 2008 ; Cui et *al.*, 2011 ; Sun et *al.*, 2012 ; Casco et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Zhang et *al.*, 2016 ; Zhang et Lin., 2017 ; Zhang et *al.*, 2017)

- Des zones à risque intermédiaire: les pays du Nord- Africains particulièrement les pays du Maghreb et le pourtour méditerranéen. (Muir, 1971 ; Schmauz et Temple., 1972 ; Cammoun et *al.*, 1974 ; Gasmi et *al.*, 1990 ; Arfaoui, 2007 ; Cui et *al.*, 2011 ; Casco et *al.*, 2013 ; Bofares, 2014 ; Temsamani et *al.*, 2014 ; Rachidi, 2016 ; Zhang et *al.*, 2016 ; Marnouche et *al.*, 2017 ; Zrafi et *al.*, 2017)

- Des zones à faible risque : représentées par le reste du globe (Gasmi et *al.*, 1990 ; Lee, 2005 ; Zhou et *al.*, 2008 ; Fleury et *al.*, 2010 ; Cui et *al.*, 2011 ; Casco et *al.*, 2013 ; Zhang et *al.*, 2016)

Cette répartition géographique est en rapport avec l'interaction complexe de facteurs étiologiques viraux, génétiques, environnementaux et diététiques (Henderson, 1974 ; Thom et *al.*, 1976 ; Morinet et Marty., 2010 ; Cui et *al.*, 2011 ; Rachidi, 2016).

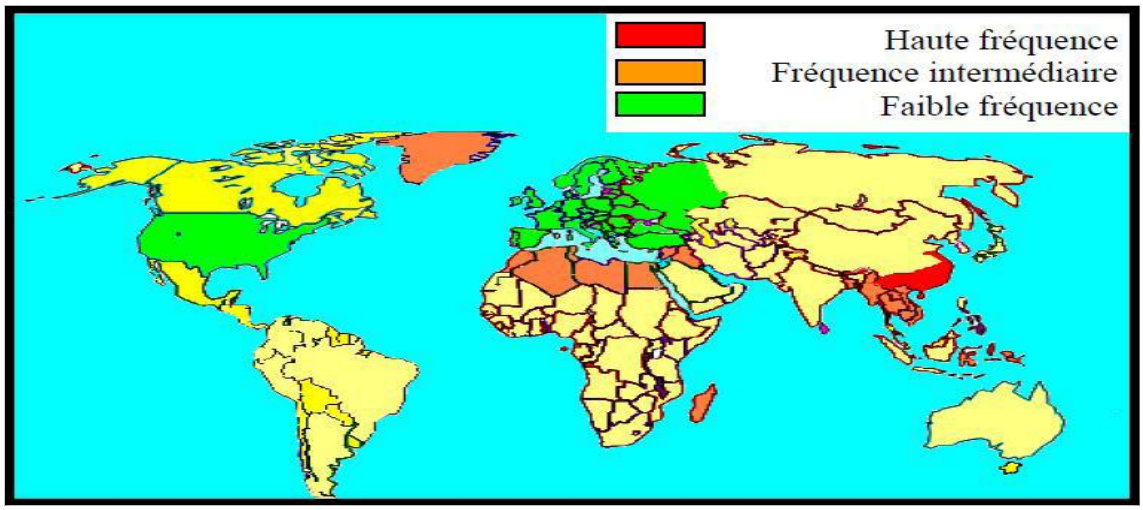


Figure 7 : Répartition mondiale du cancer du cavum.(Rakotoarisoa, 2010)

L'Algérie fait partie des pays à risque intermédiaire où l'incidence annuelledu cancer de cavum serait estimée à 3-7/ 10^5 habitants à côté du Maroc et de la Tunisie (Ayan et *al.*, 2003 ; Frikha et *al.*, 2010), au niveau de l'est algérien,l'incidence du cancer du nasopharynx est de $5.5/10^5$ habitants pour le sexe masculin et de $3/10^5$ habitants pour le sexe féminin selon SALHI et MEZIANI. (2009).D'aprés BENDJEMANA et *al.*(2013) et M'Hamdi et *al.*(2016), le cancer de cavum représente en Algérie le premier cancer des voies aérodigestives supérieures chez la femme et le deuxième, après le cancer du larynx, chez l'homme.

II.2. Age et sexe :

Le cancer du nasopharynx se rencontre à tout âge avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans. Dans les pays du sud est-Asiatique, les cancers de cavum sont observés à partir de l'âge de 20 ans avec un pic aux alentours de 50 ans. Dans les zones à risque intermédiaire telles que le Maghreb, la répartition est bimodale avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième pic à 50 ans. Dans les populations à faible risque, les cancers du nasopharynx sont observés avec deux pics de fréquence : un premier touchant la tranche d'âge 15-24 ans et un deuxième touchant la tranche d'âge 65-74 ans. Globalement les cancers du nasopharynx sont plus fréquents chez l'homme avec un sexe-ratio de 2 à 3.(Schmauz et Temple., 1972 ; Thom et *al.*, 1976 ; Huang, 1990 ; Yu et Yuan., 2002 ;Boussen et *al.*, 2005 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Friborg et Melbye., 2008 ; Saeed et *al.*, 2009 ; Fleury et *al.*, 2010 ; Zhao et *al.*, 2014 ; M'Hamdi et *al.*, 2016 ; Rachidi, 2016 ; Sherwood et *al.*, 2016 ; Joshua et *al.*, 2016 ; Zrafi et *al.*, 2017 ; Ouni et *al.*, 2018).

II.3. Etiologie et facteurs de risques :

Il est admis que le cancer du nasopharynx dérive d'une étiologie multifactorielle incluant le virus d'Epstein-Barr, l'influence des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et même diététiques.(Lin et *al.*, 1973 ; Henderson, 1974 ; Thom et *al.*, 1976 ; Andersson-Anvret et *al.*, 1978 ;Walker and Rapley., 2000 ; McDermott et *al.*, 2001 ;Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006; Lahmouad, 2011 ; Casco et *al.*, 2013 ; Kontny et *al.*, 2016 ; Mao et *al.*, 2018).

II.3.1. Le virus Epstein -Barr(EBV) et sa pathogénie :

Comme le lymphome de Burkitt, le cancer du nasopharynx est une pathologie maligne liée au virus Epstein-Barr (Schmauz et Temple., 1972 ; Nonoyama et Pagano., 1973 ; De-Thé et Geser., 1974 ; Henderson, 1974 ; Andersson-Anvret et *al.*, 1978 ; Takada et *al.*, 1979 ; Vokes et Liebowitz., 1997 ; McDermott et *al.*, 2001 ; Alfred et *al.*, 2003; Kayser et *al.*, 2005 ; Barnes et *al.*, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Cui et *al.*, 2011 ; Coghill et *al.*, 2018), en effet, la grande majorité des cas de cancer du cavum, en particulier les carcinomes épidermoïdes indifférenciés est 100% liée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr.(Levine et *al.*, 1982 ; Coghill et *al.*, 2018). La relation est signée par une sérologie anti-EBV élevée (anticorpsanti-EBVde type IgA anti-EA (Early Antigen) et anti-VCA(Viral Capsid Antigen))et la présence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral et de l'antigène EBNA (Epstein-Barr virus Nuclear Antigen) dans les noyaux des cellules tumorales aussi bien dans les sites primaires que métastatiques avec un rôle oncogène de la protéine latente de membrane (LMP) de type 1 : LMP-1.(Walker and Rapley., 2000 ; Kayser et *al.*, 2005 ; Allain-Launay, 2006 ; Charef et *al.*, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Cui et *al.*, 2011 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Li et *al.*, 2016 ; Coghill et *al.*, 2018 ; Mao et *al.*, 2018).

L'Epstein - Barr Virus découvert en 1964 dans une lignée de lymphome de Burkitt africain appartient à la famille des *Herpesviridae*,c'est le premier Herpesvirus dont le génome a été complètement séquencé en 1984 (Depil et *al.*, 2004 ; Grosjean et *al.*, 2017).C'est un virus ubiquitaire constitué d'une capside, d'un tégument et d'une enveloppe phospholipidique. (Kayser et *al.*, 2005 ; Allain-Launay, 2006 ; Prescot et *al.*, 2008 ;Morinet et Morty., 2010 ; Grosjean et *al.*, 2017).C'est un virus à ADN linéaire double brin de 184 kPbcomportant deux domaines uniques séparés par une région interne (IR) et deux séquences terminales répétées (TR). La particule virale est d'environ 150nm de diamètre, le génome viral est linéaire dans le virion et peut se circulariser dans les cellules-cibles en épisome, forme sous laquelle l'EBV persiste de manière latente. Parmi les cent gènes qu'il comporte, seuls quelques-uns sont exprimés (Kayser et *al.*, 2005 ; Allain-Launay, 2006 ; Grosjean et *al.*, 2017 ; Coghill et *al.*, 2018).

L'EBV existe sous deux phases, latente et réplicative. Pendant le cycle latent, il exprime six protéines nucléaires EBNA (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA LP) et trois protéines membranaires (Latent MembraneProtein LMP) : (LMP1, LMP2A, LMP2B). Ces protéines de latence peuvent être variables sur le plan génétique entre les différentes souches virales. (Depil et *al.*, 2004 ; Kayser et *al.*, 2005 ; Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010). Le polymorphisme des gènes codant pour

EBNA 2 et 3 permet de différencier les EBV 1 et 2. (Khabir et *al.*, 2003 ; Kayser et *al.*, 2005 ;D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ;Zhao et *al.*, 2014 ; Grosjean et *al.*, 2017). Le génotype EBV 1 est spécialisé dans l'immortalisation des lymphocytes B beaucoup plus que le déclenchement du cycle lytique contrairement au génotype EBV 2. (Zhou et *al.*, 2008).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.(Walker and Rapley., 2000 ; Kayser et *al.*, 2005 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Li et *al.*, 2016 ; Grosjean et *al.*, 2017).

L'EBNA 1, exprimée dans 100 % des cellules tumorales sur des biopsies de cancer de nasopharynx, joue un rôle important dans le développement de ce cancer en maintenant le génome viral à l'état épisomal en plusieurs copies (Walker and Rapley., 2000 ; Khabir et *al.*, 2003 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Borthakur et *al.*, 2016 ; Grosjean et *al.*, 2017).

Les Epstein-Barr encoded RNA (EBER) 1 et 2, petits acides ribonucléiques (ARN_r) non messagers abondamment transcrits inclus dans des particules ribonucléiques, sont localisés au niveau des noyaux descellules épithéliales infectées, et pourraient être impliqués dans la régulation de la traduction et de l'épissage (Toczyski et Steitz., 1991 ; Walker and Rapley., 2000 ; Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014).

Le transcrit BARF1 (BamHI A rightward open Reading Frame) est fréquemment détecté dans les cellules du nasopharynx avec une expression spécifique des cellules tumorales. (Decaussin et *al.*, 2000 ; Morinet et Marty., 2010 ; Li et *al.*, 2016).

La fréquence de détection des différentes protéines et transcrits dépend des spécificités et sensibilités 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 des cancers *in situ*.(Barnes et *al.*, 2006 ; Grosjean et *al.*, 2017).

La Figure 8 montre l'aspect microscopique de l'EBV en microscopie électronique à transmission :

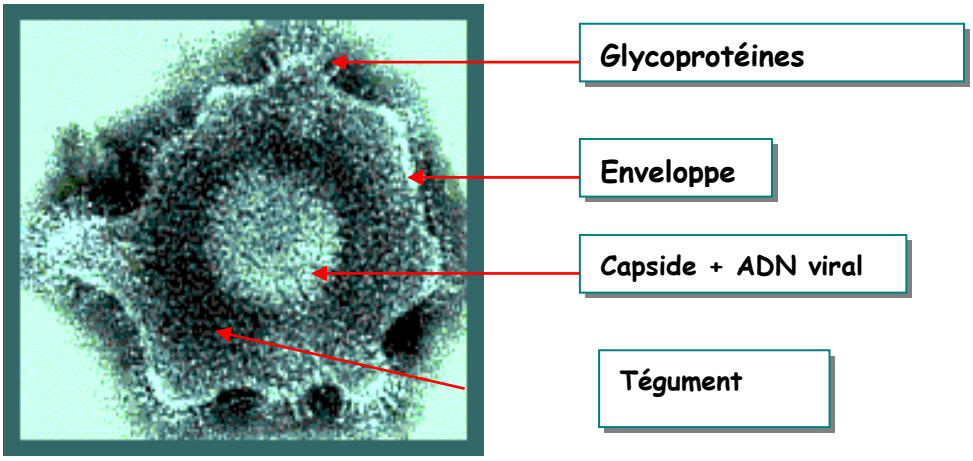


Figure 8: Structure de l'EBV en microscopie électronique, coloration négative (Ballout, 2005).

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. (McDermott et *al.*, 2001 ; Kayser et *al.*, 2005 ; Allain-Launay, 2006 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Morinet et Marty., 2010 ; Coghill et *al.*, 2018). La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, mais peut se traduire aussi cliniquement par une mononucléose infectieuse. Après la primo-infection, le virus reste latent au sein des lymphocytes B mémoires.(Barnes et *al.*, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Coghill et *al.*, 2018).

L'oncogène de l'EBV est la LMP 1 qui permet 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 cytosolique responsable de l'orientation de l'LMP1 dans la membrane cellulaire , un domaine transmembranaire composé de 6 hélices pouvant induire l'oligomérisation des molécules LMP1 et activant la petite GTPase Cdc42 (cell division cycle 42) déclenchant la réorganisation du cytosquelette , et enfin 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 (TNF ReceptorAssociated Factor) et TRADD(TNF Receptor Associated Death Domain), ayant pour rôle d'activer des protéines cellulaires spécifiques

(Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Mao et *al.*, 2012 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Borthakur et *al.*, 2016 ; Mao et *al.*, 2018).

Plusieurs études ont démontré l'implication de LMP1 dans le processus de tumorogénèse du cancer du cavum par l'activation de différentes voies de signalisation :

- La voie du NF-k 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 suite à une hyper-expression de Bcl-2, ainsi que l'immortalisation des cellules épithéliales à travers la régulation positive de l'activité Télomérase (Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Toumi et *al.*, 2010 ; Li et *al.*, 2011 ; Mao et *al.*, 2012 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014).
- 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. (Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Li et *al.*, 2011 ; Mao et *al.*, 2012 ; Zhao et *al.*, 2014)
- 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'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Li et *al.*, 2012 ; Mao et *al.*, 2012 ; Zhao et *al.*, 2014).

D'autres travaux ont démontré le potentiel de LMP1 à activer l'expression de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 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 cancer nasopharyngien (Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Toumi et *al.*, 2010 ; Mao et *al.*, 2012 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Borthakur et *al.*, 2016 ; Li et *al.*, 2016).

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.(Allain-Launay, 2006 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Toumi et *al.*, 2010 ; Li et *al.*, 2011 ; Li et *al.*, 2012 ; Mao et *al.*, 2012 ; Bofares, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Borthakur et *al.*, 2016).

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 des lymphocytes B qui deviennent immortalisés. L'infection à l'EBV provoque une élévation globale du taux sérique d'immunoglobuline IgM, IgG et IgA. Le profil sérologique typique anti-EBV d'un cancer de cavum consiste en une augmentation des IgG et IgA anti- Early Antigen (EA) et anti-Viral Capsid Aantigen (VCA), ainsi que les IgG antinucléaires EBNA. (Kayser et *al.*, 2005 ; Wei et Sham., 2005 ; D'Espiney Amaro et *al.*, 2009 ; Mao et *al.*, 2012 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Li et *al.*, 2016 ; M'hamdi et *al.*, 2016 ;Coghill et *al.*, 2018 ; Mao et *al.*, 2018).

II.3.2. 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(3p) et 9 (9p), très fréquente au niveau de l'épithélium normal du nasopharynx (74%) et des lésions dysplasiques (75%), pourrait constituer une étape précoce de la tumorogénèse des cancers du nasopharynx chez les patients chinois. (McDermott et *al.*, 2001 ; Chan et *al.*, 2004, Feng et *al.*, 2002 ; Bendjemana et *al.*, 2013 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Joshua et *al.*, 2016). Une 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 (Claudio et *al.*, 2000 ; McDermott et *al.*, 2001 ; Tabyaoui et *al.*, 2013).

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 (McDermott et *al.*, 2001 ; Feng et *al.*, 2002 ; Li et *al.*, 2011 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014).

Un modèle de cancérisation multi-étapes, transformant des cellules normales de l'épithélium nasopharyngé en lésions pré-invasives puis invasives 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 et *al.*, 2004 ; Li et *al.*, 2011 ; Li et *al.*, 2012 ; Zhao et *al.*, 2014). Les explorations faites au niveau de la région 16q122 suggèrent que le gène Rb2/p130 serait impliqué exclusivement dans le cancer du cavum nord-Africain mais il faut cependant souligner que ces susceptibilités génétiques sont d'avantage basées sur l'étude de groupes familiaux que sur l'étude de populations à large échelle. De plus, 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 cancer du nasopharynx. (McDermott et *al.*, 2001 ;Goldsmith et *al.*, 2002 ; Zhao et *al.*, 2014). Les allèles sont 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 du cancer de cavum (Tableau 1). (Simons et *al.*, 1974 ; Burt et *al.*, 1996 ; Dardari et *al.*, 2001 ; McDermott et *al.*, 2001 ; Mokni-Baizig et *al.*, 2001 ; Goldsmith et *al.*, 2002 ;Ammor et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Li et *al.*, 2011 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Mao et *al.*, 2018).

Tableau 1 : Le système *HLA* et le carcinome du nasopharynx.(Barnes et *al.*, 2006)

Zones à risque	Pays	Allèles	Association
Zones à haut risque	Sud de la Chine	-A2, B14, B46 -A11, B13, B22	Positive Négative
Zones à risque intermédiaire	Maroc	-B18, B13, A10 -A9	Positive Négative
	Tunisie	-B13, DR3, DR15 -A23, DR11	Positive Négative
Zones à faible risque	USA	-B5 -A2, A4	Positive Négative

II.3.3. Les facteurs environnementaux et diététiques :

Le rôle des facteurs environnementaux et diététiques dans l'étiopathogénie du cancer de cavum a été essentiellement étudié lors d'enquêtes cas-témoins effectuées en zones endémiques. Ces enquêtes incriminent essentiellement les habitudes culinaires traditionnelles, en effet, la consommation de poisson séché et salé riche en nitrosamines volatiles, carcinogènes,surtout à une période précoce de la vie, dès le sevrage et en association avec un régime pauvre en fruits et en légumes,s'avère un facteur de risque prouvé d'après les cas témoins menés chez les patients chinois (Lin et *al.*, 1973 ; Henderson, 1974 ; Poirier et *al.*, 1989 ; McDermott et *al.*, 2001 ; Rivera et *al.*, 2005 ; Ammor et *al.*, 2006 ;Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Krikrou, 2016).En Afrique du nord, certains types de condiments sont incriminés, certaines préparations de viande salée (el khlii ou viande séchée) et les graisses conservées à température ambiante (le beurre rance) contenant de l'acide butyrique,connu par sa capacité d'activer le virus d'Epstein Barr. (McDermott et *al.*, 2001 ;

Ammor et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2005 ; Ammor et *al.*, 2006 ; Feng et *al.*, 2013 ; Tabyaoui et *al.*, 2013).Il semble exister également une relation entre les aliments contenant de la harissa ou épicés et le cancer du nasopharynx. (Salhi et Meziani., 2009 ; Tabyaoui et *al.*, 2013 ; Krikrou, 2016).

Nanobacterium sanguineum, bactérie nouvellement découverte,Gram positif, dont la coexistence avec l'EBV a été observée dans les tissus cancéreux du nasopharynx, semble jouer un rôle important dans la tumorigénèse de ce dernier. (Prescot et *al.*, 2008 ; Zhao et *al.*, 2014).

Un risque accru de cancer de cavum a été observé chez plusieurs catégories de travailleurs, tels que les peintres, les agriculteurs, les laborantins exerçant en anatomo-pathologie à cause de leur contact direct ou indirect avec des substances composées de formaldéhyde. (McDermott et *al.*, 2001 ; Feng et *al.*, 2013 ; Xie et *al.*, 2015).

Les résultats des études épidémiologiques sur le tabagisme et le cancer nasopharyngien restent incompatibles. La plupart ont signalé un risque accru entre la consommation du tabac et le risque de développer un cancer du nasopharynx, tandis que d'autres n'ont pu démontrer aucune association.(McDermott et *al.*, 2001 ; Bendjemana et *al.*, 2013 ; Tabyaoui et *al.*, 2013).Les résultats de BENDJEMANA et *al.* (2013) en Algérie confirment les constatations indiquant que le tabac est un facteur de risque important dans le cancer du nasopharynx**.**

II.4. Réponse immunitaire contre L'EBV :

La voie de pénétration de l'Epstein- Barr virus est principalement salivaire mais quelques cas d'infection post-transfusion sanguine ou greffe d'organes ou de moelle osseuse ont été rapportés. La réponse immunitaire à l'EBV tout comme les autres micro-organismes englobe des réponses non spécifiques et d'autres spécifiques.(Lin et *al.*, 1972 ; Ballout, 2005 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

II.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 produit par les cellules dendritiques et produisant alors de fortes concentrations d'Interféron gamma qui inhibe la transformation des lymphocytes B, ralentissant ainsi l'expression des antigènes de l'EBV et participant à la polarisation lymphocyte Th1. Des études ont démontré le rôle important des TLR (Toll-like

Receptor) dans l'immunité innée. En effet, les cellules dendritiques plasmocytoïdes reconnaissent les motifs CpG viraux par le TLR9, s'activent et produisent de l'interféron de type I qui participe à l'activation des cellules NK et au relargage de l'Interféron gamma par les lymphocytesT CD3+. L'immunité innée ralentit alors l'infection par l'EBV jusqu'à l'installation d'une réponse immunitaire spécifique adéquate. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

II.4.2. L'immunité spécifique :

L'immunité spécifique met en jeu deux types de réponses immunitaires :

- La réponse humorale :

Elle se caractérise par la production d'anticorps IgA (anti VCA) au niveau de l'oropharynx, ces anticorps spécifiques se fixent sur les antigènes viraux, et les complexes sont ainsi internalisés, facilitant l'infection de nouvelles cellules épithéliales. Une élévation de ces anticorps est toujours observée au cours du cancer du nasopharynx dont un titre élevé est de mauvais pronostic. (Dardari et *al.*, 2001 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).De plus, d'autres études ont mis en évidence une concentration élevée en IgG anti-ZEBRA chez les patients atteints du cancer de cavum. Le titre des IgG anti-ZEBRA semble être proportionnel aux volumes des ganglions chez les enfants et représente un facteur pronostic chez cette population. (Depil et *al.*, 2004 ; Rowe, 2010 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

- La réponse cellulaire :

Les lymphocytes T cytotoxiques (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 du cycle lytique , et assurent un pouvoir cytolytique en induisant l'apoptose de la cellule infectée par la sécrétion d'enzymes (perforine et granzyme), ainsi que par l'interaction Fas/Fas ligand.(Dardari et *al.*, 2001 ; Depil et *al.*, 2004 ; Rowe , 2010 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

II.5. Mécanismes d'échappement immunitaire au cours d'un cancer du cavum :

Suite à l'infection par l'EBV, les lymphocytes B migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où ils expriment une latence, 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 aux récepteurs CD40 et BCR respectivement. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).De plus, les lymphocytes B mémoires englobent le génome de l'EBV sans aucune

expression protéique, et représentent ainsi un site de persistance à long terme pour l'EBV. La protéine LMP-2a a la particularité d'être apprêtée et présentée par un processus indépendant des molécules TAP (Transporter Associated Protein). Ce processus a vraisemblablement un rôle dans l'échappement à la réponse immunitaire ou dans l'induction d'une réponse immunitaire de faible intensité. (Lee et *al.*, 1996 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

L'antigène nucléaire EBNA1 prévient efficacement sa transcription grâce à son domaine GAr (Glycine Alanine reperase). Ce même domaine le protège de sa dégradation par le protéasome. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012).

