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 : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

GUELLOUDA Imene

SAHNOUNE Chahinez

Thème :

LE ROLE DU LMP1 DANS LE PROCESSUS CARCEROGENE DU CARCINOME NASOPHARYNGE

Soutenu publiquement le : 07/10/2020., devant le jury composé de :

Mr. BOUROUBA Mehdi	Professeur	USTHB Alger	**Promoteur**
Mr. BENHAFRI Nadhir	MAA	Université de Médéa	**Président**
Mme BOUHRAMA Amina	MAA	Université de Médéa	**Examinatrice**
Mr. BERREKIA Missoum	Assistant/doctorant	Université de Médéa	**Co-promoteur**

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Avant tout, on remercie, Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force, la volonté et la patience pour réaliser ce travail.

Au terme de ce modeste travail, on tient à remercier infiniment et avec gratitude professeur BOUROUBA Mahdi, de nous avoir fait l'honneur d'accepter notre encadrement et de diriger ce travail.

Nous souhaitons remercier chaleureusement notre Co-promoteur Dr. BERREKIA Missoum, pour son aide précieuse, le temps et l'attention qu'il a consacrés au bon déroulement de ce travail.

On tient aussi à remercier tous les enseignants de la faculté des sciences et tous les étudiants de la filière Immunologie et maladies infectieuse de notre promotion.

Enfin, nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Merci Allah mon dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire la patience d'aller jusqu'au bout du rêve

Je dédie ce modeste travail à celle que m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, à ma mère …et a mon père …, école de mon enfance qui a été mon ombre durant toutes les années des études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

A ma chère adorable sœur : samira

A mes frères : hamza et mohamed

A mon binôme chahinaz pour sa merveilleuse amitié

A tous mes professeurs…, A toute mes amies sans exception

A tous ceux qui m'aiment

Je dédie ce travail.

Imene

Je dédie ce travail :

A ma mère, la fleur de ma vie

A mon père, lumière de mes yeux qui m'a encouragé.

À ma grand-mère, que Dieu la protège, la préserve et prolonge sa vie

A mes très chères frères : sid ahmed, achraf, chakib, anisso et bien sur ma chère binôme imene a tout les beaux moments et les beaux souvenirs qui en partagé

A mes chères amies qui ont passé avec moi de bons moments.

A mes proches et à toute ma famille.

A toutes les personnes qui connaissent chahinez de prés ou de loi.

A tous ceux qui m'aiment

Chahinez

Sommaire :

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction……...1

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Anatomie du nasopharynx

1. Anatomie du nasopharynx 2
   1.1 Parois latérale 2
   1.2 La paroi antérieure 2
   1.3 La paroi inférieure 2
   1.4 La paroi postéro-supérieure 3
   1.5 La paroi supérieure 3
   1.6 Paroi postérieure 3
2. Les espaces profonds de la face 3
3. La muqueuse du cavum 4
4. Vascularisation 4
5. Innervation 5
6. Drainage lymphatique 6

Chapitre 02 : Le cancer du nasopharynx

1. Le cancer du nasopharynx 7
   1.1 Définition 7
   1.2 La classification anatomopathologie 7
2. Epidémiologie descriptive 7
   2.1 La répartition géographique 7
   2.2 L'âge et sexe 9
3. Etiologie 9
   3.1 Les facteurs environnementaux 9
   3.2 Facteurs génétiques 10
   3.3 Les facteurs viraux= virus d'Epstein-Barr (EBV) 11

3.3.1 Le virus Epstein-Barr virus (EBV) 12
4. Réponse immunitaire contre L'EBV 14
4.1. L'immunité innée 14
4.2 L'immunité spécifique 14
4.2.1 Réponse humorale 14
4.2.2 Réponse cellulaire 14
5. l'implication de LMP1 dans le processus de tumorogenése du NPC 15
6. Histologie 34
6.1 Généralité : 34
6.2 Classification anatomopathologique 34
6.2.1 Les carcinomes 34
6.2.2 Les lymphomes 37
6.2.3 Autres tumeurs 38

Chapitre 03 : diagnostic

1. Diagnostique clinique 39
1.1 Adénopathies cervicales 39
1.2 Les signes otologiques 39
1.3 Les signes rhinologiques 39
1.4 Les signes neurologiques 39
2. Examen clinique 39
2.1 Rhinoscopie 39
2.2 Examen otoscopique 40
2.3 Audiométrie 40
2.4 Examen de l'oropharynx 40
2.5 Examen des aires ganglionnaires cervicales 40
3. Examen complémentaire 42
3.1 La biopsie tumorale 42
3.2 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) 42
3.3 La tomodensitométrie (TDM) 42
3.4 Sérologie virale 43
3.5 Marqueurs tumoraux 44
4. Classification anatomo-clinique 44

Chapitre 04 : le traitement du cancer du nasopharynx

1. La radiothérapie 47
1.1 Techniques de la radiothérapie conventionnelle ou classique 47
1.2 La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle 48
1.3 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) 48
2. Chimiothérapie 48
2.1 La chimiothérapie néo adjuvante 48
2.2 La chimiothérapie adjuvante 49
2.3 La chimiothérapie concomitante 49
3. La curiethérapie 49
Conclusion
Références bibliographiques
Résume

Liste des abréviations :

ADN: Acide Désoxyribo-Nucléique

ADPs: Adénopathies

Akt: Sérine/ thréonine Kinase

ARN: Acide Ribo-Nucléique

BARF1: BamH1-A Right Fram 1

BBP: Bailey-Borwein-Plouffe

Bcl-2: B-cell CLL/lymphoma 2

BCR: B-Cell Receptor

BET: Bromure d'éthidium

BLU: Polycomb ring finger oncogene

Bmi-1: Insertion region 1 homolog

BRD7: Bromodomain containing 7

CCND1: La Cycline D1

CD21: Classe de Différenciation 21

Cdc-42: Cell division cycle 42

CDDP: Cisplatine

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer

CNP: Cancer du nasopharynx

CpG: Guanine-phospho-cytosine

CSF1: Colony Stimulating Factor 1

CTARs: C Terminal Activating Regions

CTLs: Cytotoxic T Lymphocytes

CYP: Désoxyadénosine triphosphate

EA: Early Antigen

EA: EarlyAntigen

EBER: Epstein Barr Encoded Small RNA

EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen

EBNA-Leader: Epstein-Barr nuclear antigen Leader

EBV: Epstein Barr Virus

ECG: Electrocardiogramme

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acidouacideéthylène

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EVBNA: Epstein-Barr Nuclear Antign