Il a été démontré également que les EBERs (Epstein-Barr Encoded small RNAs) inhibent la PKR (Protein Kinase RNA activated) responsable de l'effet antiviral de l'Interféron. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

De plus, l'implication des exosomes qui sont des vésicules dérivant de l'endosome sécrétées par différents types cellulaires ayant pour rôle le transfert des protéines ARNm et des miARN aux cellules présentes au voisinage ou à distance dans le but de moduler des fonctions immunitaires, l'angiogenèse , la prolifération cellulaire , l'invasion tumorale, et la communication cellulaire a été révélée. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

L'EBV manipule le microenvironnement tumoral à travers le transfert intracellulaire de LMP1 et des molécules de signalisation incluant l'EGFR (Epidermal growth factor receptor) et des miARN viraux. (Meckes et *al.*, 2010 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

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'Interféron par les monocytes, BARF1 bloque l'action de cette cytokine agissant comme un immunomodulateur. (Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012).

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 (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif) 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 et Muraro., 2011 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

Une immunosuppression est observée au site de la tumeur malgré la présence d'une forte proportion de CTLs spécifiques 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 TGFB. (Kanegane et *al.*, 1999 ; Depil et *al.*, 2004 ; Paul, 2012 ; Shearer et *al.*, 2018).

II.6. Anatomie pathologique :

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. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006).

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, ils envahissent la muqueuse et la sous muqueuse pour atteindre les régions adjacentes : fosses nasales, oropharynx, espaces para pharyngés et la base du crâne (avec possible atteinte des nerfs crâniens). Macroscopiquement c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrante et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques de cancer nasopharyngiens ; les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs.(Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Cohen et *al.*, 2008 ; Ngulefac et *al.*, 2012 ; Zhao et *al.*, 2014).

II.6.1. Les carcinomes :

Les carcinomes non glandulaires représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum qu'on dénomme aussi NPC (Nasopharyngeal carcinoma). La classification utilisée de nos jours est celle de l'OMS 1991 (Barnes et *al.*, 2006), reconnaissant 3 types histologiques :

- Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant ou type I (Figure 9), comparable à celui retrouvé dans les autres localisations des VADS. Ce type histologique représente 30 à 40% des NPC survenant dans les zones de faible incidence du cancer nasopharyngien, tandis que son incidence est extrêmement réduite dans les zones d'endémie. (Huang, 1990 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Cohen et *al.*, 2008).

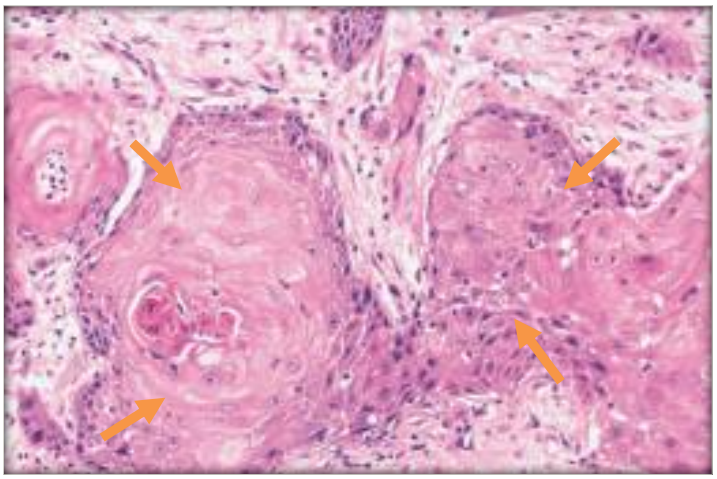


Figure 9 : Carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 (Barnes et *al.*, 2006).

- Carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant ou type II (Figure 10) représentant 15 à 20% des cas. (Huang, 1990 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Cohen et *al.*, 2008).

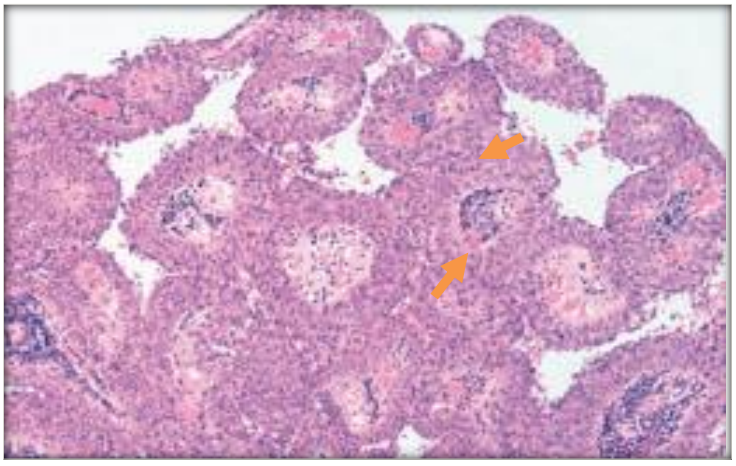


Figure 10 : carcinome épidermoïde non kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 (Barnes et *al.*, 2006).

- Carcinome indifférencié de type nasopharyngé ou UCNT ou type III (Figure 11), lié à des facteurs génétiques et à l'infection par l'EBV (Epstein-Barr virus). L'aspect histologique est particulier, caractérisé par la présence de grandes cellules tumorales

aux limites indistinctes, pourvues de noyaux de grande taille, clairs renfermant de gros nucléoles, associées à des lymphocytes abondants. Cette forme histologique est la plus fréquemment, retrouvée dans la majorité des études qui rapportent une fréquence variant entre 64% et 99% selon les zones à bas ou à haut risque respectivement.(Huang, 1990 ; Cvitkovic et *al.*, 1993 ; Altun et *al.*, 1995 ; Saussez et *al.*, 1997 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Cohen et *al.*, 2008 ; Shen et *al.*, 2009 ; Ngulefac et *al.*, 2012).

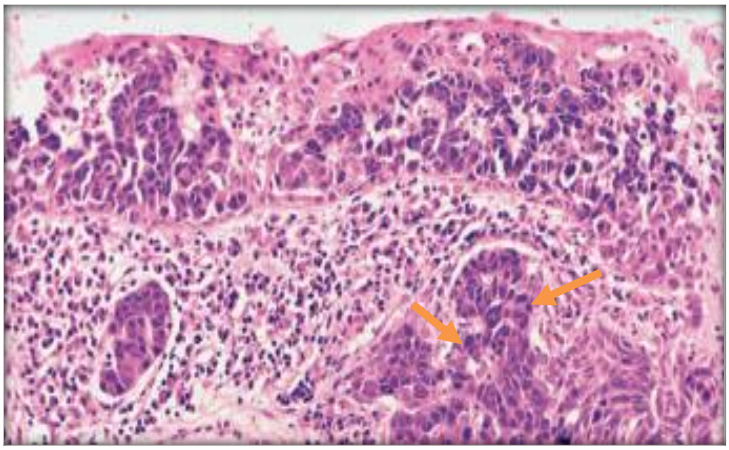


Figure 11 : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé sous microscopie optique HE x 400 (Barnes et *al.*, 2006).

Les caractères histologiques des UCNT peuvent aider au diagnostic de métastase de carcinome nasopharyngé. Parfois, des similitudes peuvent exister avec d'autres tumeurs maligne ou lymphomes justifiant l'intérêt des techniques immunohistochimiques et de la sérologie EBV qui utilisent des anticorps spécifiques monoclonaux et surtout polyclonaux dirigés contre un ou plusieurs déterminants antigéniques.(Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Shen et *al.*, 2009).

II.6.2. Les lymphomes :

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à 15%). Il s'agit souvent d'un lymphome nasosinusal, et nasopharyngien, en règle d'architecture diffuse et le plus souvent constitué de grandes cellules, souvent immunoblastiques, de haute malignité. Le lymphome T angiocentrique, principalement responsable de lésions nécrosantes nasosinusales, peut intéresser le rhinopharynx sous forme d'une muqueuse épaisse et ulcérée. Les biopsies doivent être profondes pour être

contributives. Certains lymphomes T s'accompagnent d'une hyperplasie malpighienne importante pseudotumorale.(Alfred et *al.*, 2003 ; Kharoubi, 2005 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Tebra et *al.*, 2011 ; Ngulefac et *al.*, 2012 ; Ouraini et *al.*, 2015).

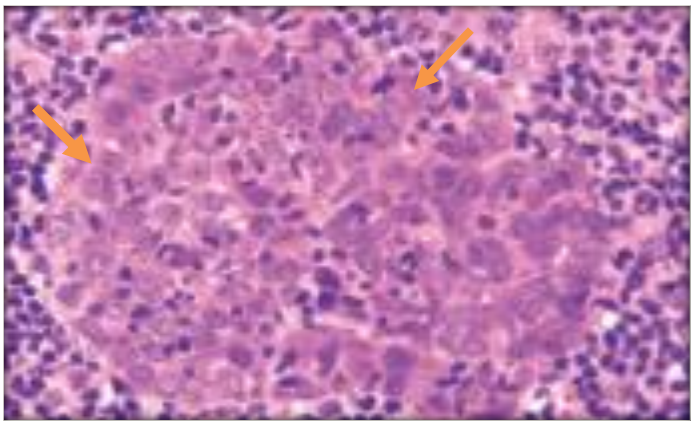


Figure 12 : Lymphome nasopharyngien sous microscopie optique HE x 400 (Barnes et *al.*, 2006).

II.6.3. Autres tumeurs :

Le rhabdomyosacrome du cavum (Figure 13) est une tumeur à différenciation musculaire striée, fréquente chez l'enfant (2ème localisation après l'orbite). (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006).

Les adénocarcinomes et leurs variantes, ainsi que toutes les tumeurs développées à partir du tissu osseux ou de soutien peuvent se voir au niveau du cavum, mais sont très rares, voire exceptionnelles chez l'adulte.(Alfred et *al.*, 2003 ; Kharoubi, 2005 ; Barnes et *al.*, 2006 ;Ferlito et *al.*, 2007).

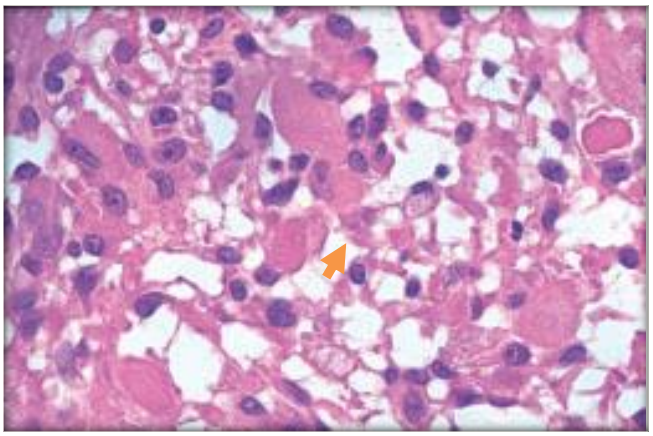


Figure 13 : Rhabdomyosarcome nasopharyngien sous microscopie optique HE x 400 (Barnes et *al.*, 2006).

II.7. Extention tumorale du cancer du cavum :

Les cancers du cavum naissent le plus souvent au niveau de la fossette de Rosenmüller, les voies d'extension se font essentiellement en sous muqueux ou en intramuqueux, le long des fibresmusculaires, des plans fibrocartilagineux, des gaines nerveuses, dans le périoste et la cavité médullaire. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Ferlito et *al.*, 2007). Ils se développent à travers les zones de moindre résistance et envahissent desstructures plus résistantes : cartilage tubaire et le fascia pharyngobasilaire.L'extension est multidirectionnelle :

- En avant, elle se fait vers les fosses nasales. (Varan et *al.*, 2000 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Zhang et *al.*, 2017).
- Latéralement, elle se fait vers la trompe d'Eustache, l'espace parapharyngé, le muscle ptérygoïde, l'espace rétrostylien, l'espace préstylien et sous parotidien. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Zhang et *al.*, 2017).
- En haut, elle se fait vers la base du crâne,notamment le sinus sphénoïdal, le sinus caverneux et la fosse temporale moyenne. (Varan et *al.*, 2000 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Zhang et *al.*, 2017).
- En bas, elle se fait versl'oropharynx le long des vaisseaux jugulaires et carotidiens. (Varan et *al.*, 2000 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Zhang et *al.*, 2017).
- En arrière, elle se fait vers l'espace rétropharyngé, l'espace prévertébral et le clivus. (Varan et *al.*, 2000 ;Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Zhang et *al.*, 2017).

Les métastases ganglionnaires sont très fréquentes dans le carcinome indifférencié (80 à 90% cas) et sont souvent bilatérales. (Buchwald et *al.*, 2002 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Toumi et *al.*, 2010 ; Sharma et *al.*, 2010 ; Kontny et *al.*, 2016 ; Luo et *al.*, 2016 ; Zhang et *al.*, 2017). Les ganglions sous mastoïdiens et les ganglions rétropharyngés sont fréquemment envahis.

Le carcinome épidermoïde kératinisant est moins souvent métastatique, mais il a tendance à récidiver localement. L'incidence des métastases est plus élevée pour les carcinomes nasopharyngiens que pour les autres carcinomes des VADS. (Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006 ; Sharma et *al.*, 2010 ; Zhang et *al.*, 2017).

La survenue de métastases viscérales est fortement corrélée à l'envahissement ganglionnaire. Les sites métastatiques les plus fréquents sont osseux (70%), pulmonaires, hépatiques et ganglionnaires extracervicaux à savoir : axillaires, médiastinaux et rétro-péritonéaux. (Sham et *al.*, 1990 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Barnes et *al.*, 2006).

Les modalités d'extension du cancer du cavum sont schématisées dans la Figure 14.

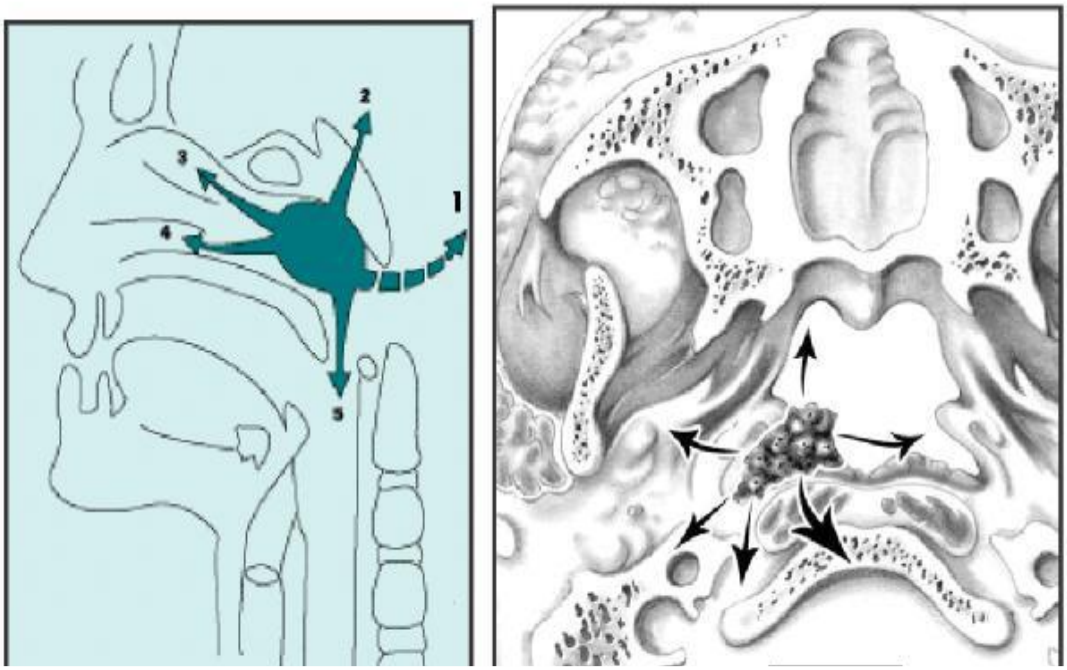


Figure 14 : Modalités d'extension des cancers du cavum.

(1-oreille moyenne, 2-base du crâne, 3-ethmoïde et orbite, 4-fosse nasales, 5-oropharynx). (Rachidi, 2016)

III. Prise en charge du cancer du cavum :

III.1. Diagnostic du cancer du cavum :

Cliniquement, le diagnostic du cancer du cavum est difficile 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. (Boussen et *al.*, 2010 ; Morinet et Marty., 2010 ; Hu et *al.*, 2018).

III.1.1. Symptomatologie :

Les signes cliniques révélateurs les plus fréquentssont :

- Adénopathies cervicales : principal signe révélateur, observé dans plus de 50% des cas, il s'agit d'une ou de plusieurs adénopathies uni- ou bilatérales, le plus souvent hautes et postérieures, sous-digastriques, jugulo-carotidiennes, spinales postérieures ou plus rarement sus-claviculaires. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Chen et *al.*, 2015).
- Signes otologiques : présents dans 40 à 60 % des cas, souvent unilatéraux à type de :
  - Hypoacousie de transmission en rapport avec une otite séro-muqueuse.(Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015).
  - Acouphènes uni- ou bilatérales ou plus rarement otalgie ou otorrhée (Boussen et *al.*, 2005 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015).
- Signes rhinologiques : doivent évoquer une origine tumorale surtout lorsqu'ils sont unilatéraux et comprennent :
  - Obstruction nasale uni- ou bilatérale. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015).
  - Epistaxis répétées évidentes ou au mouchage. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Chen et *al.*, 2015).
  - Ecoulement nasal persistant, parfois sanguinolent non amélioré par le traitement.(Lee et *al.*, 2005 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010).

- Signes neurologiques : l'atteinte des nerfs crâniens voisins du cavum 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. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Chen et *al.*, 2015).
- Des algies de l'hémiface ou du pharynx par atteinte du V ou du IX. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Morinet et Marty., 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015).
- Des céphalées ou hémicrânies en rapport avec une extension endocrânienne. (Morinet et Marty., 2010 ; Chen et *al.*, 2015).

- 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. (Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Bourezgui et *al.*, 2009 ; Morinet et Marty., 2010 ; Chen et *al.*, 2015).

III.1.2. L'examen clinique :

L'examen clinique est basé sur un examen ORL complet, rhino- et otologique en particulier, avec exploration de toutes les aires ganglionnaires cervicales et doit être complété par la radiologie et l'étude anatomopathologique. (Alfred et *al.*, 2003 : Boussen et *al.*, 2010 ; Morinet et Marty., 2010).

III.1.2.1. La rhinoscopie :

Dans la zone de haute et de moyenne incidence (Asie du Sud-Est et Maghreb), toute adénopathie haute associée ou non à des symptômes otologiques ou rhinologiques impose un examen clinique centré sur le nasopharynx 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.(Alfred et *al.*, 2003 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).

Cette étape capitale permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension et de pratiquer la biopsie diagnostique à la pince. (Alfred et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2010).

La rhinoscopie postérieure au miroir est difficile à réaliser, surtout chez les jeunes enfants ou les patients à réflexe nauséeux 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 se fait sous anesthésie générale. (Alfred

et *al.*, 2003 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Kontny et *al.*, 2016).

III.1.2.2. L'otoscopie :

Pratiquée d'une manière systématique, pouvant être normale en cas de tumeur localisée du toit, ou évoquant le diagnostic tumoral dans les cas typiques en mettant en évidence un aspect d'otite séreuse.(Alfred et *al.*, 2003 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).

III.1.2.3. L'examen de l'oropharynx :

Il recherche une extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes. L'appréciation de l'état dentaire est importante afin d'évaluer les soins et extractions nécessaires avant la radiothérapie. (Alfred et *al.*, 2003 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).

III.1.2.4. L'examen des aires ganglionnaires cervicales :

Il est essentiellement concentré sur la région cervico-faciale, les adénopathies sont fréquemment volumineuses (> 3 cm) dans plus de 60 % des cas(Figure 15).

La présence d'une infiltration ou d'une perméation cutanée est suggestive d'une forme évoluée de la maladie. Sur un schéma précis, sont représentés leur taille mesurée à la règle ou au pied à coulisse, leur siège, leur nombre ainsi que la latéralité. La taille et le siège des adénopathies sont les éléments clés de classification TNM(Tumor-Nodes-Metastases). (Alfred et *al.*, 2003 ; Lee et *al.*, 2005 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Sun et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016 ; Marnouche et *al.*, 2017).



Figure 15 : Adénopathie cervicale volumineuse évoquant un cancer de cavum.(Carle et *al.*, 2012)

III.1.3. Examens complémentaires :

Les examens complémentaires englobent :

- La biopsie tumorale **:** indispensable et systémique pour l'examen anatomopathologique qui confirme le diagnostic de cancer du cavum et précise le type histologique.(Alfred et *al.*, 2003 ; Buchwald et *al.*, 2004 ; Kovacs et *al.*, 2005 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).
- TDM **:** Le Scanner cervico-facial centré sur le cavum et la base du crâne est systématique car indispensable pour apprécier le volume tumoral et préciser les rapports de la tumeur avec l'os, notamment la base du crâne. Il précise aussi la présence d'adénopathies. (Alfred et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).
- IRM: L'imagerie par résonance magnétique du cavum et de la base du crâne est systématique car elle définit les limites tumorales et donne avec précision les rapports de la tumeur avec les méninges et les éléments vasculo-nerveux parapharyngés. (Alfred et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ;Jiang et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016).
- Bilan biologique standard : il peut révéler un syndrome inflammatoire (évaluation de la vitesse de sédimentation ou da la fibrinémie), une anomalie hématologique (anémie inflammatoire, un syndrome paranéoplasique ou une cytopénie pouvant faire suspecter un envahissement médullaire) ou des anomalies du bilan hématique ou

phosphocalcique évocatrices de métastases hépatiques ou osseuses. (Saussez et *al.*, 1997 ; Su et *al.*, 2017).

- Sérologie EBV : elle est d'un grand intérêt pour le diagnostic des cancers de cavum dans les régions à haut risque, de plus, elle a un intérêt dans la surveillance de l'efficacité du traitement et la recherche de récidives. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Saussez et *al.*, 1997 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Morinet et Marty., 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Coghill et *al.*, 2018).
- Dosage des marqueurs tumoraux : Le Cyfra 21, testé sur des patients chinois, tunisiens et algériens semble être un des marqueurs sériques les plus prometteurs avec une sensibilité de plus de 80 %. (Karray-Hakim et *al.*, 2009 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Bendjemana et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; M'Hamdi et *al.*, 2016). Le CCL27 s'avère un bon biomarqueur tumoral à doser selon une étude récente. (Mao et *al.*, 2018). Le dosage de la charge virale sérique par PCR de la région Bam H1-W est également une méthode intéressante évoluantle pronostic. (Leung et *al.*, 2004 ; Chen et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Joshua et *al.*, 2016 ; Coghill et *al.*, 2018).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 cancer nasopharyngien pour le diagnostic et le suivi après traitement.(Alfred et *al.*, 2003 ; Leung et *al.*, 2004 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Joshua et *al.*, 2016 ; Su et *al.*, 2017 ; Coghill et *al.*, 2018).

III.1.4. Le bilan d'extension tumorale :

Il permet la recherche de métastases à distance qui peuvent être pulmonaire, hépatique, osseuse ou cérébraleet cepar scanner thoracique, bilan hépatique, bilan biologique, écographie et scintigraphie osseuse. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Chen et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Kontny et *al.*, 2016 ; Marnouche et *al.*, 2017).

III.1.5. Classification anatomo-clinique des cancers du cavum :

La classification de l'AJCC (American Joint comittee on Cancer) qui date de 2002 (Tableau 2) offre une bonne définition des groupes pronostiques en corrélation avec le stade TNM de la classification de l'OMS tenant en compte trois facteurs pronostiques indépendants : (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Fleury et *al.*, 2010 ; Carle et *al.*, 2012 ; Sun et *al.*, 2012 ; Zeng et *al.*, 2015) :

- T: La taille initiale de la tumeur.

- N: L'atteinte ganglionnaire.

- M: L'existence de métastases à distance.

Tableau 2 : Classification par stades AJCC 2002. (Fleury et *al.*, 2010).

Stade I	T1N0M0
Stade II	II A : T2AN0M0
	II B : T1N1M0 ; T2AN1M0 ; T2BN0N1M0
Stade III	T1N2M0, T2N2M0, T3N0N1N2M0
Stade IV	IV A : T4N0N1N2M0
	IV B : all T, N3M0
	IV C : all T,all N,M1

III.2. Traitement des cancers du cavum :

Le traitement sera décidé au terme du bilan clinique et complémentaire et tiendra compte du stade TNM de la tumeur, de l'état général et de l'âge du patient.Les tumeurs du cavum sont généralement radio- et chimiosensibles. Vue que la localisation anatomique complexe ne permet pas la résection, la radiothérapie est le premier choix, cependant, les patients avec les tumeurs localement avancées semblent tirer bénéfice d'un traitement concomitant radio-chimiothérapique. Les thérapies immunologique et génique sont à l'étape expérimentale. (Altun et *al.*, 1995 ; Chan et *al.*, 2004 ; Allain-Launay, 2006 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Morinet et Marty., 2010 ; Sun et *al.*, 2012 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zeng et *al.*, 2015).

III.2.1. La radiothérapie :

Le but de la radiothérapie est l'éradication des cellules cancéreuses tout en épargnant le mieux possible les organes ou les tissus sains avoisinants. La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants principalement des photons et des électrons dont les capacités de pénétration dans les tissus sont différentes.(Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Boussen et *al.*, 2004 ; Shen et *al.*, 2009 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Sun et *al.*, 2012 ; Feng et *al.*, 2013 ; Maingon et *al.*, 2016).

La radiothérapie peut être administrée selon 3 grandes techniques :

- La RT classique : utilisant deux faisceaux latéraux opposés ou réduits selon le cas avec champ sus-claviculaire dont les limites sont déterminées en fonction des repères cliniques et osseux. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Chan et *al.*, 1995 ; Shen et *al.*, 2009 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Sun et *al.*, 2012 ; Braccini et *al.*, 2013).

- La RT conformationnelle 3D : c'est une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions à partir d'une imagerie multi-modale. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Alfred et *al.*, 2003 ;Bakkal et *al.*, 2007 ; Shen et *al.*, 2009 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Sun et *al.*, 2012 ; Braccini et *al.*, 2013 ; Maingon et *al.*, 2016 ; Mahjoubi et *al.*, 2017).
- La RT conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) : il s'agit d'une modulation volontaire de la dose dans l'espace faisceau par faisceau permettant d'optimiser la dose délivrée dans le volume tumoral tout en limitant au maximum la dose au tissu sain. (Altun et *al.*, 1995 ; Alfred et *al.*, 2003 ; Bakkal et *al.*, 2007 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Sun et *al.*, 2012 ;Braccini et *al.*, 2013 ; Lapierre et *al.*, 2014 ; Chen et *al.*, 2015 ; Haberer-Guillerm et *al.*, 2015 ; Jiang et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Maingon et *al.*, 2016 ; Zhang et *al.*, 2017 ; Hu et *al.*, 2018).

  La radiothérapie transcutanée reste le traitement locorégional de référence utilisant un fractionnement habituel de 1,8 à 2 Gy/séance pendant 5 jours/semaine. Les aires ganglionnaires sont traitées par le même faisceau latéral avec réduction à la moelle à 42-45 Gy à des doses de 50 Gy (N0) à 65-70 Gy en cas de N+. La dose minimale doit être au moins de 50 Gy, en dessous de laquelle, un taux élevé de non stérilisation est observé. (Bousen et *al.*, 2010). La technique de traitement a été améliorée par l'apport de l'imagerie (TDM/IRM) et de l'informatisation en permettant de mieuxdéfinirlefaisceaudetraitementen3dimensions et les dosimétries selon l'extension tumorale. L'utilisation de protecteurs tels que l'amifostine utilisée par voie intraveineuse de façon concomitante à la radiothérapie à la dose de 200 mg/m2 en perfusion de 15-30 minutes avant l'irradiation, permet de réduire de manière significative, l'intensité et la durée de la xérostomie dans les carcinomes des voies aéro-digestives supérieures (Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013).

III.2.2. La chimiothérapie :

Les difficultés techniques de la radiothérapie et le risque de rechute métastatique ont incité à revoir l'utilité de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du cavum. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ; Chan et *al.*, 2004 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zeng et *al.*, 2015).

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 montré une activité anti-tumorale contre les cancers du nasopharynx. Des taux de réponses supérieurs

ont été obtenus avec des schémas combinés comme : Cisplatine-5-fluoro-uracile, cisplatine-épirubicine, épirubicine-bléomicine . (Gasmi et *al.*, 1990 ;Altun et *al.*, 1995 ; Venkitaraman et *al.*, 2007 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zeng et *al.*, 2015).

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. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Cvitkovic et *al.*, 1993 ;Altun et *al.*, 1995 ; Chan et *al.*, 2004 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Ghorbal et *al.*, 2017). Trois stratégies thérapeutiques existent :

- La chimiothérapie néoadjuvente :elle est utilisée dans le but de diminuer le taux de dissémination métastasique et d'améliorer le taux de contrôle local par le biais d'une diminution du volume tumoral initial avant la radiothérapie. (Altun et *al.*, 1995 ; Boussen et *al.*, 2004 ; Bakkal et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013 ; Maingon et *al.*, 2016).
- La chimiothérapie adjuvente : son objectif essentiel est de diminuer la probabilité de dissémination métastasique à distance. Elle est délivrée après le traitement local. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ;Chan et *al.*, 1995 ;Boussen et *al.*, 2004 ; Bakkal et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013 ; Hu et *al.*, 2018).
- 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 métastasique. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Altun et *al.*, 1995 ;Boussen et *al.*, 2004 ; Bakkal et *al.*, 2007 ; Orbach et *al.*, 2008 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Feng et *al.*, 2013 ; Jiang et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Maingon et *al.*, 2016 ; Marnouche et *al.*, 2017 ; Hu et *al.*, 2018).

III.2.3 La curiethérapie :

La curiethérapie est une variante de la radiothérapie mais différente de la radiothérapie externe (où des rayons à haute énergie sont dirigés sur la tumeur à partir de l'extérieur du corps).Elle implique le positionnement précis des sources de rayonnements directement sur le site de la tumeur cancéreuse. C'est une technique de rattrapage pour une petite récidive locale chez un malade ayant préalablement reçu une irradiation externe à dose complète,les doses varient de 6 à 24 Gy en 2 à 5 fractions après l'irradiation externe. Elle peut être également 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.(Ardiet et *al.*, 1995 ; Maalej et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Haberer-Guillerm et *al.*, 2015 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Hu et *al.*, 2018).

La technique peut faire appel à une sonde endotrachéale pédiatrique portant les sources radioactives sous anesthésie locale. Le taux de contrôle local de l'association radio-curiethérapie est supérieur à 90 % avec une bonne tolérance. (Ardiet et *al.*, 1995 ; Maalej et *al.*, 2007 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Hu et *al.*, 2018).

III.2.4 Recherches sur les thérapeutiques ciblées :

Ils'agitdanslaplupartdescasdetirerpartidelaprésence du génome viral pour être efficace contre les cellules malignes tout en épargnant les tissus sains. L'ADN d'EBV, qui estunfacteurdemalignité,peutdevenirdanscertainesconditions un facteur de vulnérabilité spécifique des cellules de carcinome du nasopharynx. Trois stratégies entrant dans ce cadre conceptuel sont actuellement proposées :

• Une stratégie fondée sur la rupture de la latence virale ;

• Une stratégie fondée sur l'utilisation de vecteurs adénoviraux conditionnels ;

• Enfin une approche de vaccination anti tumorale.(Rivera et *al.*,2005).

Les stratégies de rupture de la latence virale ont peu de chances d'aboutir à un cycle viral productif complet, ce qui pourrait d'ailleurs avoir des effets délétères (inondation de l'organisme par des particules virales). Leur objectif est plus limité ; il s'agit de faire démarrer et avancer le cycle viral productif jusqu'au point où les cellules malignes exprimerontdesenzymesvirauxsusceptiblesdemétaboliserdespro médicaments.Cespro médicamentsadministrésparvoiegénéralepourraientalorsêtreconvertisenmoléculescytotoxiques spécifiquement dans les cellules malignes. Des observations particulièrement intéressantes ont été faites sur certaines lignéestumoralesdecarcinomedunasopharynxoùlesmédicaments couramment utilisés en chimiothérapie : 5-fluorouracile et cisplatine ont pour effet accessoire de provoquer une rupture de la latence virale avec expression d'enzymes d'EBV capables de métaboliser le ganciclovir (thymidine kinase et produit du gène BGLF4). Cet effet est médié entre autresparl'activationdelaMAP-kinasep38.Commeonpouvait l'espérer, l'adjonction de ganciclovir (un pro médicament métabolisé par la thymidine kinase (TK)) potentialise l'effet cytotoxique du 5-fluoro-uracile dans ces lignées.Ledegrédeverrouillageducycleproductifestvariable d'une lignée à l'autre. Même dans les lignées les plus sensibles,seulement40%descellulesenvironentrentencycle productifsousl'effetdu5-fluoro-uracile;cependant,cepourcentage peut être augmenté grâce à un

traitement simultané parl'acidevalproïque(agentmodifiantlastructuredelachromatine). La possibilité de transposer cette approche en clinique dépendra de la facilité avec laquelle on pourra obtenir une rupture de la latence dans les tumeurs chez les malades, ce qui reste à explorer.(Rachidi et *al*.,2016).

D'autresgroupesélaborentdesapprochesdethérapiegénique fondée sur l'utilisation d'adénovirus recombinants avec réplicationconditionnelle.Cesadénovirusontétéredessinés defaçonàserépliquerexclusivementdanslescellulesexprimantlaprotéineEBNA1.Enoutre,cesvecteurssontarmés de gènes codant pour des protéines pro apoptotiques comme le ligand de Fas ou la protéine BIM. L'injection intra tumorale de ces vecteurs dans des carcinomes du nasopharynx xénogreffés, associée à l'irradiation externe, permet d'obtenirunerégressionmacroscopiquementcomplètemaisprovisoire de ces tumeurs. Fait encourageant, chez l'animal, ladiffusionsystémiquedecesadénovirusréplicatifs,notamment dans le foie, reste très limitée.(Rachidi et *al*.,2016).

Lesapprochesdevaccinationanti-tumoralecibléesurdes protéinesd'EBVdonnentlieuàlafoisàdesrecherchesexpérimentales et à des essais de phase I et de phase II. Les protéines cibles sont le plus souvent la LMP1 et la LMP2. Les premiersessaispubliésétaientfondéssurl'utilisationdecellulesdendritiques autologuespulséesavecdespeptidesreprésentatifsdelaLMP2.Quelquesréponsestumoralespartielles ont été notées lors des essais de phase I . Pour gagner en efficacité,certainsauteurss'oriententversl'utilisationd'adénovirus recombinant codant pour des protéines artificielles capables de générer des dizaines d'épitopes cibles représentatifs des LMP1 et 2 .(Rachidi et *al*.,2016).

D'autresméthodesthérapeutiquesinnovantesvontconsisteràexplorerl'intérêtpotentieldeciblesnonvirales,comme dans d'autres cancers plus courants. On pense aux inhibiteursderécepteursàactivitétyrosine–kinase,commelesinhibiteursdel'EGF-Ràactivitéextra-ouintracellulaire.Àterme, desinhibiteurspharmacologiquesdeMetpourraientavoirun intérêt. Pour terminer, il faut mentionner une approche un peu atypique, fondée sur l'utilisation de nucléosides phosphorés, des molécules conçues pour inhiber des ADN polymérases virales. Certains de ces agents, comme le cidofovir, ont une activité anti-tumorale sur des lignées de carcinomes du nasopharynx xénogreffées, malgré l'absence d'expressiondelapolymérased'EBV.Danscertainscas lecidofovir peut exercer un effet synergique de celui de l'irradiation .(Rachidi et *al*.,2016).

III.3. Le pronostic des cancers de cavum :

La survie à cinq ans est généralement de l'ordre de 50%, allant de 60-70 % pour les T1-T2 N0 à 10-20% pour les T3-T4 N3. L'existence des ganglions palpables fait passer la survie à cinq ans en dessous des 50% dans la mesure où le risque métastasique viscéral devient alors élevé. (Gasmi et *al.*, 1990 ; Cvitkovic et *al.*, 1993 ; Altun et *al.*, 1995 ; Wolden et *al.*, 2000 ; Morinet et Marty., 2010 ; Daoud et *al.*, 2013 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Siti-Azrin et *al.*, 2014 ; Zhang et *al.*, 2016 ; Ghorbal et *al.*, 2017 ; Siti-Azrin et *al.*, 2017 ; Zhang et *al.*, 2017).

Les progrès thérapeutiques en termes de radio- et chimiothérapie ont réduit le taux des rechutes. Les rechutes qui sont locales, isolées et rares peuvent être rattrapées par une ré-irradiation externe ou une curiethérapie.(Wolden et *al.*, 2000 ; Orbach et *al.*, 2008 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Siti-Azrin et *al.*, 2017 ; Zhang et *al.*, 2017 ; Hu et *al.*, 2018).

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.(Cvitkovic et *al.*, 1993 ; Altun et *al.*, 1995 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Chen et *al.*, 2015 ; Luo et *al.*, 2016 ; Ghorbal et *al.*, 2017).

La nasopharyngectomie 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. (Cvitkovic et *al.*, 1993 ;Zhao et *al.*, 2014 ; Luo et *al.*, 2016 ; Siti-Azrin et *al.*, 2017).

La surveillance post-thérapeutique doit être constante et régulière, du fait du risque plus métastatique que de rechute locorégionale. Elle est basée, lors des deux années suivant le traitement, sur un examen trimestriel du cavum couplé à une radiographie du thorax et une échographie abdominale.(Daoud et *al.*, 2000 ; Chan et *al.*, 2004 ; Boussen et *al.*, 2010 ; Sharma et *al.*, 2010 ; Mnejja et *al.*, 2011 ; Daoud et *al.*, 2013 ; Feng et *al.*, 2013 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Ghorbal et *al.*, 2017 ; Siti-Azrin et *al.*, 2017).

L'imagerie nasopharyngée peut se baser sur l'examen TDM ou l'IRM surtout en cas de doute entre une fibrose post thérapeutique ou une rechute locale. (Boussen et *al.*, 2010 ; Mnejja et

al., 2011 ; Feng et *al.*, 2013 ; Bofares et *al.*, 2014 ; Zhao et *al.*, 2014 ; Zeng et *al.*, 2015 ; Luo et *al.*, 2016 ; Sebbar et *al.*, 2016 : Ghorbal et *al.*, 2017 ; Nasr et *al.*, 2017 ; Siti-Azrin et *al.*, 2017).

I. Matériel et méthodes :

L'étude a pour objectif l'estimation de l'incidence des cancers de cavum au niveau de la wilaya de Médéa sur le plan rétrospectif tout en s'intéressant sur le type histologique, le sexe et la tranche d'âge concernée ainsi que la comparaison avec les cancers les plus fréquents.

Afin de répondre à cet objectif, une enquête épidémiologique intéressant les années 2015, 2016 et 2017, couplée à une étude histopathologique des cas enregistrés dans l'année 2018 a été abordée dans la limite de la période de stage comprise entre le début d'Octobre 2017 et la fin d'Avril 2018. L'étude épidémiologique et histopathologique s'est déroulée au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques AMROUN LAP à Médéa, le service d'anatomie et de cytologie pathologiques ainsi que le service d'épidémiologie et de médecine préventive de l'EPH Mohamed Boudiaf Médéa tout en ayant l'autorisation de la DSSP de Médéa de consulter le registre de cancer de la wilaya de Médéa.

I.1. Rappel géographique sur la région d'étude :

Médéa (Figure 16), Capitale du Titteri, est située à 88 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle s'étend sur une superficie de 8.775,65 Km² etest composée de 19 Daïras et de 64 communes. La population totale de la wilaya est estimée à 861 204 habitants (2017), soit une densité de 99 habitants par Km². (Anonyme., 2018).

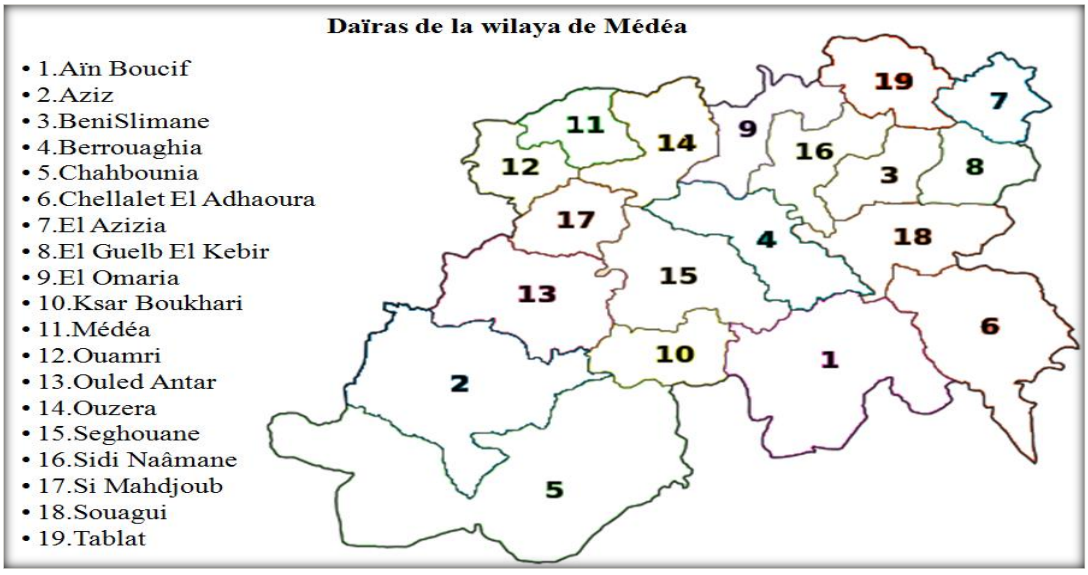


Figure 16 : Division administrative de la wilaya de Médéa.(Anonyme., 2018).