FHIT: Fragile histidine triad protein

FOXO3: Forkhead box O3

FU: Fluorouracil

GAr: Glycine Alanine reperase

Gp: Glycoproteine

GST: Glutathione s-transférase

GTPase: Guanosine Tri-Phosphatase

HIF-1: Hypoxia-inducible factor 1-alpha

HLA: Antigène Leucocytaire Humain

IgA: Immunoglobuline A

IL: Interleukine

IR: internal region

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

JAK: Janus Kinase

KDa: Kilo Dalton

LB: Lymphome de Burkitt

Let-7: Lethal-7

LMNH: Lymphome malin non hodgkinien

LMP: Latente Membrane Protéine

LOHl: Loss of heterozygosity

LT β R: Récepteur Lymphotoxin-β

MALT: Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

MAP: Mitogene-Activated Protein

MgCl2: Chlorure de magnésium

miARN: Micro- acide ribonucléique

MMP9 : Matrix Mettalloproteinases protein 9

MTHFR: L'enzyme 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase

NaCl: Chlorure de sodium

NB: Nanobactéries

NFkB: Nuclear factor-kappa B

NH4: Ion ammonium

NK: Natural Killer

nm23: Nonmetastatic gene 23

NO: Nitric Oxide

NPC: Naso-Pharyngeal Carcinoma

NTP: Network Time Protocol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL: Oto-rhino-laryngologie ou otorhinolaryngologie

P13K : Phosphoinositide 3-Kinase

PCR: Polymerasechainreaction ou Réaction en chaîne parpolymérase

PET-scan: Positron emissiontomography-scan

PIK3CA: Phosphatidylinositol 3-kinase A

PKR : Protéine Kinase dépendante des ARN

Pr: Proline

RASSF1A: Ras association domainfamily 1 isoform A

SDS: Sodium dodecyl sulfate

SPLUNC: Short palate lung and nasal epithelial clone 1

STAT: Signal Transducer and Activators of Transcription

TAP: transporter associated protéine

TDM: La tomodensitométrie

Th: T helper

TLR: Toll-like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNF-R: Tumor Necrosis Factor receptor

TNM: Tumor Node Metastasis

TR: repeated terminals

TRADD: TNF receptor associated death domain

TRAFs: Tumor necrosis associated factors

UCNT: Undifferenciated Carcinoma of Nasopharyngeal Type

VADS: Voies Aéro-Digestives Superieures

VCA: Viral capsid Antigen

VEGF: Vascular endothelial growth factor

ZEBRA: Z EBV replicationa activator

Liste des tableaux :

Tableau 1: le système HLA et le carcinome du nasopharynx 11
Tableau 2: Classification TNM UICC / AJCC pour le carcinome nasopharyngé 46

Liste des figures :

Figure 1: Anatomie du nasopharynx 2
Figure 2: Schémas d'une coupe axiale passant par les espaces profonds de la face 4
Figure 03: Vascularisation du nasopharynx 5
Figure 4: Innervation du nasopharynx 6
Figure 5: Drainage lymphatique du cou 6
Figure 6: Carte de distribution du NPC dans le monde 8
Figure 7: Activation de la voie NF-κ B. Les 2 voies d'activation de la voie NF-_B : la voie canonique (à gauche) et non canonique (à droite). NEMO (NF- κB Essential Modulator) est l'autre nom d'IKKγ 16
Figure 08: Deux mécanismes d'expression de PD-L1 régulée à la hausse sur des cellules de carcinome de nasopharynx 17
Figure 09: Activation des voies de signalisation NF-kB et IL6 / STAT3 dans les cellules NPC par de multiples produits de gènes latents codés par EBV 19
Figure 10: la voie de signalisation PI3K / Akt déclenchée par EBVFigure 10: la voie de signalisation PI3K / Akt déclenchée par EBV 21
Figure 11: Un modèle pour l'activation de DNMT1 médiée par LMP1 via JNK / AP-1signalisation 24
Figure 12 : Diagramme schématique résumant les mécanismes par lesquels la LMP1 induit l'expression et le dépôt de la fibronectine 26
Figure 13 : Diagramme schématique résumant les mécanismes par lequels la LMP1induit l'expression d' EMT……...27
Figure 14 : Diagramme schématique montrant les facteurs pathogènes liés à l'EBV qui contribuent à la pathogenèse du cancer par voie exosomale 29
Figure 15 : Biogenèse et composants des exosomes 30
Figure 16 : Illustration schématique des transferts potentiels d'exosomes libérés par NPC .. 33
Figure 17 : Carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 35
Figure 18 : carcinome épidermoïde non kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 36
Figure 19 : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé sous microscopie optique HE x 400 37

Figure 20: Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti -latent membrane protéine (LMP) (× 200) 37
Figure 21 : Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT (× 200) 37
Figure 22 : Adénopathie cervicale volumineuse évoquant un cancer de cavum 41
Figure 23 : Adénopathies cervicales gauches basses avec infiltration cutanée à type de perméation 41
Figure 24: Mesure de la taille des adénopathies cervicales droites au pied à coulisse avec ganglions supérieurs à 6 cm. 42
Figure 25: Coupe sagittale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Collection du Dr S. Hemissa 42
Figure 26: Coupe axiale tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du cavum, obstruant les choanes avec extension parapharyngée à droite. Collection du Dr S. Hemissa. 43
Figure 27: Coupe sagittale tomodensitométrique reconstruite passant par le plan vertébral après injection de produit de contraste iodé. Poly- adénopathies cervicales hautes (flèches). Collection du Dr S. Hemissa 43

Introduction :

Le carcinome du nasopharynx (NPC) constitue une entité clinique, biologique et histologique qui se singularise des autres carcinomes de la tête et du cou par sa relation avec le virus Epstein Barr (EBV), sa répartition géographique, sa radiocurabilité et sa chimio-sensibilité [1] et son augmentation par la consommation de tabac [2].