I.2. L'étude épidémiologique :

Les cancers de cavum confirmés histologiquement (nouveaux cas sans antécédents) ont été pris en considération dans l'étude. Pour rendre le risque d'erreur ou d'omission nul, les registres des laboratoires n'ont pas été pris en considération dans l'étude car les informations qui en sont figurées sont le plus souvent incomplètes, une recherche minutieuse et exhaustive a été donc faite directement sur les comptes rendus archivés.Les cas enregistrés au niveau du laboratoire privé AMROUN LAP ou du service d'anapath de l'EPH Médéa ont été rapportés. L'incidence est définie par le nombre de nouveaux cas déclarés dans une période de temps (généralement une année) par rapport à 10^5 habitants.Elle a été calculée à l'aide du logiciel XLSTAT.17. en tenant en compte les caractères suivant : l'année en question, l'âge, le sexe, la provenance du patient (Daïra) et le type histologique de la tumeur et enfin la comparaison de l'incidence du cancer du nasopharynx avec celle des cancers les plus fréquents enregistrés dans le registre du cancer de la DSSP de la wilaya de Médéa. L'analyse statistique des résultats a été conduite à l'aide du logiciel SPSS17.0.

I.3. L'étude histopathologique :

L'étude histopathologique conduisant au diagnostic du cancer du cavum a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques AMROUN LAP à Médéa.

Le matériel biologique est représenté par les biopsies de cavum prélevées sur différents patients consultant aux : services ORL des différents EPH de la wilaya, cabinets ORL privés (Médéa, Blida et Alger), cliniques privées (Blida, Alger).

Le matériel non biologique est représenté par le matériel de laboratoire utilisé pour l'étude histopathologique. (Annexe 2).

L'étude histopatholgique a été entreprise selon la technique de MARCK (2010) décrite ci-après :

- **L'observation macroscopique :**

Les biopsies de cavumétiquetées et mises dans des flacons contenant du formol à 10% dont le volume doit être supérieur à celui du prélèvement d'au moins dix fois pour permettre

une bonne fixation ont été examinées à l'œil nu et incluses en totalité après un délai de fixation de 24 heures. (Annexe 3, Figure 36).

- **La déshydratation :**

La désyhdratation des prélèvements a été faite automatiquement au moyen de l'automate Leica TP 1020 (Annexe 3, Figure 37). Les prélèvements ont été mis dans des cassettes, ces dernières ont été placées dans le panier de l'automate de déshydratation qui fera le parcours dans des bacs contenant respectivement du formol à 10%, de l'éthanol à titre croissant (55° à 100°), du xylène et de la paraffine à 60°C.

Le formol est utilisé pour permettre une bonne fixation, l'éthanol à titre croissant assure la sortie graduelle de l'eau à partir des tissus, la substitution de l'alcool par le xylène est nécessaire pour préparer les tissus à l'enrobage dans un milieu hydrophobe à savoir : la paraffine.

- **L'inclusion en paraffine :**

Les prélèvements ont été mis dans des moules en acier et enrobés dans la paraffine (Annexe 3, Figure 38) en utilisant la station d'enrobage Leica EG 1150.11. (Annexe 3, Figure 39).

- **La coupe histologique :**

Des coupes histologiques de l'épaisseur de 4 µm ont été réalisées avec un microtome Leica RM2125 (Annexe 3, Figure 40 et 41) après congélation des blocs confectionnés. Les lames sont mises à sécher sur une plaque chauffante Leica HI 1220 thermostatée à 60°C (Annexe 2, Figure 33) pendant une heure puis dans une étuve MEMMERT à 100°C pendant 10 minutes. (Annexe 2, Figure 34).

- **La coloration :**

La coloration histologique utilisée est la coloration HE : Hématoxyline-Eosine permettant de visualiser les tissus et cellules d'aspect normal ou pathologique. (Tableau 3, Annexe 3, Figure 42).

Tableau 3 : Etapes de la coloration HE. (Marck, 2010).

Etapes	**HE avec déparaffinage**
Xylène	5 min x 3 bains
Ethanol absolu	2 min x 2 bains
Ethanol 95°	2 min
Eau	1 min x 2 bains
Hématoxyline de Harris	2 min
Eau courante	1 min x 2 bains
Eosine 0.02%	1 min 30 sec
Eau courante	1 min x 2 bains
Ethanol 95°	1min
Ethanol absolu	1 min x 2 bains
Ethanol 95°	15 sec x 2 bains
Ethanol absolu	1 min x 2 bains
Xylène	1 min x 2 bains

- **Le montage :**

La protection de la préparation histologique sur la lame est assurée par une lamelle couvre objet imprégnée d'une résine synthétique ou milieu de montage (Annexe 2, Figure 35) en association avec du xylène permettant sa solubilisation (Annexe 3, Figure 43). Les lames sont par la suite mises à sécher à l'air libre quelques minutes avant l'observation microscopique. (Annexe 3, Figure 44).

- **L'observation microscopique :**

Les préparations histologiques colorées à l'HE sont observées minutieusement au microscope optique Leica DM 750 aux grossissements 100, 400 puis 1000 à l'immersion si nécessaire.

II. Résultats et discussion:

II.1. Résultats :

Au total 92cas de cancer de cavum confirmés histologiquement ont été inclus dans l'étude dont 89 cas concernant l'étude rétrospective (2015, 2016 et 2017) et 3 cas enregistrés à partir de Janvier 2018 jusqu'à la fin d'Avril 2018 au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques AMROUN LAP ainsi que le service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EPH Médéa.

II.1.1.Etude épidémiologique :

Les résultats relatifs à l'étude épidémiologique concernant les années 2015, 2016 et 2017 tirés du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques AMROUN LAP, du service d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'EPH Médéa ainsi que du service d'épidémiologie et de médecine préventive sont présentés ainsi :

II.1.1.1. Répartition des résultats selon les années :

Le nombre de cas de cancer nasopharyngien ainsi que son incidence recensés dans le cadre de l'étude rétrospective sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Nombre de cas et incidence du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa durant les années 2015-2016-2017.

Année	Nombre de cas enregistrés	Incidence pour 10^5 habitants
2015	17	1.97
2016	41	4.76
2017	31	3.59

L'incidence du cancer du cavum au cours des années 2015, 2016 et 2017 est représentée dans la Figure17.

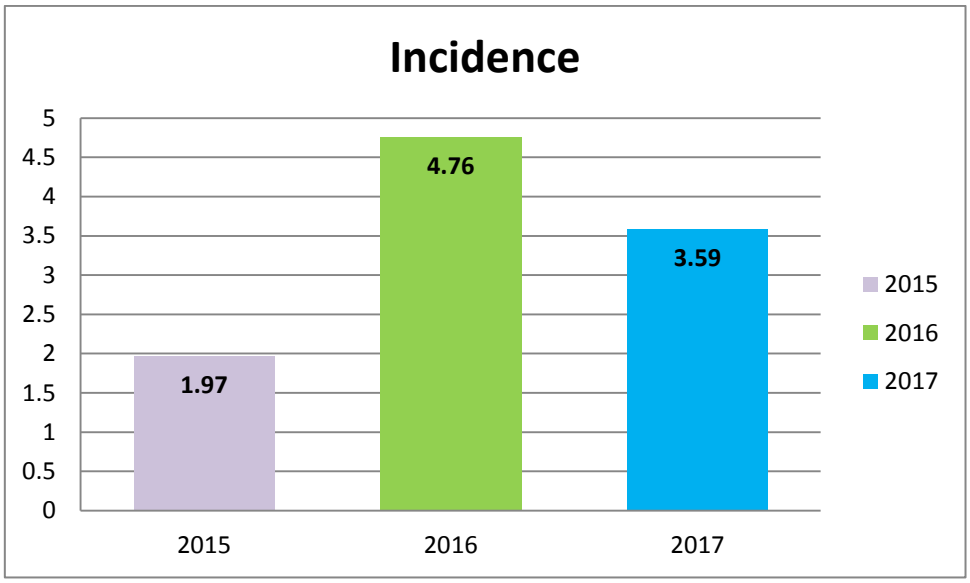


Figure 17: Incidence du cancer de cavum (2015-2016-2017).

D'après le Tableau 4 et la Figure 17 on remarque que l'incidence du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa était de 1.97 cas / 10^5 habitants durant l'année 2015, une élévation a été remarquée pendant l'année 2016 avec 4.76 cas / 10^5 habitants puis une légère diminution en 2017 : 3.59 cas / 10^5 habitants, néanmoins il n'existe aucune différence significative entre ces valeurs ($P > 0.05$) suggérant la stabilité de la situation épidémiologique du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa avec une incidence globale ne dépassant pas 5 cas / 10^5 habitants.

II.1.1.2. Répartition des résultats selon l'âge :

La répartition des cas de cancer nasopharyngien en fonction de l'âge au niveau de la wilaya de Médéa au cours des années prises en considérationdans l'étude rétrospective est donnée dans le Tableau5.

Tableau 5 : Répartition des cas de cancer de cavum en fonction de l'âge.

Age/ Année	2015	2016	2017
[10,19]	3	4	3
[20 ,29]	2	1	5
[30, 39]	2	3	3
[40, 49]	1	8	6
[50, 59]	2	9	5
[60, 69]	7	8	5
[70, 79]	0	8	4
Total	17	41	31

Les résultats figurés dans le Tableau 5 sont traduits dans la Figure 18.

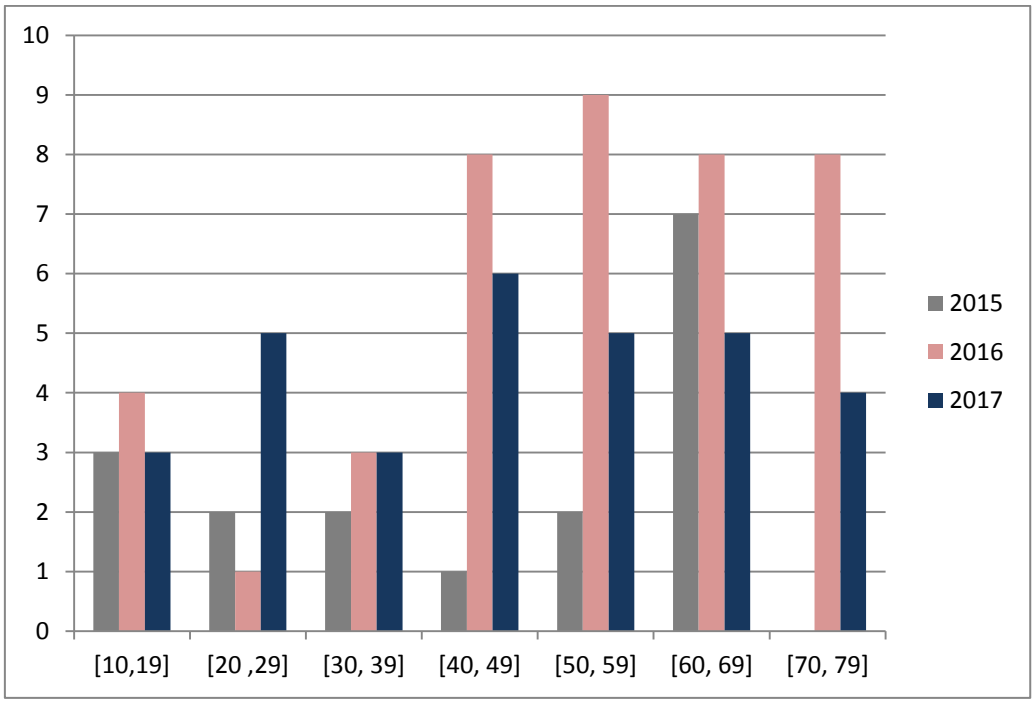


Figure 18 : Répartition des cas de cancer de cavum en fonction de l'âge.

D'après le Tableau 5 et la Figure 18, les tranches d'âge (40-49), (50-59) et (60-69) viennent en tête avec une différence statistiquement significative par rapport aux autres classes (P <0.05). L'âge moyen est estimé à 55 ± 10 ans.

II.1.1.3. Répartition des résultats selon le sexe :

La répartition des cas du cancer de cavum en fonction du sexe au niveau de la wilaya de Médéa au cours des années prises en considération dans l'étude rétrospective est donnée dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Répartition des cas de cancer de cavum selon le sexe.

Sexe / Année	2015	2016	2017
Homme	10	31	23
Femme	7	10	8
Total	17	41	31
Sex-ratio	1.43	3.1	2.87

D'après le tableau 6 on remarque une prédominance des cancers de cavum chez l'homme au niveau de la wilaya de Médéa. Le *Sex-ratio* est de 1.43, 3.1 et 2.87 pour les années 2015, 2016 et 2017 respectivement.

La Figure 19 traduit les résultats figurés dans le Tableau 6.

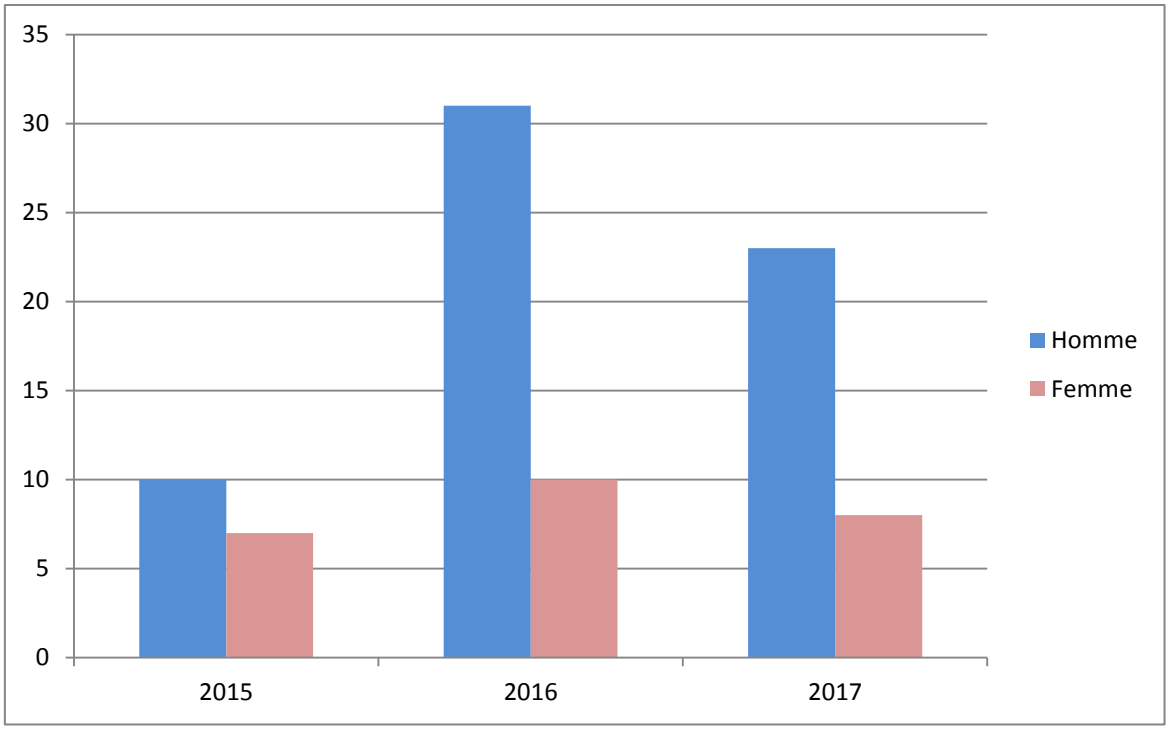


Figure 19 : Répartition des cas de cancer du cavum selon le sexe (2015-2016-2017).

La prédominance masculine est nette sur la Figure 19, en effet il existe une différence statistiquement significative entre les deux sexes.

La Figure 20 montre le pourcentage des cas de cancer du cavum selon le sexe durant les trois années relatives à l'étude rétrospective.

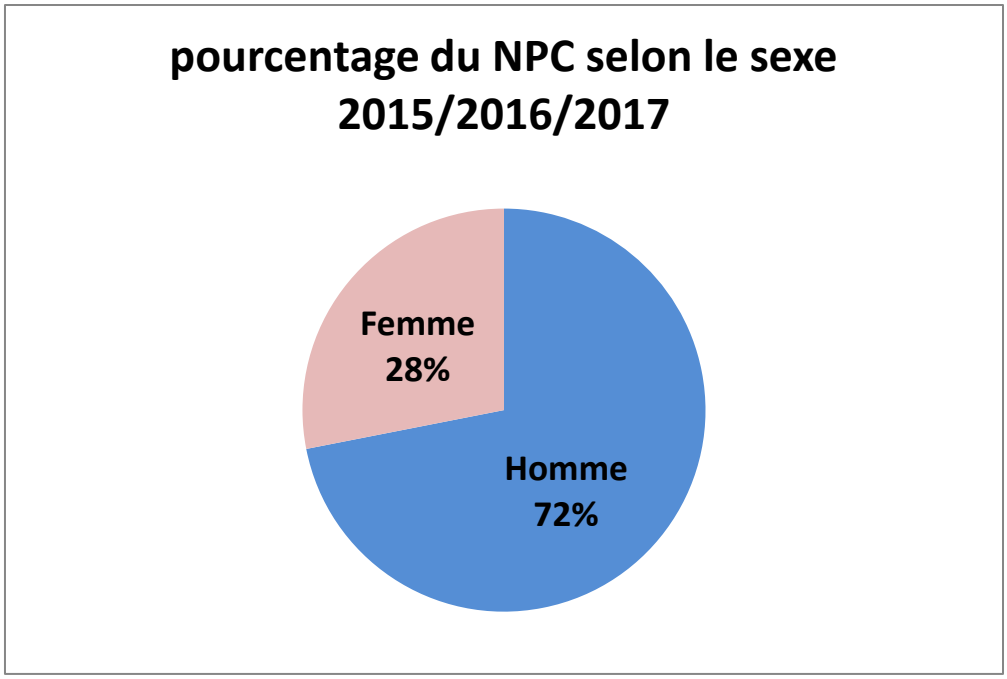


Figure 20 : Pourcentage du cancer du nasopharynx (NPC) chez le sexe masculin et féminin (2015, 2016 et 2017).

D'après la Figure 20 on observe que prés de trois quarts des cas de cancer de cavum dans la wilaya de Médéa aucours des années 2015, 2016 et 2017 touchent le sexe masculin (72 %).

II.1.1.4. Répartition des résultats selon les Daïras de Médéa:

Le nombre de cas de cancer de cavum ainsi que son incidence au niveau de la wilaya de Médéa selon lesDaïras au cours des années prises en considération dans l'étude rétrospective sont données dans les Tableaux 7 et 8 respectivement.

Tableau 7 : Nombre de cas de cancer du cavum selon les Daïras de Médéa.

Daïras /Année	2015	2016	2017
	Nombre de cas	Nombre de cas	Nombre de cas
Ainboucif	1	3	4
Berrouaghia	1	1	1
Chahbounia	0	1	2
El Azizia	0	1	1
Ksar Boukhari	1	2	2
Médéa	5	18	12
Souagui	0	2	1
Tablat	1	4	3
El Omaria	7	8	5
Beni Slimane	1	1	0
Total	17	41	31

Les résultats relatifs au nombre de cas par Daïras sont traduits dans la Figure 21.

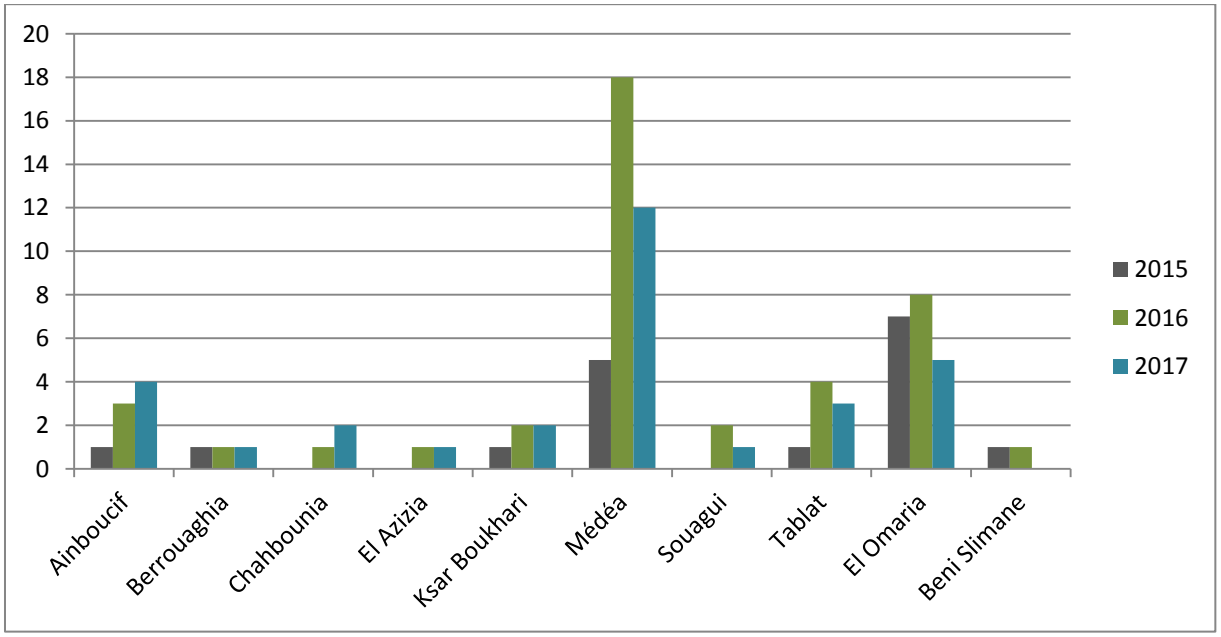


Figure 21 : Répartition des résultats selon les Daïras de Médéa (2015, 2016 et 2017).

D'après ces résultats, la Daïra de Médéa présente le plus grand nombre de cancer nasopharyngien par rapport aux autres Daïras de la wilaya, mais comme il existe une disparité dans le nombre d'habitants entre les différentes Daïras de la wilaya de Médéa, le calcul de l'incidence par Daïras s'impose alors (Tableau 8).

Tableau 8 : Incidence du cancer de cavum par Daïra. (voir annexe 4)

Daïras /Année	2015	2016	2017
	Incidence / 10^5 habitants	Incidence / 10^5 habitants	Incidence / 10^5 habitants
Ainboucif	2.04	6.13	8.17
Berrouaghia	1.41	1.41	1.41
Chahbounia	0	2.53	5.07
El Azizia	0	3.80	3.80
Ksar Boukhari	1.29	2.59	2.59
Médéa	3.27	11.79	7.86
Souagui	0	6.16	3.08
Tablat	2.41	9.66	7.25
El Omaria	21.59	24.68	15.42
Beni Slimane	1.97	1.97	0

Les résultats figurés dans le Tableau 8 sont représentés dans les Figures 22 , 23 et 24.