NPC est caractérisé par une répartition géographique particulière avec trois niveaux d'incidence. Il représente un des cancers les plus importants dans notre pays, avec une incidence moyenne de 8 à 12 cas/100 000 habitants par an [3].

L'étiologie du NPC est multifactorielle et partiellement élucidée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs viraux (le virus d'Epstein Barr (EBV), environnementaux et génétiques [4] .Ce cancer présente au cours de son évolution un taux élevé de métastases ganglionnaires et viscérales, qui expliquent une partie des échecs thérapeutiques, malgré une chimiosensiblité et une radiosensibilité marquées, qui permettent de contrôler avec une fréquence relativement élevée la tumeur primitive [5].

L'objectif de notre travail a été de mettre en évidence l'évolution du NPC dans une partie de la région centre de l'Algérie dans les dernière années et ce, selon les dossiers fournis par les établissements hospitaliers.

Dans la première partie, nous avons aspiré à la réalisation d'une étude épidémiologique rétrospective des cas de NPC dans l'hôpital Mohamed Boudief Médéa, et l'hôpital Frantz Fanon Blida, quant à la seconde, celle-ci a été dédiée à l'analyse anapatho-histologique sur des biopsies des patients atteint du NPC tout en essayant de réaliser des coupes histologiques avec un marquage de l'oncogène majeur de cette pathologie (LMP1).

En raison du confinement sanitaire face à la progression du Coronavirus dans le pays, où l'accès aux différents établissements hospitaliers était difficile et dangereux, nous nous sommes contentés à l'élaboration d'une étude bibliographique sur les différentes fonctionnalités du LMP1 dans l'induction des processus de carcinogenèse avec une discussion des résultats d'articles pour soutenir tous les aspects abordés.

Chapitre 1 : Anatomie du nasopharynx

1. Anatomie du nasopharynx

Le nasopharynx, rhinopharynx ou cavum, est situé en arrière des choanes au contact de la base du crâne, au dessus de l'oropharynx et en avant des deux premières vertèbres cervicales. C'est un organe impaire, médian et sous forme d'un cube, comportant six parois [6,7] (Figure 01).

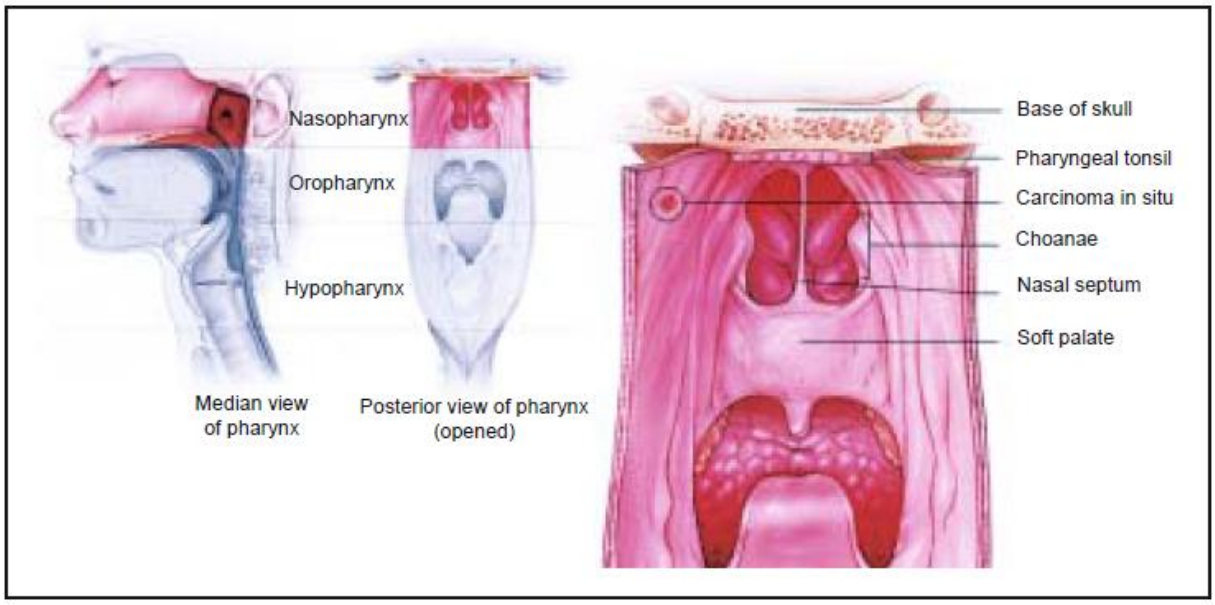


Figure 01 : Anatomie du nasopharynx [8]

1.1 Parois latérale

Ce sont des parois musculo-aponévrotiques, caractérisées en avant par la présence de l'ostium pharyngien et de la trompe auditive et en arrière par la présence du récessus pharyngien ou fossette de Rosenmüller [9,10].

1.2 La 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 [9,11].

1.3 La paroi inférieure

Elle est formée par la face dorsale du voile du palais oblique en bas, presque verticale au repos, qui prolonge le plancher des cavités nasales. En arrière du voile du palais l'ostium, intrapharyngien, fait communiquer le nasopharynx et l'oropharynx [11].

1.4 La paroi postéro-supérieure

Elle répond à l'apophyse basilaire de l'occipital et au ligament occipito-atloïdien antérieur. La partie supérieure ou toit du cavum répond au-dessus au plancher du sinus sphénoïdal, il est incliné en bas et en arrière. La paroi postérieure repose sur l'aponévrose pré vertébrale et les deux premières vertèbres cervicales, elle se continue avec la paroi supérieure en décrivant une courbe concave en avant plus ou moins cintrée [11].