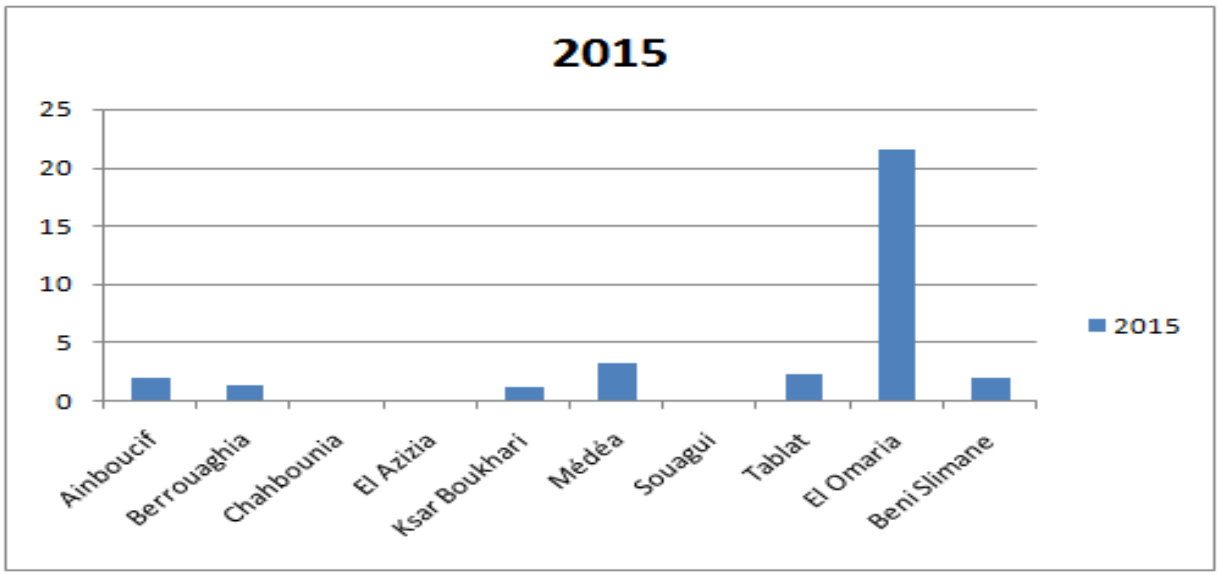


Figure 22 : Incidence du NPC par Daïras durant l'année 2015.

Durant l'année 2015, la Daïra d'El-Omaria a enregistré l'incidence la plus élevée pour le cancer de cavum (21.59 cas / 10^5 habitants), la Daïra de Médéa se classe la deuxième avec une incidence de 3.27 cas / 10^5 habitants suivie par 2.41 cas/ 10^5 habitants à Tablat.

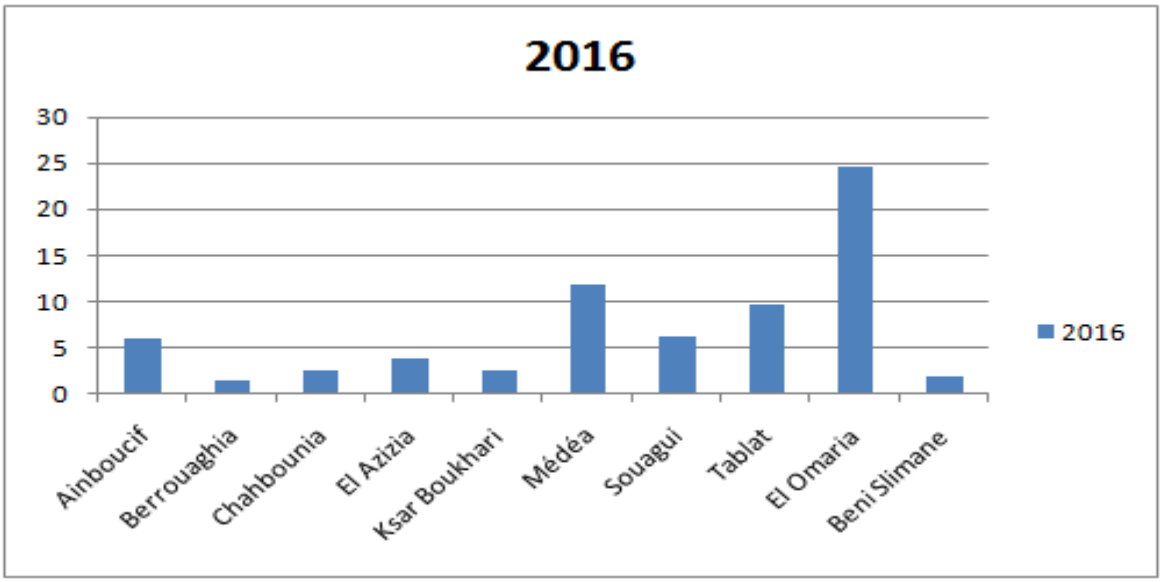


Figure 23 : Incidence du cancer du cancer du nasopharynx par Daïra durant l'année 2016.

Concernant l'année 2016, l'incidence du NPC était encore plus élevée à El-Omaria avec 24.68 cas / 10^5 habitants contre 11.79 cas / 10^5 habitants et 9.66 cas/ 10^5 habitants au niveau de la Daïra de Médéa et de Tablat.

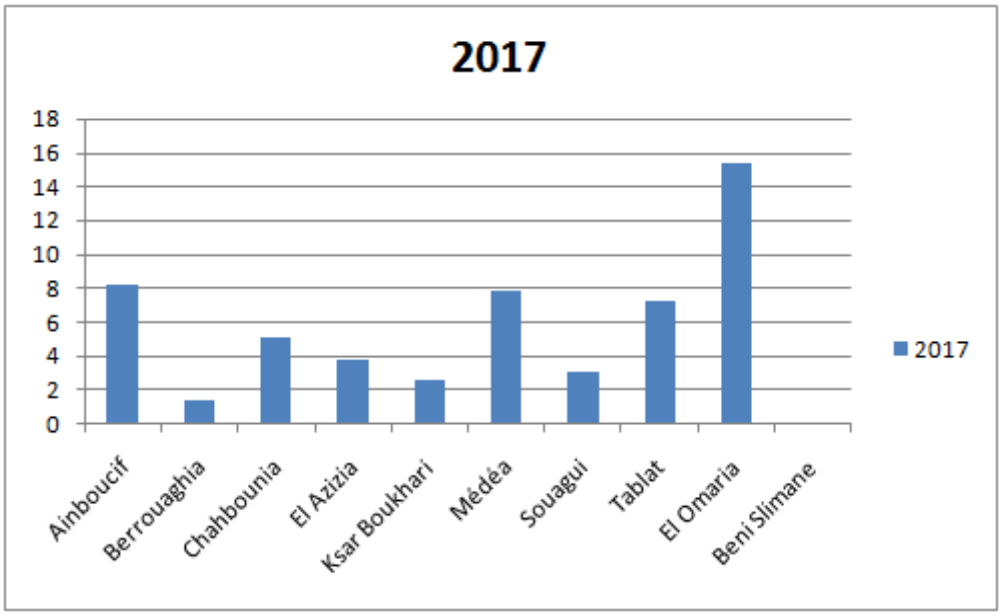


Figure 24 : Incidence du NPC par Daïras durant l'année 2017.

Concernant l'année 2017, la Daïra d'El-Omaria a été toujours la plus touchée par le cancer de cavum avec une incidence de 15.42 cas /10^5 habitants, la Daïra de Médéa a été classée la troisième laissant sa place pour la Daïra de Ainboucif (7.86 / 10^5 habitants contre 8.17/ 10^5 habitants respectivement).

Les causes à l'origine de l'incidence alarmante au niveau de la Daïra d'El-Omaria doivent être recherchées, une enquête épidémiologique minutieuse avec investigation des facteurs de risques génétiques et alimentaires doit être entreprise.

II.1.1.5. Répartition des résultats selon le type histologique :

La répartition des cas du cancer de cavum au niveau de la wilaya de Médéa en fonction du type histologique de la tumeur au cours des années prises en considération dans l'étude rétrospective est donnée dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Répartition des résultats selon le diagnostic anatomopathologique.

Anapath/Année	2015	2016	2017
Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (Type I)	3	7	3
Carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant (Type II)	0	2	1
UCNT (Type III)	14	29	23
Lymphome	0	3	4
Autres tumeurs	0	0	0
Total	17	41	31

Les résultats présentés dans le Tableau 9 sont reproduits dans la Figure 25.

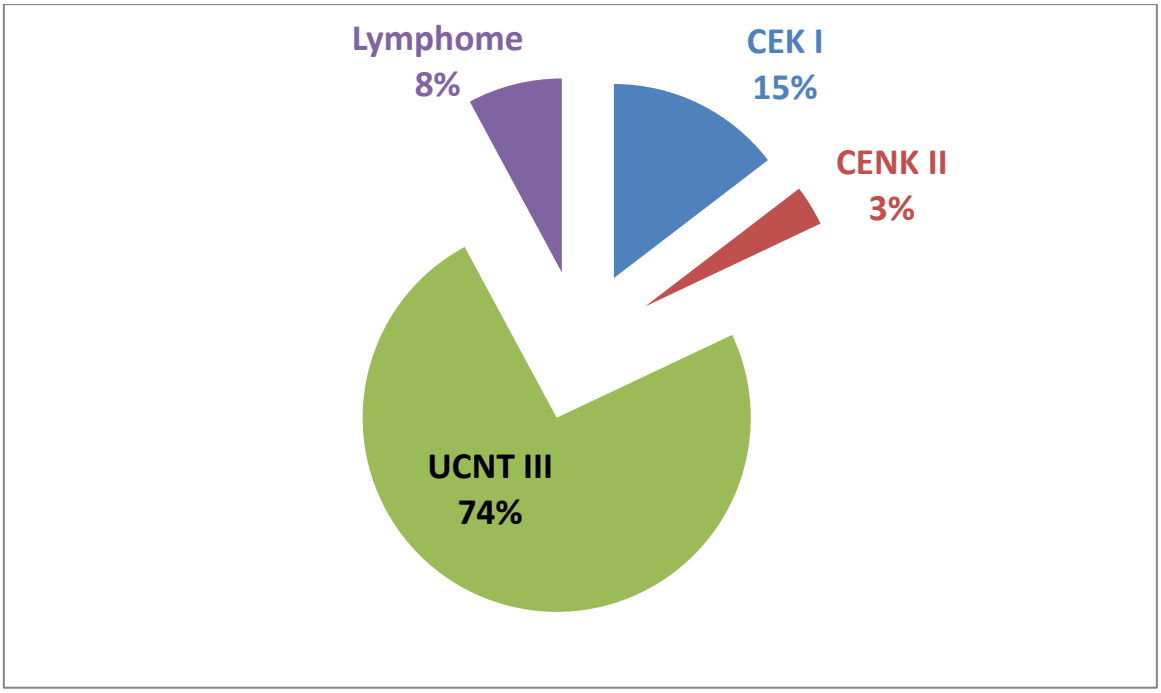


Figure25 : Répartition des cas selon le résultat anatomopathologique.

D'après ces résultats on observe que le type UCNT est présent chez la majorité des cas avec 74%. Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés kératinisants et non kératinisants représentent 15% et 3 % respectivement et les lymphomes représentent 8% avec absence des tumeurs rares.

II.1.1.6. Comparaison entre l'incidence du NPC et celle des cancers les plus fréquents au niveau de la wilaya de Médéa :

L'incidence du cancer du cavum pour les années relatives à l'étude rétrospective a été comparée avec celle des cancers les plus fréquents dans la wilaya de Médéa selon le registre du cancer de la DSSP de la wilaya de Médéa comme le montre le Tableau 10.

Tableau 10 : Incidence du cancer du cavum à coté d'autres cancers durant les années 2015, 2016 et 2017.

Année 2015	Nombre de cas	Incidence pour 10^5 habitants
Cancer de sein	169	19.62
Cancer de la vessie	66	7.66
Cancer de l'estomac	62	7.19
Cancer du colon	53	6.15
Cancer du rectum	32	3.71
Cancer de l'ovaire	24	2.78
Cancer de la prostate	23	2.67
Cancer du rein	18	2.09
Cancer du cavum	17	1.97
Cancer du col	16	1.85
Année 2016	Nombre de cas	Incidence pour 10^5 habitants
Cancer de sein	172	19.97
Cancer de la vessie	60	6.96
Cancer du colon	55	6.38
Cancer du cavum	41	4.76
Cancer du rectum	39	4.52
Cancer de l'ovaire	29	3.36
Cancer du col	25	2.90
Cancer du poumon	12	1.39

Année 2017	Nombre de cas	Incidence pour 10^5 habitants
Cancer de sein	188	21.82
Cancer de la prostate	70	8.12
Cancer de la vessie	65	7.54
Cancer du colon	56	6.50
Cancer du rectum	36	4.18
Cancer du cavum	31	3.59
Cancer du col	18	2.09

Les résultats du Tableau 10 sont représentés dans les Figures 26, 27 et 28.

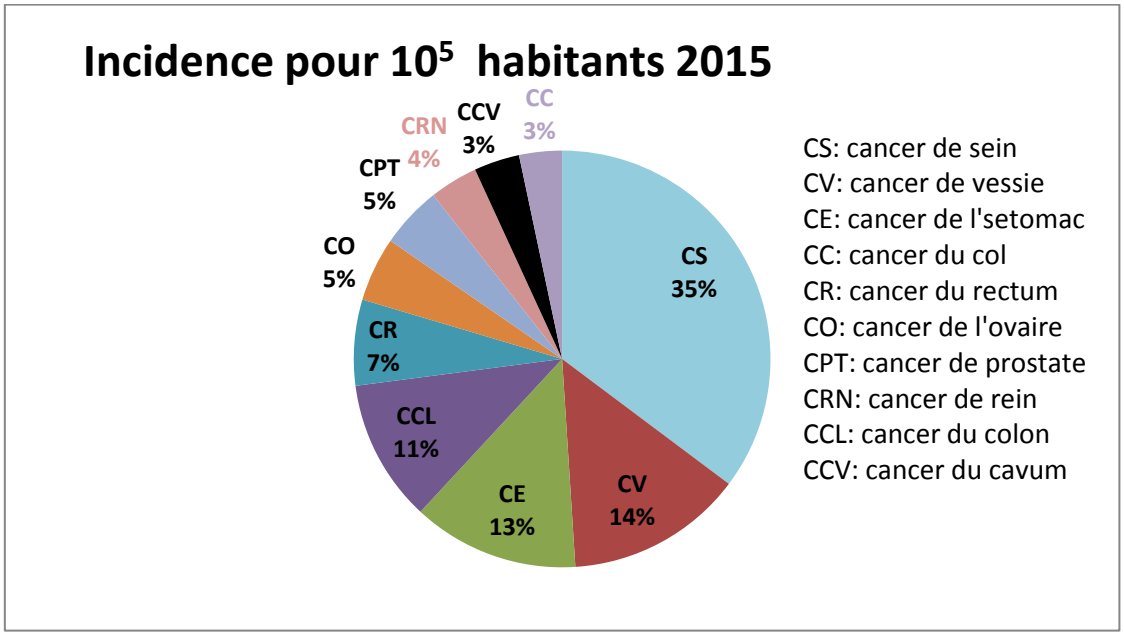


Figure 26 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2015

Le cancer de cavum représente 3 % des cancers enregistrés au niveau de la wilaya de Médéa durant l'année 2015 occupant la 9ème classe et étant le premier cancer ORL.

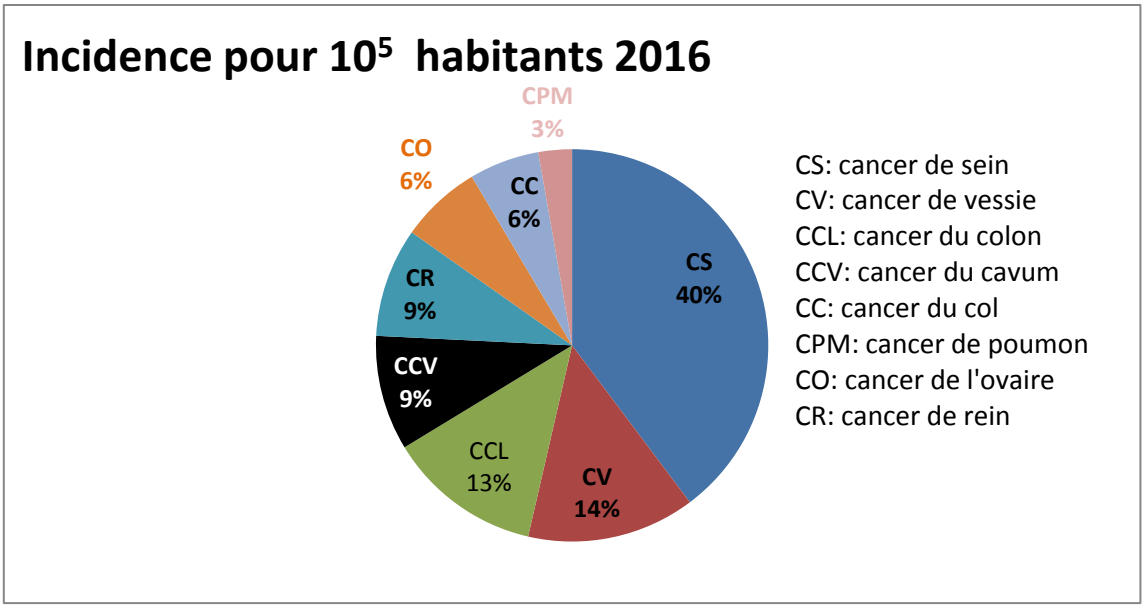


Figure 27 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2016

Au cours de l'année 2016, le cancer de cavum, toujours premier cancer ORL, est venu au quatrième rang après les cancers du sein, de la vessie et du colon avec un pourcentage de 9%.

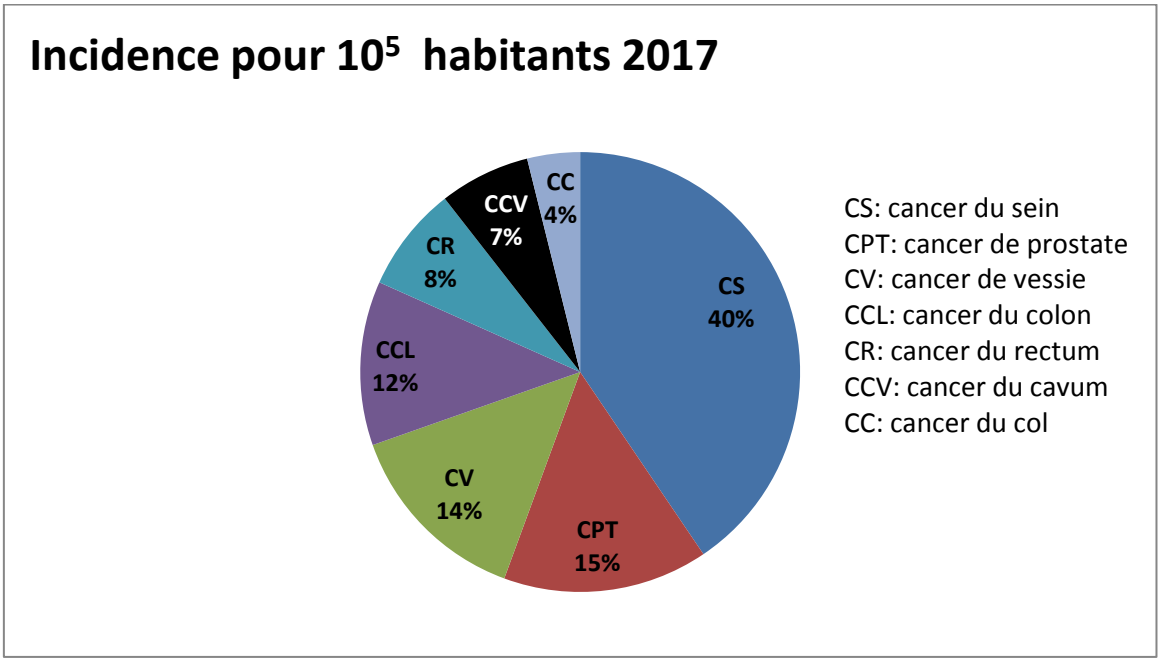


Figure 28 : Incidence comparée du cancer du cavum avec les autres cancers durant l'année 2017

Au cours de l'année 2017, le cancer du cavum a été classé le sixième avec un pourcentage de 7 %. Il représente toujours le premier cancer ORL au niveau de la wilaya de Médéa.

II.1.2. Etude histopathologique :

3 cas de NPC ont été enregistrés au niveau des laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques AMROUN LAP et EPH Médéa depuis Janvier 2018 jusqu'à la fin d'Avril 2018, il s'agit d'UCNT. L'aspect histopathologiquedes cas diagnostiqués chez une femme et deux hommes âgé(e)s de 52, 48 ans et 60 ans respectivement est observé dans les Figures29, 30, 31 et 32.

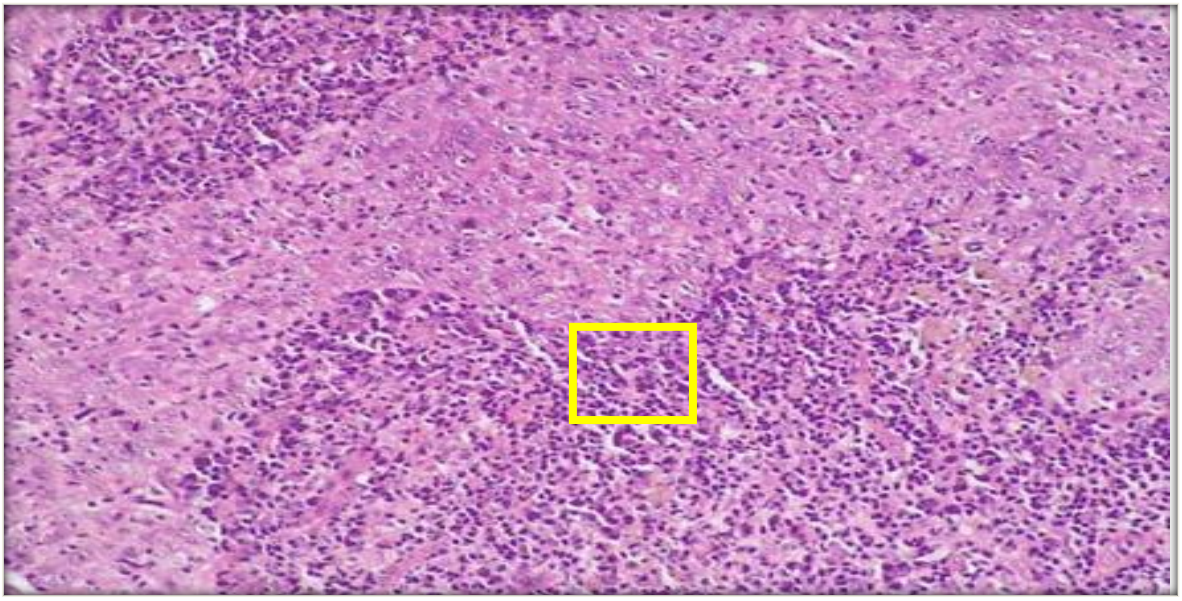


Figure 29 : UCNT diagnostiqué chez une femme agée de 52 ans(Daïra : Médéa) sous microscope optique HE x 100 (Photo originale)

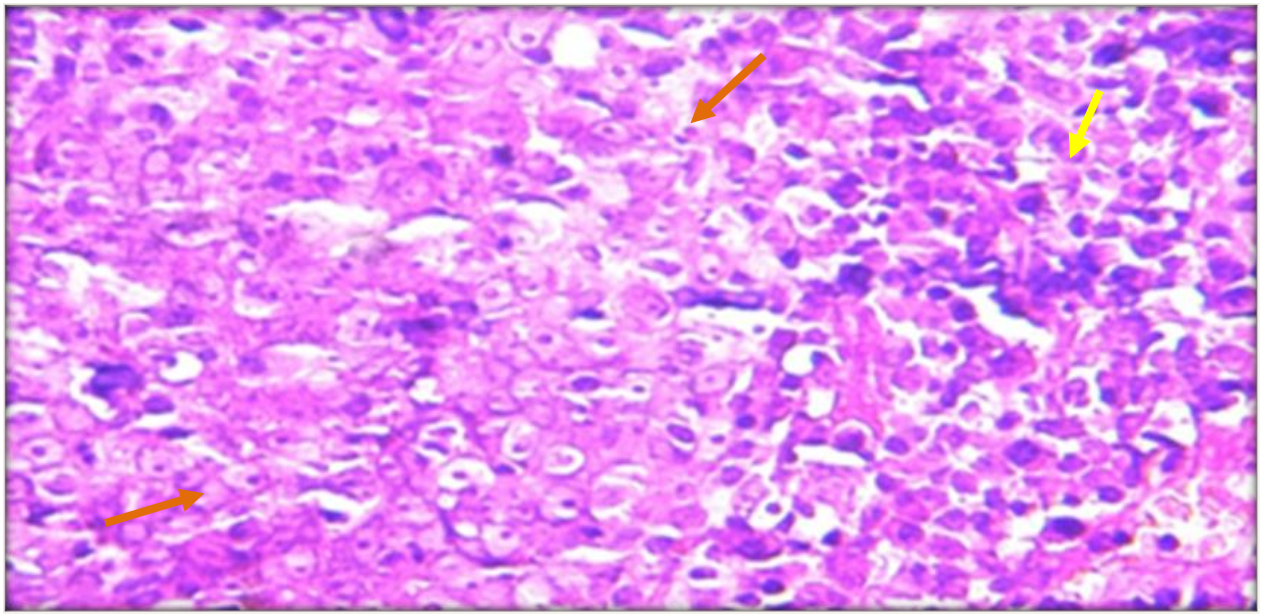


Figure 30 : Aspect histopathologique d'un UCNT diagnostiqué chez une femme de 52 ans (Daïra : Médéa)sous microscope optique HE x 400.

(Photo originale)

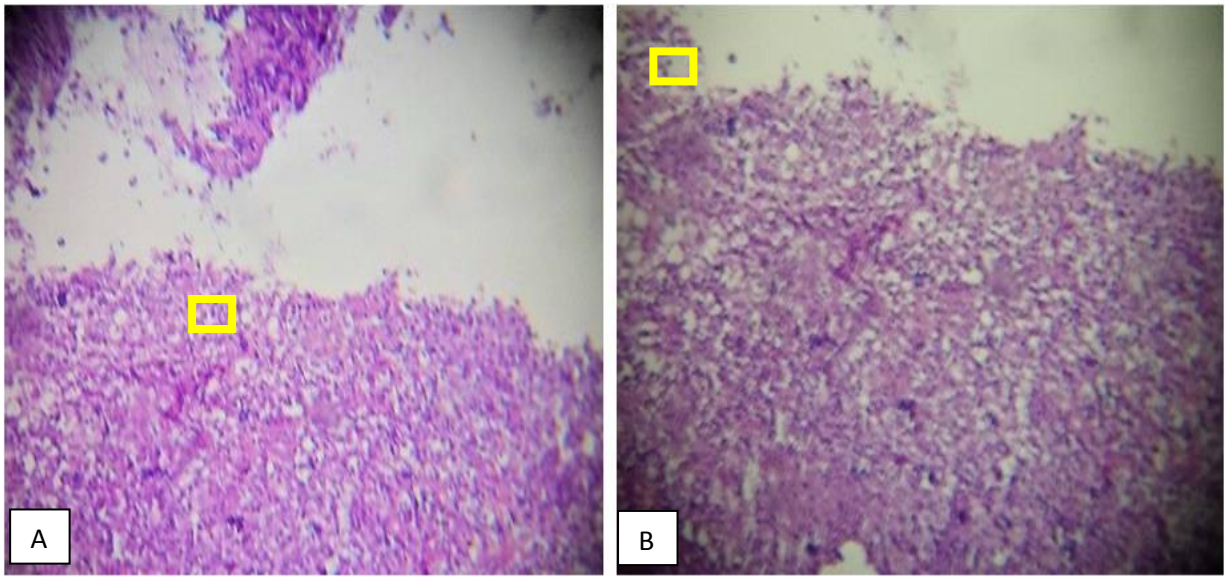


Figure 31 : UCNT diagnostiqués chez deux hommes (Daïra : El-Omaria) sous microscope optique HEx 100. A : UCNT chez un homme âgé de 48 ans. B : UCNT chez un homme âgé de 60 ans. (Photo originales)

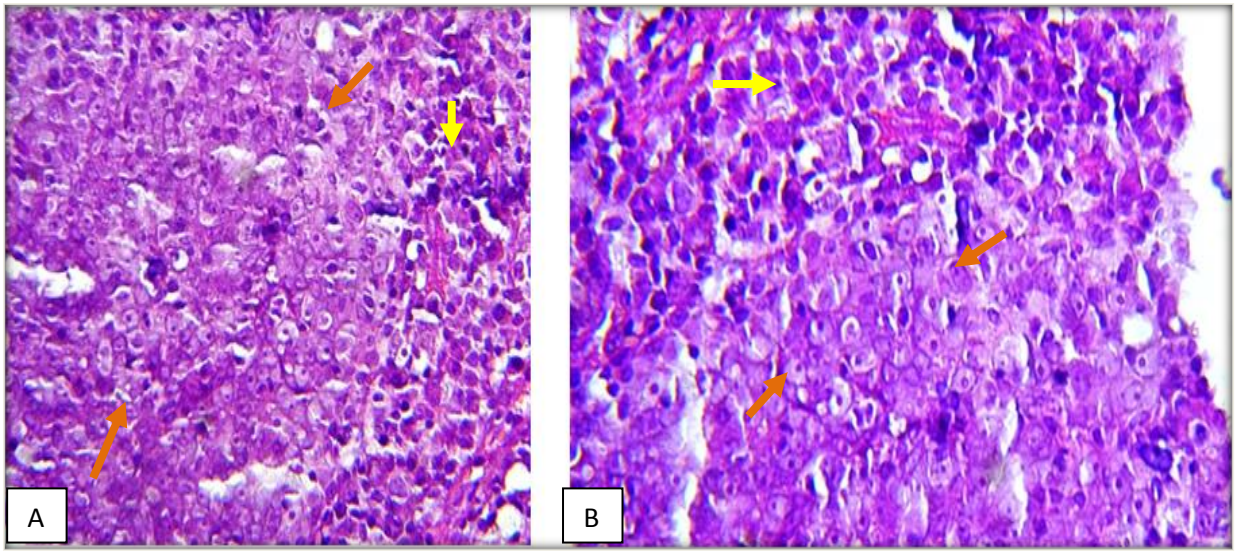


Figure 32 : Aspect histopathologique d'UCNT diagnostiqués chez deux hommes. (Daïra : El-Omaria) sous microscope optique HE x 400. A : UCNT chez un homme âgé de 48 ans. B : UCNT chez un homme âgé de 60 ans. (Photo originales)

Les figuresmontrent (à différents grossissement : 100 et 400, le grossissement 1000 étant inutile pour le diagnostic du NPC) une muqueuse cavaire siège d'une prolifération épithéliale agencée en massifs syncitiaux de cellules aux noyaux vésiculeux avec nucléoles proéminents (Flèches oranges). Le stroma est lymphocytaire (flèches jaunes), justifiant l'aspect histopathologique d'un carcinome épidermoïde indifférencié non kératinisant de type nasopharyngé (UCNT).

II.2. Discussion :

Pour répondre aux objectifs visés par la présente étude plusieurs paramètres ont été pris en considération à savoir : le calcul de l'incidence au niveau de la wilaya ainsi que des Daïras l'âge et le sexe au moment du diagnostic, le type histologique des tumeurs nasopharyngiennes, la classification du cancer du cavum par rapport aux autres cancers les plus fréquents chez la population de Médéa et enfin la démarche anatomopathologique conduisant au diagnostic du NPC.

II.2.1. Etude épidémiologique :

II.2.1.1. Répartition des résultats selon les années :

D'après les résultats obtenus par le calcul de l'incidence on remarque que l'incidence du cancer du cavum au niveau de la wilaya de Médéa ne dépasse pas 5 cas / 10^5 habitants ce qui est proche des résultats de KERBOUA et BOUZID. (2003) et BENDJEMANA et *al.*(2011) qui ont rapporté une incidence de 3 à 5.5 cas / 10^5 habitants et 8 à 12 cas /10^5 habitants au niveau du centre et de l'est algérien respectivement . Il est à noter qu'il n'existe aucune différence significative entre l'incidence du cancer du cavum entre les années 2015, 2016 et 2017 ($P > 0.05$) montrant ainsi la stabilité de la situation épidémiologique au niveau de la wilaya de Médéa. En effet, l'Algérie est un pays maghrébin faisant partie de la zone à risque modéré.

Au Maroc selon les régions, MAAMRI.(2016) et RACHIDI.(2016) rapportent une incidence de 8.4 à 10.1 / 10^5 habitants et 1.4 à 3.2 cas / 10^5 habitants respectivement. MAALEJ et *al.* (2007), KARRAY-HAKIM et *al.* (2009) et ZRAFI et *al.* (2017) rapportent une incidence standardisée de 1.6 à 3.5 cas / 10^5, 3.76 cas / habitants et 2.26 cas / 10^5 habitants respectivement en Tunisie.

II.2.1.2. Répartition des résultats selon l'âge :

Les résultats relatifs à l'âge des malades diagnostiqués pour le cancer de cavum montrent que les tranches d'âge les plus touchées sont (40-49), (50-59) et (60-69) avec un âge moyen estimé à 55 ans ± 10 ans. Ces résultatss'accordent avec ceux publiés par HOUIRIA et *al.* (2011), BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU. (2016) en Algérie, AMMOR et *al.* (2003), EL-OMRANI et *al.* (2006), ARFAOUI et *al.*(2007), EL-KACEMI et *al.*(2008) et RACHIDI. (2016) au Maroc ainsi que NASR et *al.* (2006), HAMMAMI et *al.* (2009), KARRAY-HAKIM et *al.*(2009), BOHLI et *al.* (2017), MAHJOUBI et *al.* (2017), GHORBAL et *al.* (2017) et enfin OUNI et *al.* (2018) en Tunisie.

II.2.1. 3. Répartition des résultats selon le sexe :

D'après les résultats colligés sur la répartition des cas enregistrés selon le sexe on remarque une nette prédominance des cancers de cavum chez le sexe masculin avec un *sex-ratio* variant de 1.43 à 3.1 ($P< 0.05$) selon les années, convergeant ainsi avec les résultats de HOURIA et *al.* (2011), BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU. (2016) en Algérie, EL-OMRANI et *al.* (2006), ARFAOUI et *al.*(2007) et RACHIDI. (2016) au Maroc ainsi que BOUSSEN et *al.* (2004), NASR et *al.*(2006) et HAMMAMI et *al.* (2009) en Tunisie.

Durant les années incluses dans l'étude, le cancer du cavum a affecté 72% des hommes et 28 % des femmes avec une différence statistiquement significative ($P<0.05$).

Ce résultat est en accord avec celui de SALHI et MEZIANI. (2009) et KRIKROU. (2016) en Algérie, MAAMRI. (2015), BELMAATI-CHERKAOUI. (2017) au Maroc ainsi que MESSAI et *al.* (2012), BOHLI et *al.* (2017) et MAHJOUBI et *al.* (2017) en Tunisie.

II.2.1.4. Répartition des résultats selon les Daïras de Médéa:

L'analyse de l'incidence calculée au niveau des Daïras ayant enregistrés des cas de cancers de cavum montre une disparité des résultats et dévoile une situation alarmante au niveau de la Daïra d'El-Omaria suivie par Médéa, Ainboucif et Tablat qui n'était pas détectable sur l'incidence globale par wilaya suggérant l'existence de facteurs étiologiques et/ ou prédisposant incluant les facteurs génétiques et alimentaires au niveau de ces Daïras. D'une manière générale, le mariage consanguin répandu au niveau de la population de Médéa pourrait être incriminé dans la carcinogénèse chez cette population. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible en Algérie au niveau des Daïras, KERBOUA et BOUZID. (2003) ont étudié l'épidémiologie du cancer de cavum au niveau de la wilaya d'Alger tandis que BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU. (2016) ont abordé l'épidémiologie des NPC au niveau de la wilaya de Constantine.

II.2.1.5. Répartition des résultats selon le type histologique :

Selon les résultats obtenus, le type histologique majoritaire est l' UCNT avec un pourcentage de 74%. Les carcinomes épidermoïdes bien différenciés kératinisants et non kératinisants représentent 15% et 3 % respectivement. Ce résultat est concordant avec les études faites en Algérie et aux pays voisins :

En Algérie, SALHI et MEZIANI. (2009), BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU. (2016) rapportent un pourcentage d'UCNT de 95%, 90.38 % et 96% respectivement.

Au Maroc, RACHIDI. (2016) rapportent un pourcentage d'UCNT de 93.33 %.

BOUSSEN et *al.* (2004) et KANOUN-BELAJOUZA. (2012) rapportent un pourcentage de 80% et 74 % respectivement en Tunisie.

Les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens représentent 8 % des cas et les tumeurs rares sont absentes (0%) concordant ainsi avec les résultats de BOUKERCH. (2011) en Algérie, OURAINI et *al.* (2015) au Maroc ainsi que BOUSSEN et *al.* (2004) et TEBRA et *al.* (2011) en Tunisie.

II.2.1.6. Comparaison entre l'incidence du NPC et celle des cancers les plus fréquents au niveau de la wilaya de Médéa :

Le cancer de cavum représente 3 % des cancers enregistrés au niveau de la wilaya de Médéa durant l'année 2015 occupant la 9ème classe et étant le premier cancer ORL. concordant ainsi avec les résultats publiés par MAAMRI. (2015) au Maroc.

Au cours de l'année 2016, le cancer de cavum, toujours premier cancer ORL, est venu au quatrième rang après les cancers du sein, de la vessie et du colon avec un pourcentage de 9%. MAAMRI. (2015) rapporte que le cancer du cavum fait partie des quatre premiers cancers touchant l'homme au Maroc.

Au cours de l'année 2017, le cancer du cavum a été classé le sixième avec un pourcentage de 7 % concordant ainsi avec MAAMRI. (2015) au Maroc rapportant que le cancer du cavum peut occuper la 4ème jusqu'à la 10ème classe selon les régions et les années.

II.2.1.2. Etude histopathologique :

Trois cas de cancer nasopharyngien ont été enregistrés à compter de janvier 2018 jusqu'à la fin d'avril 2018. Le diagnostic est en faveur d'un carcinome nasopharyngien indifférencié de type III ou UCNT. Deux malades sur trois étaient des hommes. L'âge des malades de sexe masculin était 48 ans et 60 ans, la femme avait 52 ans. Deux malades sur trois habitaient à El-Omaria.

Ces résultats sont compatibles avec les résultats de l'étude épidémiologique rétrospective faite en parallèle : prédominance masculine, âge compris entre 45 ans et 65 ans, prédominance d'UCNT : 100 % durant les quatre premiers mois de l'année 2018 et enfin la Daïra la plus touchée était El-Omaria. D'autres part, ces résultats s'accordent aussi avec les résultats des études épidémiologiques réalisées en Algérie :HOURIA et *al.* (2011), BOUZNAD et BENAMIRA. (2015) et KRIKROU. (2016) et aux pays voisins : EL-OMRANI et *al.* (2006), ARFAOUI et *al.*(2007) et RACHIDI. (2016) au Maroc ainsi que BOUSSEN et *al.* (2004), NASR et *al.*(2006) et HAMMAMI et *al.* (2009) en Tunisie.

Conclusion :

Il ressort de cette étude que le cancer du cavum n'est pas une tumeur rare à Médéa, classé parmi les neuf premiers cancers au niveau de cette wilaya.

Son incidence globale ne dépasse pas 5 cas / 10^5 habitants, néanmoins, elle est inquiétante au niveau de certaines Daïras, principalement El-Omaria, Médéa, Ainboucif et Tablat, suggérant l'implication de facteurs génétiques, environnementaux et habitudes alimentaires dans la cancérogénèse chez ces populations.

L'UCNT représente le type histologique majoritaire au niveau de la wilaya de Médéa touchant les jeunes et les adultes avec prédominance masculine, survenant beaucoup plus chez les personnes âgées entre 45 et 65 ans avec un *sex-ratio* inférieur et/ ou égal à 3.1.

D'autres études prospectives sont attendues pour mettre au point les facteurs étiologiques et / ou de risque, le pronostic et la prise en charge thérapeutique au niveau de la wilaya de Médéa.

Bibliographie :

Aid M. et Hattali B., 2011. « Technique mono-isocentrique en radiothérapie conformationelle dans le traitement du cancer du nasopharynx : expérience du service de radiothérapie de l'EHS Emir-Abdelkader du centre de lutte contre le cancer d'Oran». Cancer/Radiothérapie. 15:573–640 pp.

Alfred L., Weber M.D., Al –Arayedh S. and Rashid A., 2003. « Nasopharynx: clinical, pathologic, and radiologic assessment». *Neuroimag. Clin* . 13 : 465– 483 pp.

Allain-Launay E., 2006. « Syndrome néphrotique et lymphoprolifération EBV induite ». Thèse de doctorat en médecine pédiatrique . Université de Nantes. France. 50p.

Altun M., Fandi A., Dupuis O., Cvitkovic E., Kfmina Z. and Eschwege F., 1995. « undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects ». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 32.(3): 859-877 pp.

Ammor S., Baali A., Hubert A. et Cherkaoui M., 2003. « Approche épidémiologique du cancer du rhino-pharynx dans la région de Marrakech». *Antropo*.5 : 39-47 pp.

Ammor S., Baali A., Cherkaoui M. and Hubert A., 2006. «Facteurs alimentaires et environnementaux de risque du cancer du rhino-pharynx au Maroc et leur répartition géographique». Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris : 17 : 1-2 pp.

Anonyme, 2018. www.interieur.gov.dz . Ministre de l'Intérieur des Collectivités Locales et de l'Aménagement du Territoire, consulté le 04/05/2018.

Andersson-Anvret M., Forsby N. and Klein G., 1978. « The Relationship of the Virus to Nasopharyngeal Carcinoma». *Progr. Exp. Tumor. Res.* 21: 100—116 pp.

Ardiet J.M., Coquard R., Peiffertz D., Montbarbon X., Pemot M. et Gkrard J.P., 1995. « Curiethhrapie de rattrapage des cancers ORL (cavitk buccale, oropharynx, cavum) . *Bull Cancer/Radiother*. 82 : 199-202 pp.

Arfaoui A., 2007.« Cancer du cavum au maroc, étude épidemiologique sur l'échantillon : centre d'oncologie Al Azhar Rabat ». *Antropo*. 14 :75-82 pp.

Ayan I., Kaytan E. and Ayan N., 2003. « Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment ». *Lancet Oncol*. 4: 13–21 pp.

Bakkal B.H., Kaya S., Berberoglu G., Aksu M., Say Y., Altundag B.. and Fayda M., 2007. «The efficiency of different chemoradiotherapy regimens in patients with paediatric nasopharynx cancer: review of 46 cases». Int .J .Clin. Pract. 61.(1) : 52–61 pp.

Ballout M., 2005. « Evaluation par PCR de l'activité antivirale des inhibiteurs de l'ADN polymérase du Virus d'Epstein-Barr ». Thèse de Doctorat en Biologie cellulaire. Université Joseph Fourier. France.183 p.

Barnes L., John W., Eveson P. R. and Sidransky D., 2006. « Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours ». IARC Press. 435 p.

Belamaric J., 1969. « Malignant tumors in chinese. A report based on biopsy and autopsy material from chinese in Hongkong». *Int. J. Cancer:* 4 : 560-573pp.

Belmaati- Cherkaoui G., 2017. « Le carcinome indifférencié du nasopharynx (UCNT) chez l'enfant et l'adulte jeune (à propos de 20 cas). Thèse de Doctorat en médecine. Université Sidi Mohamed Benabdellah. Maroc. 173 p.

Bendjemana K., Hammada Y., Fercha A., Habibatni S., Bouakkez A. et Kadri Y., 2011. « Etude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est Algérien». J. *Afr. Cancer.* 3: 59-62 pp.