1.5 La paroi supérieure

La paroi supérieure présente un amas de follicules clos formant l'amygdale pharyngienne. Elle peut se prolonger en bas sur toute la hauteur de la paroi postérieure du rhinopharynx. Sa surface plissée est parcourue de bourrelets irréguliers séparés les uns des autres par des sillons : l'une médian antéro- postérieure, les autres latéraux obliques en arrière et en dedans [11].

1.6 Paroi postérieure

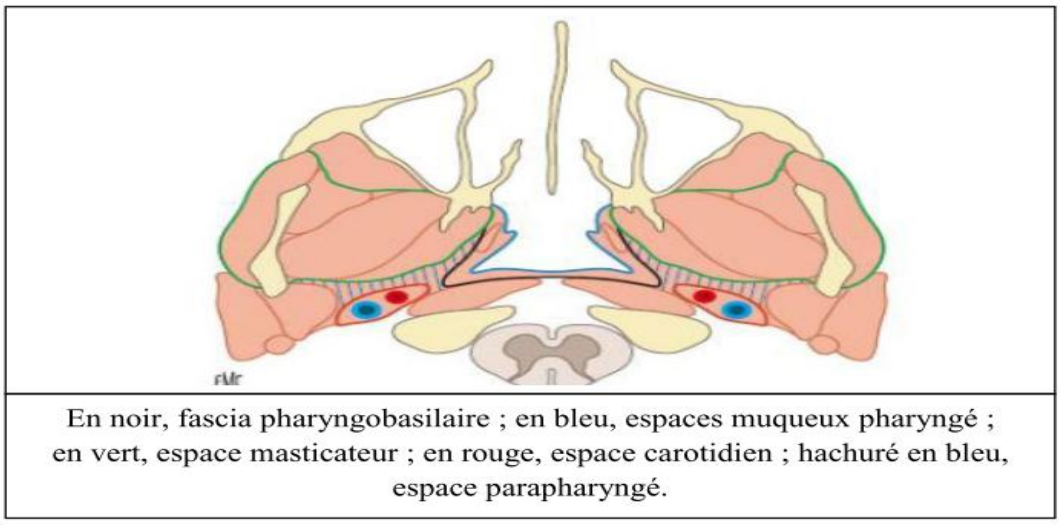
Sur la ligne médiane, la paroi postérieure est formée par la partie basilaire de l'occipital, située juste en arrière du tubercule pharyngien et par la membrane atlanto-occipitale ventrale qui fusionne avec les fascias pharyngien et pharyngo-basilaire. Latéralement, elle est formée par les muscles longs de la tête qui forment deux reliefs pariétaux, et elle participe à la formation des recessus pharyngiens [11].

2. Les espaces profonds de la face

Les espaces profonds de la face (figure 02) ou espaces péripharyngiens s'organisent autour du naso- et oropharynx, sont situés entre l'étage moyen de la base du crâne et l'os hyoïde. Ils communiquent entre eux et constituent des voies d'extension des processus inflammatoires et tumoraux pharyngés [12].

On reconnait classiquement :

- **Les espaces rétrostyliens ou carotidiens droit et gauche**, contenant la carotide interne, la jugulaire interne, le ganglion sous-digastrique et les quatre dernières paires crâniennes, ainsi que le ganglion supérieur;
- **L'espace parapharyngé ou para-amydalien**, contient du tissu adipeux, les artères maxillaire interne, pharyngienne ascendante et plexus veineux pharyngien ;
- **L'espace parotidien**, qui lui est postéro-latéral ;
- **L'espace masticateur**, contient la moitié postérieure du corps mandibulaire, elle est capitale sur le plan anatomique car elle constitue un carrefour de communication entre les fosses nasales, la fosse infratemporale, l'orbite et l'étage moyen de la base du crâne [12].



En noir, fascia pharyngobasilaire ; en bleu, espaces muqueux pharyngé ; en vert, espace masticateur ; en rouge, espace carotidien ; hachuré en bleu, espace parapharyngé.

Figure 02 : Schémas d'une coupe axiale passant par les espaces profonds de la face [13].

3. La muqueuse du cavum :

C'est un épithélium de type respiratoire, présentant deux reliefs ;

- Le torus tubaire, siégeant en arrière de l'ostium pharyngien de la trompe d'Eustache.
- Le récessus pharyngé latéral ou fossette de Rosenmüller. Le tissu lymphoïde, particulièrement développe à la face postérieure du rhinopharynx, forme les amygdales pharyngiennes. [14]

4. Vascularisation

La vascularisation artérielle du nasopharynx (figure 03) est tributaire du système carotidien externe par le biais de l'artère pharyngienne ascendante, plus accessoirement par les branches de l'artère maxillaire interne et de l'artère faciale [15].