Bendjemana K., Hammada Y., Fercha A., Habibatni S., Bouakkez A. et Kadri Y., 2013. « Dosage des marqueurs tumoraux CYFRA 21-1 et ACE dans le cancer du nasopharynx en Algérie». Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 28 (4) : 191-194 pp.

Bendjemana K., Douik H., Hamada Y., Fercha A., Bouakkaz A., Habibatni S., Kadri Y., Guemira F., Abdennebi M. and Satta D., 2014. « GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, tobacco use as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in maghreb population. A case-control study ». *J. Afr. Cancer* . 6:11-16 pp.

Berezin.A., 1985. «Manuel pratique d'ORL à l'usage des étudiants et des médecins généralistes ». Ellipses. 128p.

Bofares K.M., 2014. « Effect of Epstein–Barr virus infection on predisposition and postradiotherapeutic prognostic value among Libyan patients with nasopharyngeal cancer». The Egyptian Journal of Otolaryngology .30: 201–207 pp.

Bohli M., Bouzid N., Gueddi W., Jbara W., Hammouda R., Barhoumi M., Zrafi I., Jebsi M. et Bouaouina N., 2017. «Place de la réirradiation dans la prise en charge des rechutes locales du cancer du cavum». Cancer/Radiothérapie 21 : 651–680 pp.

Bonfils.P. et Chevalier.J., 2005. « Anatomie ORL ». Edition Flammarion France. 2ème édition. 482p.

Borthakur P., Kataki K., Keppen C., Khamo V., Medhi S. and Deka M., 2016. « Expression of Epstein Barr Virus Encoded EBNA1 and LMP1 Oncoproteins in Nasopharyngeal Carcinomas from Northeast India ». Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 17.(7): 3411-3417 pp.

Boukerch A., 2011. « Cancer du nasopharynx dans l'ouest Algérien ; résultats à long terme et facteurs prononstique dans une cohorte de 200 cas». ; Cancer/Radiotherapie. 15: 573-640 pp.

Bourezgui M., Rafai M.A., Boulaajaj F.Z., El Moutawakkil B. and Slassi I., 2009. «Atteintes visuelles et oculomotrices révélatrices d'un carcinome du cavum ». NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 9 : 110—113 pp.

Boussen H., Kochbati L., Oueslati Z., Gritli S., Daoud J., Gammoudi A., Besbes M., Bouaouina N., Benna F., Ladgham A. et Maalej M., 2004. « Cancers métachrones après traitement des carcinomes indifférenciés du cavum ». *Ann .Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 121(5) : 282-285 pp.

Boussen H., Bouaouina N., Mokni-Baizig N., Gamoudi A., Chouchane L., Benna F. et Ladgham A., 2005. « Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles. Nasopharyngeal carcinoma. Recent data». Pathologie Biologie 53 : 45–51pp.

Boussen H., Bouaouina N., Daldoul O., Benna F., Gritli S.et Ladgham A., 2010. « Actualités des traitements médicaux des cancers du nasopharynx». *Bull. Cancer* . 97 (4): 1-10 pp.

Bouznad R. et Benamira N., 2015. « Etude génétique et épidémiologique du cancer du cavum ». Thèse de Master en biologie Spécialité Génétique Moléculaire. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie.74 p.

Braccini A.L., Haberer-Guillerm S., Azria D., Garrel R., Pierre G., Auge Y. et Boisselier P., 2013. « Radioanatomie des cancers du rhinopharynx ».Cancer/Radiothérapie .17 : 715–723 pp.

Buchwald C.V., Bilde A., Shoaib T. and Ross G., 2002. « Sentinel Node Biopsy: The Technique and the Feasibility in Head and Neck Cancer ». ORL. 64: 268–274 pp.

Burt R.D., Vaughan T.L., McKnight B., Davis S., Beckmann A.M., Smith A.G., Nisperos B. Swanson G.M. and Berwick M., 1996. « Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the united states ». *Cancer epidemiol .biomarkers* 5: 879-887 pp.

Cammoun M., Oerner V. and Mourali N., 1974. «Tumors of the nasopharynx in Tunisia. An anatomic and clinical study based on 143 cases ». Cancer .33: 184-192 pp.

Carle L.N., . Ko C.C. and Castle J.T., 2012. « Nasopharyngeal Carcinoma ». *Head and Neck Pathol.* 6: 364–368 pp.

Casco F.G., Ríos M.J., De Miguel M., González T., Moreno Fernández A.M., Galera-Ruiz H.,González-Cámpora R., Drut R., Bacchi S. and Galera-Davidson H., 2013. «Head and neck cancer. An aetiopathogenetic study of non-endemic lymphoepithelioma» ACTA Otorhinolaryngologica Italica .33:9-15 pp.

Chan A.T., Teo P.M., Leung W.T., Le S.F., Lee W.Y., Yeo W., Choi P.K. and Johnson J., 1995. «A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 33(3): 569-577 pp.

Chan A.T., Teo P.M. and Huang D.P., 2004. « Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma » . *Semin Oncol*. 31: 784-801pp.

Charef S., Belhadj -Jrad B., Mahfouth W., Zakhama A., Kassab A., Driss N. et Chouchane L., 2006. « Détection de l'EBV par PCR dans des biopsies fraiches et enrobées en paraffine du cancer du cavum » . *Archs. Ins t . Pasteur Tunis*. 83: 1-4 pp.

Chen Y.P., Tang L.L., Zhang W.N., Mao Y.P., Chen L., Sun Y., Liu Z.H., Li W.F., Liu X., Zhou G.Q., Guo R., Mai H.Q., Shao J.Y., Lin A.H., Li L. and Ma J., 2015. « Prognostic Value and Grading of MRI-Based T Category in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Without Lymph Node Metastasis Undergoing Intensity-Modulated Radiation Therapy ». Medicine . 94.(43): 1-8 pp.

Claudio P.P., Howard C.M., Fu Y., Cinti C., Califano L. and Micheli P., 2000. « Mutations in the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in primary nasopharyngeal carcinoma Cancer ». *Res*. 60 : 8-12 pp.

Clifford P., 1970. « A review: on the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma». *Int. J. Cancer*. 5: 287-309 pp.

Coghill A.E., Pfeiffer R.M., Proietti C., Hsu W.L., Chien Y.C., Lekieffre L., Krause L., Teng A., Pablo J., Yu K.J., Lou P.J., Wang C.P., Liu Z., Chen C.j., Middeldorp J., Mulvenna J., Bethony J., Hildesheim A. and Doolan D.L., 2018. «Identification of a Novel, EBV-Based Antibody Risk Stratification Signature for Early Detection of Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwan ». *Clin. Cancer. Res* . 24 (6): 1305-1314 pp.

Cohen F., Monnet O., Casalonga F., Jacquier A., Vidal V., Bartoli J.M. et Moulin G., 2008. «Cancer du nasopharynx». *J. Radiol* .89: 956-967 pp.

Cui Y., Wang Y., Liu X., Chao Y., Xing X., Zhao C., Liu C. and Luo B., 2011. « Genotypic Analysis of Epstein-Barr Virus Isolates Associated with Nasopharyngeal Carcinoma in Northern China». Intervirology. 54:131–138 pp.

Cvitkovic E., Bachouchi M., Boussen H., Busson P., Rousselet G., Mahjoubi R., Flores P., Tursz T., Armand J.P. and Azli N., 1993. « Leukemoid Reaction, Bone Marrow Invasion, Fever of Unknown Origin, and Metastatic Pattern in the Natural History of Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type: **A** Review of 255 Consecutive Cases ». Journal of Clinical Oncology.11.(12): 2434-2442 pp.

Daoud J., Ben Salah H., Kammoun W., Ghorbel A., Frikha M., Jlidi R., Besbes M., Drira M.M. et Maalej M., 2000. « Glioblastome et myxome radio-induits après traitement d'un carcinome indiffencié du nasopharynx ». *Cancer/Radiother* . 4 : 469-472 pp.

Daoud J., Ghorbal L., Siala W., Elloumi F., Ghorbel A. et Frikha M., 2013. « Résultats thérapeutiques du cancer du cavum : y a-t-il une différence entre enfants et adultes ? » . Cancer/Radiothérapie .17 : 763–767 pp.

Dardari R., Khyatti - Jouhadi H., Benider A., Ettayebi H. And KAHLAI N., 2001. « A study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma ». *Int. j. Cancer* . 92: 294-297 pp.

Decaussin G., Sbih-Lammali F., De Turenne-tessiern M., 2000. « Expression of BARF1 gene encoded by Epstein Barr virus in nasopharyngeal carcinoma biopsies». *Cancer Res*. 60 :5584-5588 pp.

D'Espiney Amaro C., Montalvão P., Henriques P., Magalhães M. and Olias J., 2009. « Nasopharyngeal carcinoma: our experience ». *Eur .Arch .Otorhinolaryngol.* 266: 833–838pp.

Depil S., Moralès O. et Auriault C., 2004. « Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein-Barr : physiopathologie et perspectives thérapeutiques». *Ann. Biol .Clin* . 62 : 639-648 pp.

De-Thé G. and Geser A., 1974. «Nasopharyngeal Carcinoma: Recent Studies and Outlook for a Viral Etiology». Cancer Research 34: 1196-1206 pp.

El- Kacemi H. , Hassouni K., Kanouni L., El -Mazghi A., Bendouro H., Bekkouch I., Iraqi M., Kebdani T., Benjaafar n. et El Gueddari A.M., 2008. «Les carcinomes du nasopharynx à l'institut national d'oncologie de Rabat». *Cancer/Radiothérapie* 12 : 750–753 pp.

El-Omrani A., Benhamidoune M.A., Tahri A. et Bouras N., 2006. «Profil épidémioclinique et évolutif du cancer du cavum. Expérience du service d'oncologie–hématologie du centre hospitalier universitaire Mohammed-VI de Marrakech». Cancer/Radiothérapie 10 : 524–526 pp.

Feng B.J., Huang W., Shugart Y.Y., Lee M.K., Zhang F. and Xia J.C., 2002. « Genome – wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4». *Nat Genet*. 31: 395-399 pp.

Feng M., Wang W., Fan Z., Fu B., Li J., Zhang S. and Lang J., 2013. «Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensitymodulated radiotherapy». Radiation Oncology. 8.(208) : 1-10 pp.

Ferlito W., Elsheikh M.N., Manni J.J. and Rinaldo A., 2007. « Paraneoplastic syndromes in patients with primary head and neck cancer». *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*.264: 211–222 pp.

Fleury B., Biston M.C., Montbarbon X. et Pommier P., 2010. «Cancers du cavum de l'adulte. Nasopharyngeal cancer». Cancer/Radiothérapie 14.(1): 23-33 pp.

Friborg J.T. and Melbye M., 2008. « cancer patterns in inuit populations ». *Lancet. oncol.* 9: 892-900 pp.

Frikha M., Toumi A., Ghorbel L., Ben Salah H., Khabir A., Karray H., Gargouri R., Boudawara T., Ghorbel A.,et Daoud J., 2010. « Le cancer du cavum de l'enfant et l'adulte jeune : aspects anatomocliniques, thérapeutiques et particularités évolutives». Cancer/Radiothérapie.14 : 169–175 pp.

Fung S.Y.H., Lam JWK. and Chan K.C.A., 2016. « Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma». Chinese clinical oncology 5(2): 18-26 pp.

Gasmi J., Bachouchi M., Cvitkovic E., Boussen H., Azli N., Rahal M., Domenge C., Wibault P., Eschwege F., Schwaab G., Micheau C., Klijanenko J. and Armand J.P., 1990. « Nasopharyngeal carcinoma: A medical oncology viewpoint. The Gustave Roussy experience ». Annals of Oncology. 1: 245-253 pp.

Ghorbal .L., Siala W., .Khabir A., Ghorbel A., Frikha M. et Daoud J., 2017. « Aspects anatomocliniques et thérapeutiques des récidives locales des carcinomes du nasopharynx .Local failures of nasopharynx carcinoma : Anatomoclinical aspects and therapeutic results». Cancer/Radiothérapie . 21(1): 40-44 pp.

Goldsmith D.B., West T.M. and Morton R., 2002. « HLA associations with nasopharyngeal carcinomas in southern Chinese a meta-analysis ». *Clin. Otolaryngol.* 27: 61-67pp.

Grosjean J.D., Clavé M.A. and Pasquier C., 2017. « Bacteriologie et virologie médicale ». deboeck édition. 3ème ed. 293 p.

Haberer-Guillerm S., Touboul E. and Huguet F., 2015. « Intensity modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma». European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases.132:147–151 pp.

Hammami B., Dhouib H., Feki H., Chakroun A.M., Kolsi N., Daoud J., Frikha M., Charfeddine I. et Ghorbel A., 2009. « Quel bilan d'extension faut-il faire pour les carcinomes indifferencies du nasopharynx ?». *J. Tun .ORL* .22 : 25- 30 pp.

Harold E ., 2006. « Applied anatomy for students and junior doctors». Blackwell publishing 11th edition. 440 p.

Henderson B.E., 1974. « Nasopharyngeal Carcinoma: Present Status Of Knowledge». Cancer Research 34: 1187-1188 pp.

Houria K., Kheira L. et Ahmed Fethi D.Y., 2011. « Prise en charge du cancer du cavum: à propos de 1520 cas traités à Oran, Algérie». Cancer/ Radiothérapie. 15: 573–640 pp.

Huang T.B., 1990. « Cancer of the Nasopharynx in Childhood ». Cancer. 66. (5): 968-971 pp.

Hu J., Bao C., Gao J., Guan X., Hu W., Yang J., Hu C., Kong L. and Lu J.J., 2018. « Salvage Treatment Using Carbon Ion Radiation in Patients With Locoregionally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: Initial Results ». Cancer : 1-11 pp.

Jiang F., Jin T., Feng X.L., Jin Q.F. and Chen X.Z., 2015. « Long‐term outcomes and failure patterns of patients with nasopharyngeal carcinoma staged by magnetic resonance imaging in intensity‐modulated radiotherapy era: The Zhejiang Cancer Hospital's experience». Journal of Cancer Research and Therapeutics . 11.(2) : 184-197 pp.

Joshua K. T., Chan S.H., Lim C.M., Siow C.H., Goh H.L. and Loh K.S., 2016. «The Role of Epstein-Barr Virus DNA Load and Serology as Screening Tools for Nasopharyngeal Carcinoma». Otolaryngology–Head and Neck Surgery .155 (2) : 274–280 pp.

Kanegane H., Miyawaki T. and Yachi A., 1999. « Developement of EBV positive T cell lymphoma following infection of peripheral blood –cells with EBV ». *leuk. lymphoma*. 34 : 603-607 pp.

Kanoun Belajouza S., 2012. «Cancer du cavum chez les sujets âgés : expérience d'un centre tunisien». Cancer/Radiothérapie 16: 550- 555 pp.

Karray-Hakim H., Ayadi W. and Feki-Berrajah L., 2009. « Mise au point sur les marqueurs du virus d'Epstein-Barr utilisés pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement». *Rev .Tun .Infectiol.* 3(1): 1 – 5 pp.

Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J. and Zingernagel R.M., 2005. « Medical Microbiology ». Thieme edition. 698 p.

Kerboua E. et Bouzid K., 2003. « Cancer du cavum ». Oncologie Médicale - CPMC - Alger .

Khabir A., Sellami A., Sakka M., Ghorbel A., Daoud J., Frikha M., Drira M.M., Busson P. and Jlidi T., 2000. « Contrasted Frequencies of p53 Accumulation in the Two Age Groups of North African Nasopharyngeal Carcinomas ». Clinical Cancer Research .6 : 3932–3936 pp.

Khabir A., Ghorbel A., Daoued J., Drira M.M. and Laplanche A., 2003. « Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of north african nasopharyngeal carcinomas». *Cancer detec. prev.* 27: 250-255 pp.

Kharoubi., 2005. « Tumeurs malignes des fosses nasales, données anatomocliniques et proposition d'une nouvelle classification. À propos de 21 cas. Malignant tumor's of nasal fossae: anatomoclinic's study and a new classification: study about 21 cases». Cancer/Radiothérapie 9: 187–195 pp.

Kontny S., Franzen U., Behrends M., Bührlen H., Christiansen H., Delecluse M., Eble T., Feuchtinger G., Gademann B., Granzen C., Kratz P., Lassay L., Leuschner I., Mottaghy F.M., Schmitt C., Staatz G., Timmermann B., Vorwerk P., Wilop S., Wolff H.A., and Mertens R., 2016. « Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents – Recommendations of the GPOH-NPC Study Group». Klin. Padiatr . 228: 105–112 pp.

Kovács A.F., Landes C.A., Hamscho N., Risse J.R., Berner U. and Menzel C., 2005. «Sentinel node biopsy as staging tool in a multimodality treatment approach to cancer of the oral cavity and the oropharynx». *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132: 570-576. pp.

Kradin R.L., 2010. « Diagnostic pathology of infectious disease ». Saunders Elsevier edition. 642 p.

Krikrou H.G., 2016. « Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx » . Thèse de Master en Biologie Spécialité : Immunologie-Oncologie. Université des Frères Mentouri Constantine. Algérie. 82 p.

Lahmaoud A., 2011. « Cancer du cavum chez le sujet jeune». Thèse de Doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad. Maroc. 130 p.

Lapierre A., Martin F. et Lapeyre M., 2014. « Radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie stéréotaxique des tumeurs ORL : médecine fondée sur les preuves». Cancer/Radiothérapie.18 : 468–472 pp.

Lee S.B., Thomas W.A., Black N.W. and Rickinson A.B., 1996. « Transporter (TAP) independent processing of a multiple membrane spanning protein, the Epstein Barr virus latent membrane proteine 2» .*Eur. J. immunol.* 28 .(8) :1875-1883 pp.

Lee A.W., Sze W.M., Au J.S. and Leung SF., 2005. « Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern area : the hong kong experience». *int .j .radiat .oncol .biol .phys*. 61 :1107-1116 pp.

Leung S.F., Tam J.S., Chan A.C., Zee B., Chan L.S., Huang D.P., Hasselt A.V., Johnson P.J. and Dennis Y.M., 2004. « Improved Accuracy of Detection of Nasopharyngeal Carcinoma by Combined Application of Circulating Epstein–Barr Virus DNA and Anti-Epstein–Barr Viral Capsid Antigen IgA Antibody». *Clinical Chemistry.* 50:2 339–2345 pp.

Levine P.H., Ebbesenr P., Connelly R. and Mestre M., 1982. « Complement-Fixing Antibody To Epstein-Barr VIRUS Soluble Antigen In Populations At High And Low Risk For Nasopharyngeal Carcinoma». *Int. J. Cancer.* 29: 265-268 pp.

Li S.S., Yang S., Wang S., Yang X.M., Tang Q.L. and Wang S.H., 2011. « Latent membrane protein 1 mediates the resistance of nasopharyngeal carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis by activation of the PI3K/Akt signaling pathway ». Oncology Reports 26: 1573-1579 pp.

Li S.S., Tang Q.L., Wang S.H., Wang S. and Yang X.M., 2012. «Simultaneously Targeting Bcl-2 and Akt Pathways Sensitizes Nasopharyngeal Carcinoma to Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand». Cancer biotherapy and radiopharmaceuticals . 27(1): 88-95 pp

Li Y., Wang K., Yin S.K., Zheng H.L. and Min D.L., 2016. « Expression of Epstein-Barr virus antibodies EA-IgG, Rta-IgG, and VCA-IgA in nasopharyngeal carcinoma and their use in a combined diagnostic assay ». *Genet. Mol. Res*. 15 (1):1-9 pp.

Lin T.M., Yang S., Ho W., Chiou J.F., Liu H., Tu M., Chen K.P., Ito H., Kawamura A. and Hirayama T., 1972. « Antibodies to Herpes-Type virus in nasopharyngeal carcinoma and control groups » .Cancer .29: 603-609 pp.

Lin T.M., Chen K.P., Lin M., Hsu M., Tu S.M., Chiang T.C., Jung P.F. and Hirayama T., 1973. « Retrospective Study on Nasopharyngeal Carcinoma». Journal of the national cancer institute. 51.(5) : 1403-1408 pp.

Longnecker R., 2000. « Epstein Barr virus latency : LMP regulator or means for EBV persistance». *Adv cancer Res* .79:175-200 pp.

Luo Y., Ren J., Zhou P., Gao Y., Yang G. and Lang J., 2016. «Cervical nodal necrosis is an independent survival predictor in nasopharyngeal carcinoma: an observational cohort study ». Onco. Targets and Therapy. 9: 6775–6783 pp.

Maalej M., Ben Ammar C.N., Kochbati L., Frikha H., Hentati D., Gargouri W . and Besbes M., 2007. «Brachytherapy for primary and recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment techniques and results». Cancer/Radiothérapie. 11 : 117–121 pp.

Maamri A., 2015. «Données épidémiologiques sur le cancer dans le monde et au Maroc Revue bibliographique». Annales des sciences de la santé.1. (1) : 20-29 pp.

Maamri A., 2016. «Le Cancer au Maroc Oriental : Etat et évolution entre 2005 et 2010. Cancer in Eastern Morocco: Status and Evolution between 2005 and 2010». Annales des sciences de la santé. 5.(1) : 3-18 pp.

Madouri R., 2012. « Place de l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante ARCC dans la stratégie thérapeutique des cancers du cavum». Thése de doctorat en sciences médicales université d'Oran. Algérie. 238p

Mahjoubi K., Zaidi C., Ben Zid K., Essadok A., Abidi R., Nasr C., Ben Salem L., Kochbati L. et Benna F., 2017. « Réirradiation avec modulation d'intensité des récidives des carcinomes indifférenciés du cavum : à propos de quatre cas». Cancer/Radiothérapie. 21 : 693 pp.

Maingon P., Blanchard B., Bidault F. et Calmels L., 2016. « Radiothérapie des cancers du nasopharynx ». Cancer/Radiothérapie 20 : 104-109 pp.

Mao Y., Zhang D.W., Wen J., Cao Q., Chen R.J., Zhu J. and Feng Z.Q., 2012. « A Novel LMP1 Antibody Synergizes with Mitomycin C to Inhibit Nasopharyngeal Carcinoma Growth *in Vivo* Through Inducing Apoptosis and Downregulating Vascular Endothelial Growth Factor ». *Int. J. Mol. Sci.* 13: 2208-2218 pp.