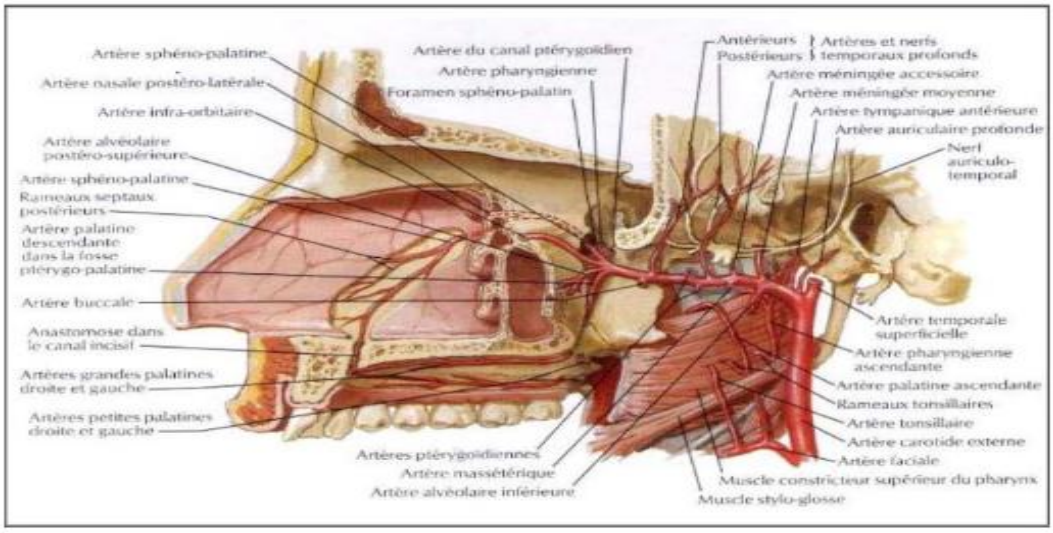


Figure 03: Vascularisation du nasopharynx [16]

5. Innervation

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX (nerf glossopharyngien), X (nerf vague) et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx [7] (figure 04).

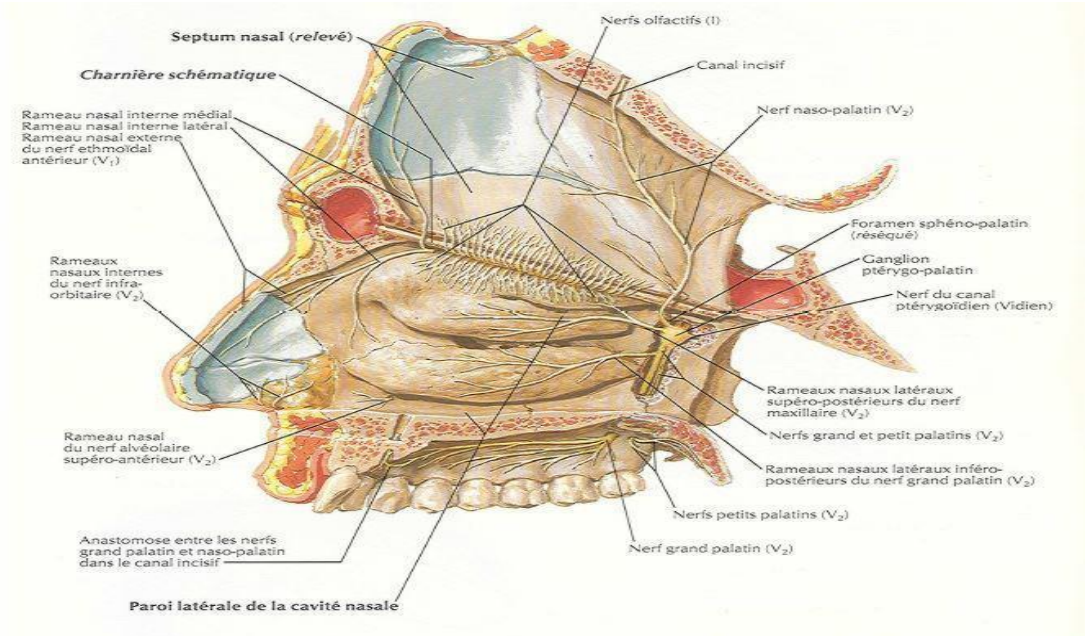


Figure 04: Innervation du nasopharynx [17].

6. Drainage lymphatique :

Le nasopharynx présente un riche réseau lymphatique sous muqueux à l'origine d'un envahissement ganglionnaire particulièrement fréquent et précoce (75% à 90%) qui peut constituer une circonstance de découverte assez fréquente du cancer du cavum. Vue la situation médiane du cavum, ces adénopathies sont souvent bilatérales [7]. Le drainage lymphatique se fait à tous les niveaux du cou, dont le premier relais est situé dans l'espace rétro-pharyngé de Rouvière, à proximité des nerfs crâniens IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieur). La deuxième voix de drainage se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire avec, en particulier, un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde. La troisième voie de drainage se fait vers les ganglions sous digastriques [11]. (Figure 05)

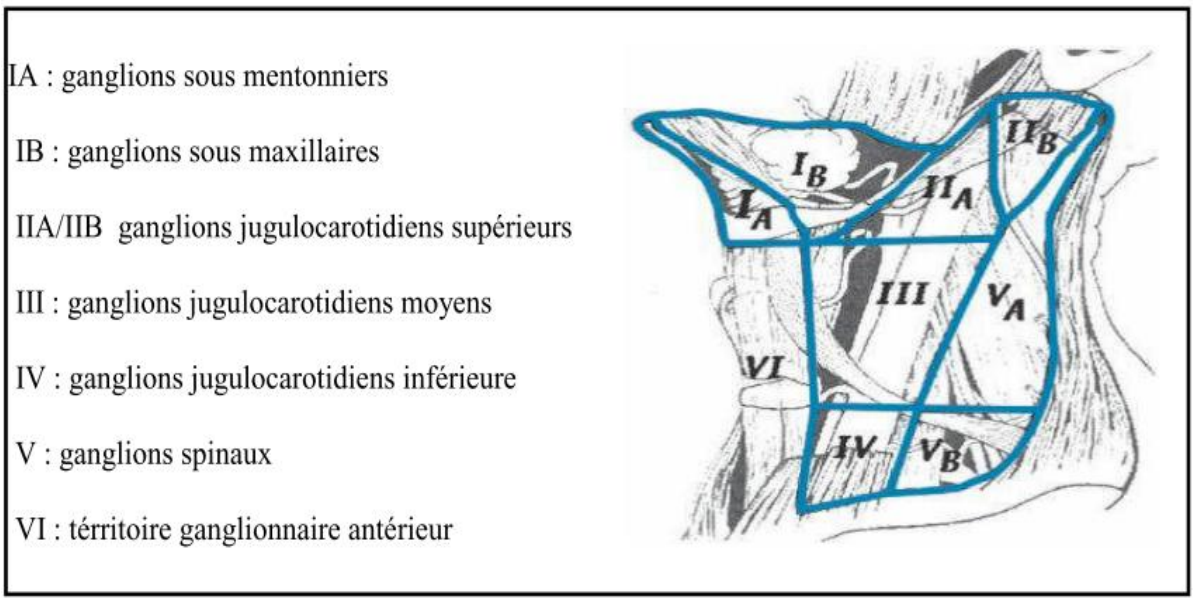


Figure 05: Drainage lymphatique du cou [16].

Chapitre 2 : Le cancer du nasopharynx

1. Le cancer du nasopharynx

1.1 Définition

Le carcinome nasopharyngé (NPC) résulte d'un processus malin affectant les cellules épithéliales du nasopharynx. [18].

L'étiologie du NPC incrimine trois types de facteurs : le facteur viral de par sa liaison constante avec le virus d'Epstein-Barr, les facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, notamment le mode de vie traditionnel associé à une alimentation monotone, peu variée et à base de produits de conservation traditionnelle [19].

Le cancer du nasopharynx est un cancer fréquent en Algérie. Le NPC (nasopharyngeal carcinoma) constitue une entité clinique ; biologique et histologique qui se singularise des autres carcinomes de la tête et du cou. Il touche préférentiellement les adultes jeunes avec un taux élevé de métastase ganglionnaire et viscérale qui explique une partie des échecs thérapeutique [20].

1.2 La classification anatomopathologie :

Les tumeurs épithéliales malignes représentent plus de 90 % des cancers survenant au niveau du cavum qu'on dénomme aussi nasopharangeal carcinoma (NPC) .la classification utilisée est celle de l'OMS , basée sur le degré de différenciation :

- Type 01 : carcinome épidermoide kératinisant.
- Type 02 : carcinome épidermoide non Kératinisant.
- Type 03 : carcinome indifférencie de type nasopharyngé (UCNT).

Les autres types sont plus rares , que ce soit les tumeurs glandulaires , les lymphomes malin non hodgkiniens (ou LMNH , trouvé chez 15% des cas) ou encore les tumeurs conjonctives [21] .

2. Epidémiologie descriptive

2.1 La répartition géographique

Les tumeurs du cavum restent responsables d'un taux de mortalités élevés dans plusieurs régions du monde avec une répartition géographique ubiquitaire particulière caractérisé par trois niveaux d'incidence [22] (Figure 06):

- **Les zones à fréquence très haute :** les foyers de haute incidence se situent en Extrême-Orient, principalement en Chine du sud. Ainsi, dans la région de Canton où l'incidence atteint 25 à 50/100 000 an [23].
- **Les zones à fréquence intermédiaire :** il existe également des zones d'incidence intermédiaire (de l'ordre de 4 à 8/100 000/an). L'exemple le plus classique est celui de l'Afrique du nord, l'Indonésie, le Vietnam, le bassin méditerranéen …etc [24].
    - **En Algérie :** l'incidence annuelle est de 5.5/105 habitants pour le sexe masculin et de 3/105 habitants /an pour le sexe féminin [25].
    - **En Maghreb** : représente l'incidence intermédiaire est < 10/100 000 habitants/ an [26].
    - **En Tunisie** : la maladie qui a une fréquence de l'ordre de 3 à 4/100 000 habitants /an [26].
- **Les zones à fréquence faible :**

  En Europe et aux États-Unis, le NPC est une maladie beaucoup plus rare et sporadique avec une incidence, évaluée récemment aux États-Unis à 0,7/100 000 [27].

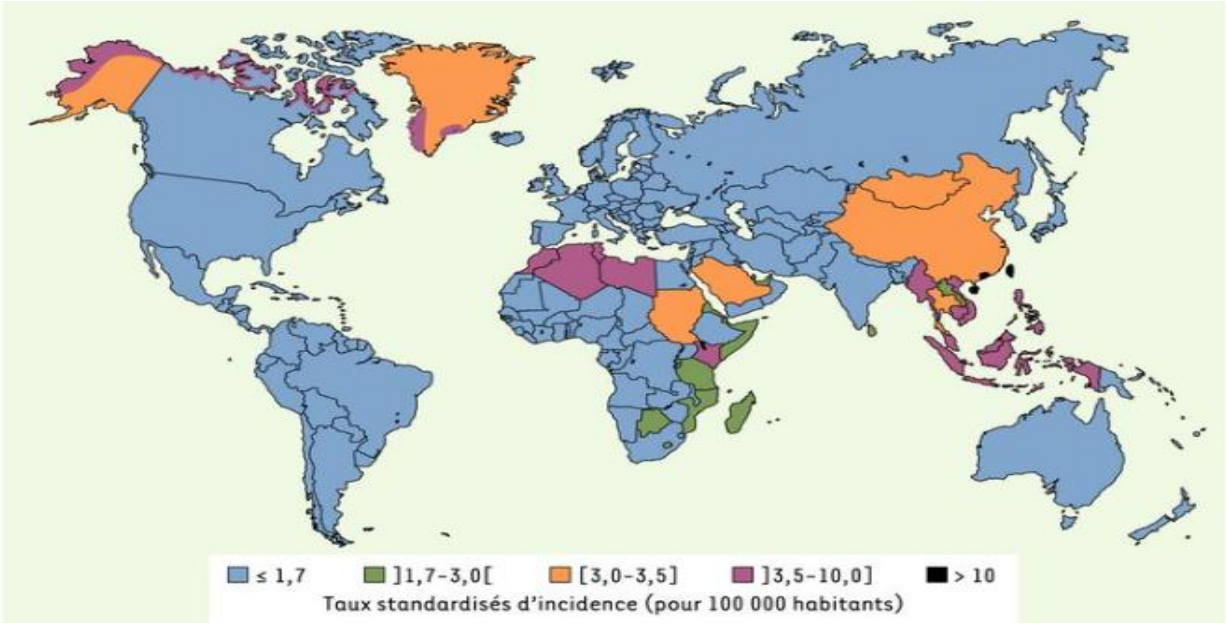


Figure 06 : Carte de distribution du NPC dans le monde [22].