Mao M.J., Xue N., Wang X.P., Chi P.D., Liu Y.J., Huang Q., Dai S.Q. and Liu W.L., 2018. « Chemokine CCL27 is a novel plasma biomarker for identification of the nasopharyngeal carcinoma patients from the Epstein-Barr virus capsid antigen specific IgA seropositive population ». BMC Cancer 9: 2-7 pp.

Marck V., 2010. «Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie. Théorie et pratique ». Edition ELSEVIER MASSON. 183p.

Marnouche E., Elmarjany M., Razine R., Maghous A., Lalya I., Andaloussi K., Bazine A., Zaghba N., Hadadi K., Sifat H. and Mansouri H., 2017. « Diagnostic, Therapeutic and Evolutionary Characteristics of Nasopharyngeal Cancer in Morocco ». 9.(5): 439- 444 pp.

Martorelli D. and Muraro A., 2011. « Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for epstein-barr virus driven disorders ». Clinical and Developmental Immunology: 1-19 pp.

Mc Dermott A.L., Dutt S.N. and Watkinson J.C., 2001. « the aetiology of nasopharyngeal carcinoma». *Clin .otolaryngol.*26: 82-92 pp.

Meckes D., Shair K. and Marquitz A., 2010. « Human virus utilizes exosomes for intercellular communication ». *PNAS.*107.(74): 20371-20375 pp.

Messai T., Bellil S., Kochbati L. et Maalej M., 2012. «Lymphome non hodgkinien du cavum: résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques». Cancer/Radiothérapie. 16 : 524 – 581 pp.

M'hamdi H., Mokni- Baizig N., ElAmine –ELHadj o., M'hamdi B., Attia z., Gritli S., Gamoudi A., EL May M.V., El May A., 2016. « Usefulness of IGF-1 serum levels as diagnostic marker of nasopharyngeal carcinoma ». Immunobiology. 221.(11): 1304-1308 pp.

Mnejja M., Hammami B., Achour I., Chakroun A., Charfeddine I., Frikha M., Daoud J. et Ghorbel A., 2011. « Mucocèle après radiothérapie chez deux patients traités pour cancer du nasopharynx ». Cancer/Radiothérapie .15: 254–256 pp.

Mokni- Baizig N., Ayed K., Benayed F., Sassi F., Ladgham A. and Belhadj O., 2001. « Associations between HLA- A/B antigens and DRB1 alleles and nasopharyngeal carcinoma in Tunisia ». Oncology. 61: 55-58 pp.

Morinet F. et Marty M., 2010. «Virus d'Epstein-Barr et cancer du cavum». Virologie. 14 (3): 167-169 pp.

Muir C.S., 1971. « Nasopharyngeal carcinoma in non-chinese populations with special reference to south-east Asia and Africa». *Int. J. Cancer.* 8 : 351-363 pp.

Nasr C., Lejri N., Kochbati L., Chaouache K., Gargouri W., Ben Abdallah M., Besbes M., Boussen H. et Maalej M., 2006. «Étude comparative et valeur pronostique de l'extension parapharyngée dans les carcinomes nasopharyngés classes T2A / T2B». Cancer/Radiothérapie 10 : 531–535 pp.

Nasr C., Zidi N., Zaidi C., Abidi R., Belaid A., Kochbati L. and Benna F., 2017. « Prognostic Factors and Treatment Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma with Bone Metastases». Journal of nasopharyngeal carcinoma 35: 1-9 pp.

Ngulefac G.A., Fokouo- Fogha J.F., Minka- Ngom E.F., Fonyam F. and Njock L.R., 2012. « Lymphoma of the Nasopharynx in an HIV Sero-Positive Patient in the General Hospital of Douala». International Journal of Clinical Medicine.3: 156-157 pp.

Nonoyama M. and Pagano J.S., 1973. « Homology between Epstein- barr virus DNA and viral DNA from Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma determined by DNA-DNA reassociation kinetics». Nature. 242 (2): 44- 47 pp.

Orbach D., Brisse H., Helfre S., Klijanienko J., Bours D., Mosseri V. and Rodriguez J., 2008.« Radiation and Chemotherapy Combination for Nasopharyngeal Carcinoma in Children: Radiotherapy Dose Adaptation After Chemotherapy Response to Minimize Late Effects ». Pediatr. Blood .Cancer .50: 849–853 pp.

Ouni S., Bouzid N., Khaireddine N, Abdelkefi M. and BouaouinaN., 2018. « Nasopharyngeal carcinoma in tunisian centre: about 712 cases. Le cancer du cavum dans le centre tunisien: a propos de 712 cas ». *Ejpmr* .5.(3): 523-529 pp.

Ouraini S., Nakkabi I., Benariba F., 2015. «Lymphome malin non hodgkinien du cavum: protocoles thérapeutiques et facteurs pronostiques». *Pan African Medical Journal*. 22: 153-155pp.

Paul W.E., 2012. « Fundamental Immunology». LWW edition. 7th edition. 1283p

Poirier S., Ouvier B., Malaveillhe O., Hshimay M., Hubert'y A., Zeng G., De Thé G. and Barts H., 1989. « Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples after nitrosation from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after ». *Znt. J . Cancer:* 44:1088-1094 pp.

Prescot L.M., Harley J.P. et Klein D.A., 2008. «Microbiologie». Edition De Boeck, 4ème édition, 1173p.

Rachidi S., 2016. « UCNT du cavum (à propos de 121 cas) et revue de la littérature ». Thèse de doctorat en médecine université Sidi Mohammed Benabdellah. Maroc.121 p.

Rakotorisoa A.H.N., 2010. « Aspects épidémiologique du cancer du cavum observés au centre hospitalier universitaire d'Antananarivo ».

Rivera S., Keryer C., Busson P. and Maingon P., 2005. « Les carcinomes du nasopharynx : de la biologie à la clinique. Nasopharyngeal carcinomas: from biology to clinic». Cancer/Radiothérapie. 9: 55–68 pp.

Rouvière H., Delmas A., 2002. «Anatomie humaine: descriptive, topographique et fonctionnelle ». MASSON. 15ème édition. 740 p.

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

Saeed H., Zaidi A., Adhi M., Hasan R. and Dawson A., 2009. « Pediatric Nasopharyngeal Carcinoma: A Review of 27 Cases over 10 Years at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center, Pakistan ». Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.10: 917-920 pp.

Salhi B. et Meziani A., 2009. « Le cancer indifferencié 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 ». Cancer/radiotherapie.13 :644-697 pp.

Saussez S., Heimann P., Vandevelde L. , Bisschop P., Jortay A., Schandene P. and Cogan E., 1997. « Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx and leukemoid reaction: report of case with literature review ». The Journal of Laryngology and Otology. 3: 66-69 pp.

Schmauz R. and Temple A.C., 1972. « Nasopharyngeal carcinoma in Uganda » . Cancer 29: 610-621pp.

Scotté F., Colonna P. et Andrieu J.M., 2002. « Cancérologie ». Ellipses. 336p.

Sebbar A., Zaghba N., Benjelloun H. et Yassine N., 2016. « Les métastases thoraciques du cancer du cavum». 20ème Congrés de pneumologie de langue française — Lille. 29—31 janvier 2016.

Sham J.S.T., Cheung Y.K., Chan F.L. and Choy D., 1990. « Nasopharyngeal carcinoma: pattern of skeletal metastases ». *Br. J. Radiol.* : 202-205 pp.

Sharma M., Bartlett E. and Yu E., 2010. « Metastatic retropharyngeal lymph nodes in nasopharyngeal carcinoma: imaging criteria ». *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10 (11) : 1703–1706 pp.

Shearer W.T., Rich R.R., Schroeder H.W., Fleisher T.A., and Frew A.J., 2018. « Clinical Immunology ». Elsevier Science Health Science. 5th edition. 1373 p.

Shen C., Gao Y., Xu T., Wang X., Ying H. and Hu C., 2009. « Carcinoma of the Nasopharynx in Young Patients: a Single Institution Experience ». Clinical Oncology 21: 617-622 pp.

Sherwood Y. Fung H., Jacky W., Lam K ., Chan K.C.A., 2016. «Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma » . Chinese clinical oncology. 5(2): 830-839 pp.

Simons M.J., Day E., Shanmugaratnam W.K., Wong S.H., Yong N.K., Darmalingam S. and De-Thé G., 1974. « Nasopharyngeal Carcinoma : Immunogenetic Studies of Southeast Asian Ethnic Groups with High and Low Risk for the Tumor». Cancer Research .34 : 1192-1195 pp.

Siti-Azrin A., Norsa'adah B. and Naing N.N., 2014. « Five-Year Survival and Median Survival Time of Nasopharyngeal Carcinoma in Hospital University Sains Malaysia». *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 15.(15) : 6455-6459 pp.

Siti‑Azrin A., Norsa'adah B. and Naing N.N., 2017. « Prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma patients in a tertiary referral hospital: a retrospective cohort study».. *BMC Res Notes* .10: 705 pp.

Stevens A. et Lowe.J., 2006. « Histologie humaine ». Elsevier. 3ème édition. 459p.

Su L., Zhang M., Zhang W., Cai C. and Hong J., 2017. «Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma A systematic review and meta-analysis » Medicine. 96.(11): 6364- 6366 pp.

Sun Y., Tang L.L., Chen L., Li W.F., Mao Y.P., Liu L.Z., Lin A.H., Li L. and Ma J., 2012. « Promising treatment outcomes of intensitymodulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with N0 disease according to the seventh edition of the AJCC staging system ». BMC : 12:68- 69 pp.

Tabyaoui I., Serhier Z., Sahraoui S ., Sayd S., Cadi R., Bennani OM., Benider A., Zamiati S. and Tahiri J.N., 2013. « Immunohistochemical expression of latent membrane protein 1(LMP1) and p53 in nasopharyngeal carcinoma: Moroccan experience ». African Health Sciences.13.(3): 710 – 717 pp.

Takada M., Murata M., Takei M., Nakagawa S., Okumura H. and Kawamura J.R., 1979. « The rescue of Epstein barr virus from primary cultured cells of nasopharyngeal carcinoma ». *Comp.immun microbial infect dis* . 2 : 177-189 pp.

Tebra S., Mahjoubi K., Chaouach K., Laatiri A. et Bouaouina N., 2011. « À propos de quatre cas de lymphome malin non hodgkinien primitif du cavum . Non-Hodgkin lymphoma of the nasopharynx: A report of four cases ». Cancer/Radiothérapie.15 : 338–341 pp.

Temsamani H., Belkouch A., Mouhsine A., Jahidi A., El Fikri A. and Belyamani L., Benariba F., 2014. « Sensorineural hearing loss as an exceptional mode of revelation of nasopharyngeal carcinoma: A case report». Cancer Research Journal 2.(6): 104-107 pp.

Thom S., Brown D., Clark V., Heath J,R ., Langm R.M., Lee K. and Whalleym B.W., 1976. « Nasopharyngeal Cancer In Bermuda ». Cancer 37:1464-1468 pp.

Toczyski D.P and Steitz J.A., 1991. « A highly conserved cellular protein associated with Epstein Barr virus small RNAs (EBER) ».*S .EMBO J*. 10: 459-466 pp.

Toumi N., Frikha M., Siala W., Khabir A., Karray H., Boudawara T., Mokded-Gargouri R., Ghorbel M. et Daoud J., 2010. « Les cancers du cavum juvéniles : aspects anatomocliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs». Bull Cancer .97 (4) : 1-7 pp.

Vokes E.E.and Liebowitz D.N., 1997. «Nasopharyngeal carcinoma». Lancet. 350: 1087-1091pp.

Varan A., Kutluk T., Demirkazik F.B., Akyuz C. and Bűyűkpamukçu M., 2000. « Hypertrophic osteoarthropathy in a child with nasopharyngeal carcinoma ». *pediatr . radiol.* 30: 570-572 pp.

Venkitaraman R., Ramanan G. and Sagar T.G., 2007. « Nasopharyngeal cancer of childhood and adolescence:A Single Institution Experience». Pediatric Hematology and Oncology. 24: 493–502 pp.

Walker J.M. and Rapley R., 2000. « Molecular Biology and Bio technology».The Royal Society of Chemistry. 4th edition. 592 p.

Wei W.I. and Sham J.S., 2005. « Nasopharyngeal carcinoma ». *Lancet.* 365: 2041-2054 pp.

Wolden S.L., Steinherz P.J., Kraus D.H., Zelefsky M.J., Pfister D.J. and Wollner N., 2000. « Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer». *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 46.(4): 859–886 pp.

Xie S.H., Yu I.T., Tse L.H., Au J.S. and Lau J.S., 2015. «Tobacco smoking, family history, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case–referent study in Hong Kong Chinese». Cancer Causes Control. 26 (6): 913–921 pp.

Yu M.C. and Yuan J.M., 2002. «Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma ». *semin cancer biol* .12: 421-429pp.

Zeng L., Guo P., Li J.G., Han F., Li Q., Lu Y., Deng X.W., Zhang Q.Y. and Lu T.X., 2015. « Prognostic score models for survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy». Oncotarget . 6.(36): 39373-39383 pp .

Zhang M., Wei S., Su L., Wenlong L. and Hong J., 2016. « Prognostic significance of pretreated serum lactate dehydrogenase level in nasopharyngeal carcinoma among Chinese population A meta-analysis». Medicine : 95:35 pp.

Zhang W., Chen Y., Chen L., Liu X., Sun Y., Li Y. and Ma J., 2017. « Importance of maintaining body weight for prevention of distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma: An alternative workflow for cancer-risk assessment ». Journal of Cancer. 8. (12): 2269-2276 pp.

Zhang L.L., Li J.X., Zhou G.Q., Tang L.L., Ma J., Lin A.H., Qi Z.Y., Sun Y., 2017. « Influence of Cervical Node Necrosis of Different Grades on the Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy ». Journal of Cancer 8.(6): 959-966 pp.

Zhang Y. and Lin H., 2017. « Sevoflurane anesthesia induces apoptosis and cell cycle arrest in NPC-039 nasopharyngeal cells». Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 16. (4): 787-793 pp.

Zhao F.P., Liu X., Zhong Z.h., Lu J., Yu B.L., Zeng F.Y., Chen X.M. and Chen H.H., Peng X.H., Wang F., Peng Y. and Li X.P., 2014. « Positivity of both plasma Epstein–Barr virus DNA and serum Epstein–Barr virus capsid specific immunoglobulin A is a better prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma». BBA Clinical 2: 88-93 pp.

Zhou Y., Nabeshima K., Koga K., Aoki M., Hayashi H., Hamasaki M. and Iwasaki H., 2008. « Comparison of Epstein-Barr virus genotypes and clinicohistopathological features of nasopharyngeal carcinoma between Guilin, China and Fukuoka, Japan». Oncology Reports. 19: 1413-1420 pp.

Zrafi W.S., Tebra S., Tbessia S., Ounia S., Jebsi M. et Bouaouina N., 2017. « Carcinome indifférencié de type nasopharyngé chez l'enfant : particularités cliniques et évolutives ». Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale. 134 : 309–312 pp.

Annexe 1 : Classification TNM des carcinomes du nasopharynx. (Barnes et *al.*, 2006)

T1 Tumeur confinée au nasopharynx
T2 Tumeur étendue aux tissus mous hors des limites du nasopharynx
T2a : extension à l'oropharynx et/ou aux fosses nasales sans atteinte des espaces parapharyngés
T2b : extension tumorale aux espaces parapharyngés
T3 Envahissement des structures osseuses ou sinus de la face
T4 Tumeur avec extension intracrânienne et/ou des nerfs crâniens, et/ou de la fosse infra-temporale et/ou hypopharynx et/ou orbite
N0 Absence de ganglion
N1 Adénopathie cervicale homolatérale unique $\leq$ 6 cm
N2 Adénopathies cervicales bilatérales $\leq$ 6 cm
N3a Adénopathie cervicale > 6 cm
N3b Adénopathie au niveau des creux supraclaviculaires
Nx Inclassable
M0 Absence de métastase
M1 Métastases

Annexe 2 : Matériel nécessaire à l'étude histologique :

Matériel et réactifs :

- Pinces
- Cassettes
- Formol
- Ethanol
- Xylène
- Paraffine
- Moules en inox
- Lames porte-objet
- Lamelles couvre-objet
- Hématoxyline de Harris
- Eosine
- HistoRal pour montage

Appareils :

- Appareil de déshydratation
- Station d'enrobage
- Microtome
- Plaque chauffante
- Etuve
- Réfrigérateur



Figure 33 : Plaque chauffante



Figure 34 : Etuve



Figure 35 : Milieu de montage

Annexe 3 : Quelques étapes de la démarche histopathologique

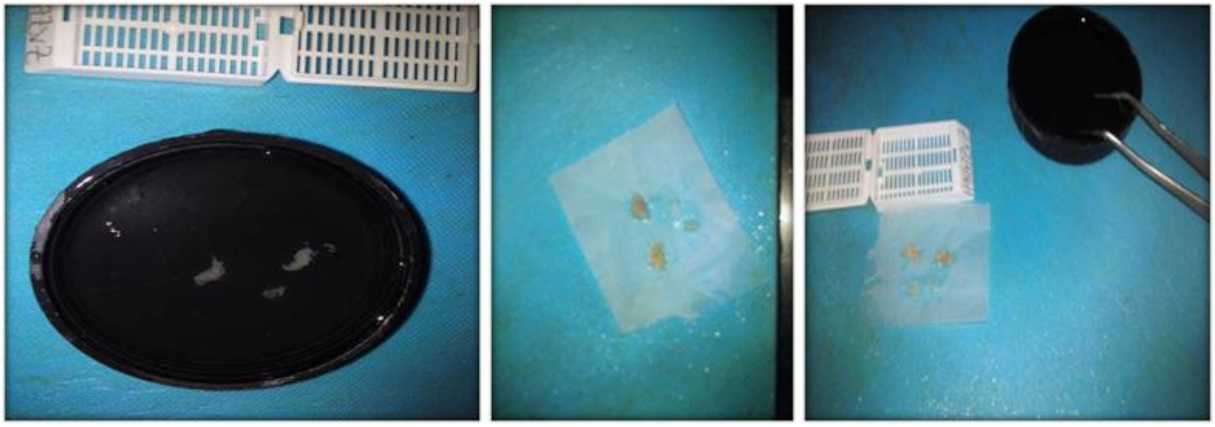


Figure 36 : Etude macroscopique d'un prélèvement biopsique de cavum.

(Photo originale).



Figure 37 : Déshydratation automatique LEICA TP 1020. (Photo originale).



Figure 38 : Inclusion en paraffine des Biopsies de cavum. (Photo originale).



Figure 39 : Station d'enrobage Leica EG 1150.11. (Photo originale)



Figure40 : Microtome Leica RM2125 (Photo originale)



Figure41 : Coupe histologique (Photo originale).



Figure 42 : Batterie de coloration HE. (Photo originale)



Figure 43 : Le montage

(Photo originale)



Figure 44 : séchage à l'air des lames

(Photo originale)

Annexe 4 : Nombres d'habitants par Daïra pour la Wilaya de Médéa. (Anonyme.,2018)

Dairas	Nombres d'habitants
Ain Boucif	48927
Aziz	21663
Beni Slimane	50676
Berrouaghia	70853
Chahbounia	39429
Chellalet El Adhaoura	48138
El Azizia	26270
El Guelb El Kebir	32579
El Omaria	32408
Ksar El Boukhari	77208
Médéa	152607
Ouamri	25909
Ouled Antar	11555
Ouzera	26297
Seghouane	28295
Sidi Naamane	39727
Si Mahdjoub	13596
Souagui	32426
Tablat	41370

Annexe 5 : Résultats de l'étude statistique

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne 2015	7	17	2,42857143	4,95238095
Colonne 2016	7	41	5,85714286	9,80952381
Colonne 2017	7	31	4,42857143	1,28571429

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	41,52380952	2	20,76190476	3,881305614	0,039677444	3,554557146
A l'intérieur des groupes	96,28571429	18	5,349206349			
Total	137,8095238	20				

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne 2015	7	17	2,428571429	4,95238095
Colonne 2016	7	41	5,857142857	9,80952381

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	41,1428571	1	41,14285714	5,574195355	0,035987588	4,747225336
A l'intérieur des groupes	88,5714286	12	7,380952381			
Total	129,714286	13				

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne 1	3	8	2,666666667	2,333333333
Colonne 2	3	3	1	0
Colonne 3	3	3	1	1
Colonne 4	3	2	0,666666667	0,333333333
Colonne 5	3	5	1,666666667	0,333333333
Colonne 6	3	35	11,66666667	42,33333333
Colonne 7	3	3	1	1
Colonne 8	3	8	2,666666667	2,333333333
Colonne 9	3	20	6,666666667	2,333333333
Colonne 10	3	2	0,666666667	0,333333333

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	340,3	9	37,81111111	7,225053079	0,00012256	2,392814108
A l'intérieur des groupes	104,6666667	20	5,233333333			
Total	444,9666667	29				

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne CEDNK II	3	3	1	1
Colonne UCNT III	3	66	22	57

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	661,5	1	661,5	22,810344 8	0,0088011 7	7,70864742
A l'intérieur des groupes	116	4	29			
Total	777,5	5				

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne UCNT III	3	66	22	57
Colonne LYMPHOME	3	7	2,33333333	4,33333333

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	580,166667	1	580,166667	18,91847	0,012161	7,70864742
A l'intérieur des groupes	122,666667	4	30,6666667			
Total	702,833333	5				

Analyse de variance: un facteur

RAPPORT DÉTAILLÉ

Groupes	*Nombre d'échantillons*	*Somme*	*Moyenne*	*Variance*
Colonne CEDK I	3	13	4,33333333	5,33333333
Colonne CEDK II	3	3	1	1
Colonne UCNT III	3	66	22	57
LYMPHOME	3	7	2,33333333	4,33333333

ANALYSE DE VARIANCE

Source des variations	*Somme des carrés*	*Degré de liberté*	*Moyenne des carrés*	*F*	*Probabilité*	*Valeur critique pour F*
Entre Groupes	867,58333	3	289,194444	17,0952381	0,000770587	4,066180557
A l'intérieur des groupes	135,33333	8	16,9166667			
Total	1002,9167	11				