2.2 L'âge et sexe :

L'âge moyen diffère selon les zones d'incidence. Dans les pays à haute risque comme la chine, le maximum de fréquence ce situe aux alentours de 50 ans [28].dans les pays à incidence faible comme les états- unis l'âge moyen de survenue du NPC est plus élevé par rapport aux zones d'endémie [29].le Maghreb représente une zone d'incidence intermédiaire avec une répartition particulière bimodale avec un pic d'incidence précoce entre 15-25 ans et un pic tardif à 50 ans [30]. La fréquence du cancer du cavum est plus importante chez l'homme avec un sex –ratio de 2 à 3,5 [31].

3. Etiologie :

L'étiologie du NPC incrimine trois types de facteurs : le facteur viral de par sa liaison constante avec le virus d'Epstein-Barr, les facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, notamment le mode de vie traditionnel associé à une alimentation monotone, peu variée et à base de produits de conservation traditionnelle [3].

3.1 Les facteurs environnementaux :

Plusieurs données épidémiologiques et expérimentales suggèrent le rôle des facteurs diététiques dans l'étiologie des UCNT (Carcinome épidermoïde indifférencié du nasopharynx). La consommation précoce, surtout pendant l'enfance, de poisson séché et salé, riche en nitrosamines volatiles, carcinogènes, est un facteur de risque prouvé d'après les cas témoins menés chez les patients chinois [32].

En Algérie, L'analyse des facteurs alimentaires a montré que le khlii, le smen et les saumures conservés dans les maisons, en vue d'une consommation directe ou pour être ajoutés lors de la cuisine comme le piquant en général (harissa, paprika et même le poivre noir en excès), contenant des amines telles que la pipéridine et la pyrrolidine, réagit avec le nitrite de sodium pour former des nitrosamines, puissants réactivateurs du virus d'Epstein-Barr et substances cancérigènes qui affectent plus particulièrement les cellules épithéliales [3].

L'association entre le tabagisme et le carcinome du nasopharynx (CPN) est encore incertaine. Une cohorte de dépistage NPC avec 10181 résidents éligibles dans la ville de Sihui, dans le sud de la Chine a été menée de 2008 à 2015 ils sont trouvé que le tabagisme

pourrait augmenter considérablement le risque à long terme de NPC dans le sud de la Chine, en partie en réactivant de manière persistante l'EBV [33].

la première étude cas-témoins à grande échelle dans la zone d'endémie nord-africaine de la NPC, montre que le risque de NPC est augmenté par la consommation de tabac, la consommation de marijuana et la consommation de fumées de cuisine domestique [34].

De la zone du rhinopharynx. Ce risque est aussi retrouvé pour la consommation d'alcool et de tabac [3].

3.2 Facteurs génétiques :

Les connaissances actuelles sur le CNP ont révélé de nombreuses altérations génétiques (amplifications géniques, délétions, mutations) et épigénétiques (hyperméthylation) détectées essentiellement au niveau des gènes suppresseurs de tumeur. Ces altérations génétiques ont pour conséquence une instabilité génétique, une dérégulation de la prolifération et une augmentation de la survie cellulaire et elles ont essentiellement été mises en évidence au niveau des régions des chromosomes 3p, 9p, 11q, 13q, 14q et 16q [35].

L'altération génétique la plus fréquemment détectée dans les biopsies de NPC de patients asiatiques est une délétion au niveau de la région chromosomique 3p. Les études ont montré une fréquence importante de délétion dans la région 3p21.3, localisation où l'on a récemment identifié le gène *RASSF1A* qui intervient dans la réparation de l'ADN et dans le contrôle de la prolifération cellulaire dépendante de la voie Ras [36,37].

De plus, ce gène est inactivé par hyperméthylation de son promoteur dans 75 % des tumeurs primaires. Également, des délétions homozygotes du gène *FHIT*, localisé dans la région 3p14.2, ont été détectées dans les tumeurs primaires [2].

Le chromosome 9 a aussi été fortement impliqué dans le NPC. Des études ont montré que 61–85 % des NPC présentaient une perte d'hétérozygotie (LOH) au niveau de la région 9p [38].

Les explorations faites au niveau de la région 16q122 suggèrent que le gène Rb2/p130 serait impliqué exclusivement dans le NPC de l'Afrique du Nord. (Les études de liaisons génétiques réalisées sur deux séries de familles ont mis en évidence, dans l'étude chinoise de linkage de Feng et al ayant porté sur 20 familles, une liaison à un locus du chromosome 4 et un locus 3p21 [39, 40].

- **HLA**

Le but est de rechercher une association entre le NPC et certains allèles du système HLA, des études ont porté sur des populations appartenant aux trois régions à risques **(tableau 01).** Les spécificités antigéniques et alléliques de HLA classe I et II sont associées à un risque accru de NPC variable selon l'aire géographique [40,41], en Extrême-Orient (A2, B46, DRB1*03) et en Afrique du Nord (B13, A23, DRB1*05) ; cette variation témoigne de l'existence de gènes récessifs en liaison avec la région HLA ayant un rôle déterminant dans le risque de NPC.

Zones à risque	Pays	Allèles	Association
Zone 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
Zone à faible risque	USA	-B5 -A2.A4	Positive Négative

Tableau 01 : le système HLA et le carcinome du nasopharynx [42].

3.3 Les facteurs viraux= virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Le CNP est une affection maligne liée au virus EBV comme le lymphome de Burkitt [43].

L'EBV infecte plus de 95% des individus adultes et il persiste dans l'organisme pour toute la vie dans de petits foyers de réplication régulièrement localisés dans la muqueuse oropharyngée.

Il se transmet d'un individu à un autre par contact étroit, tel que la salive et les transfusions sanguines [44].

La relation EBV–NPC est prouvée par :

- les patients atteints de NPC ont un taux élevé d'anticorps anti-EBV de type IgA anti-EA (early antigen) et viral capsid antigen ou VCA [43].
- la présence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral et de l'antigène EBNA (Epstein-Barr virus Nuclear Antigen) dans les noyaux des cellules tumorales [45].

3.3.1 Le virus Epstein-Barr virus (EBV) :

Ce virus appartient à la famille des Herpesviridae. Il est constitué d'une capside, d'un tégument et d'une enveloppe phospholipidique. C'est l'une des étiologies principales des NPC [46].

C'est un virus à ADN linéaire double brin de 184 kPb comportant 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 [47].

Le cycle de l'EBV se représente sous deux aspects différents .le premier est l'infection latente, pendant laquelle le génome est maintenu constant avec seulement quelque régions du génome exprimées. A l'apoptose, lors de l'infection lytique, l'ADN viral est répliqué et de nombreux antigènes viraux précoces et tardifs sont produits (cycle productif) [48].

L'expression des gènes latentes comporte des nucléaires (EBNA) et membranaire (LMP) et seuls une dizaine de gènes de latence sont exprimés, en plus de la synthèse des 2 petits ARN (EBV encoded small ARN ; les EBER-1) [48].

- EBNA-1(Epstein –Barr nuclearantigen -1): exprimée dans 100 % des cellules tumorales sur des biopsies de NPC, joue un rôle important dans le développement de ce cancer en maintenant le génome viral à l'état épisomal en plusieurs copies [49].
- EBNA-2(Epstein –Barr nuclear antigen-2) : protéine essentiel pour l'immortalisation des cellules B [50].
- EBNA-Leader (Epstein-Barr nuclearantigen Leader) : Rôle clé dans la régulation à la hausse de l'expression des gènes cellulaires, essentiel à la croissance des lymphoblastoïdes B et augmente la capacité d'EBNA2 à transactiver la LMP1 [50].

- EBER-1et 2 (Les Epstein Barr encoded RNA), petits acides ribonucléiques (ARN) non messagers abondamment transcrits inclus dans des particules ribonucléiques, sont localisés au niveau des noyaux des cellules épithéliales infectées, et pourraient être impliqués dans la régulation de la translation et d'épissage [51].
- Le transcrit BARF-1 est fréquemment détecté dans les cellules de NPC avec une expression spécifique des cellules tumorales [52].

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 [9].

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 [53]. 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 [9,54].

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 Receptor Associated Factor) et TRADD (TNF Receptor Associated Death Domain), ayant pour rôle d'activer des protéines cellulaires spécifiques [54,51].

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 [47,55].

4. Réponse immunitaire contre L'EBV :

4.1. L'immunité innée :

Avant la mise en place de l'immunité spécifique et durant la primo-infection, les cellules NK participent à l'élimination des cellules infectées sans reconnaissance spécifique des antigènes. Les NK sont activées par l'IL-12 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 lymphocytes CD3+. L'immunité innée ralentit alors l'infection par l'EBV jusqu'à l'installation d'une réponse immunitaire spécifique adéquate [56,57].

4.2 L'immunité spécifique :

4.2.1 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. 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 [56,57].

4.2.2 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 [56,57].

5. l'implication de LMP1 dans le processus de tumorogenése du NPC :

Notre travail avait comme objectifs d'étudier le rôle d'un marquage du l'oncogène majeur LMP1 (latent membrane protein-1) dans le développement de cette pathologie (carcinome du nasopharynx).

LMP1 modifie des propriétés fonctionnelles qui sont impliquées dans la progression de tumeur et l'invasion. Nous avons souhaité définir les voies de signalisation mis en jeu dans le développement de cancer du nasopharynx et divers effets pathologiques, y compris la prolifération cellulaire, l'anti-apoptose et les métastases.

Pour cela, LMP1 joue un rôle crucial dans l'activation de différentes voies de signalisation:

La signalisation de NF-κB (nuclear factor-kappa B) est l'une de ces signalisations les plus importantes impliquées dans développement de NPC et la première voie identifiée comme une cible de LMP1.

NF-κB fonctionne comme un facteur de transcription formant plusieurs combinaisons dimères, y compris NF-kB1 (p50 / p105), NF-kB2 (p52 / p100), c-Rel, RelA (p65) et RelB. Le NF-kB est régulé par les IkB, qui sont phosphorylés par les IkB kinases (IKK) [58].

LMP1 est un puissant activateur de la signalisation NF-kB dans NPC, fonctionne pour activer de manière constitutive la signalisation NF-kB [96], Les domaines transmembranaires LMP1 médient l'agrégation homotypique, l'association radeau lipidique et la signalisation indépendante du ligand à partir de deux domaines de queue cytoplasmique connus sous le nom de site d'effet de transformation 1 (TES1) et TES2, ou région d'activation C-terminale 1 (CTAR1) et CTAR2 [59].

Grâce à CTAR1/TES1, LMP1 induit la voie non-canonique de NF-kB, TES1 contient un motif PXQXT qui engage les TRAF 1, 2, 3 et 5 pour stabiliser la kinase NIK. La NIK activée phosphoryle la kinase IKKa, provoquant le traitement protéasomal de la sous-unité

p100 sous la forme p52. Les homodimères p52, ou hétérodimères avec RelA, RelB, c-Rel, se transloquent vers le noyau pour réguler la transcription [60] (Figure 07).

TES2 stimule TRAF6 pour polymériser les chaînes d'ubiquitine liées à K63 qui activent la kinase TAK1. TAK1 active à son tour la kinase IKKβ, en complexe avec IKKα et l'échafaudage IKKγ [61]. Le complexe IKKα / β / γ activé phosphoryle IκBα au niveau des sérines, qui recrute la SCF β-TRCP. SCF β-TRCP ubiquitine IκBa avec des chaînes d'ubiquitine liées à K48. L'IκBα polyubiquitiné est dégradé par les protéasomes, permettant aux complexes NF-κB canoniques de franchir la membrane nucleaire. [62] (Figure 07).

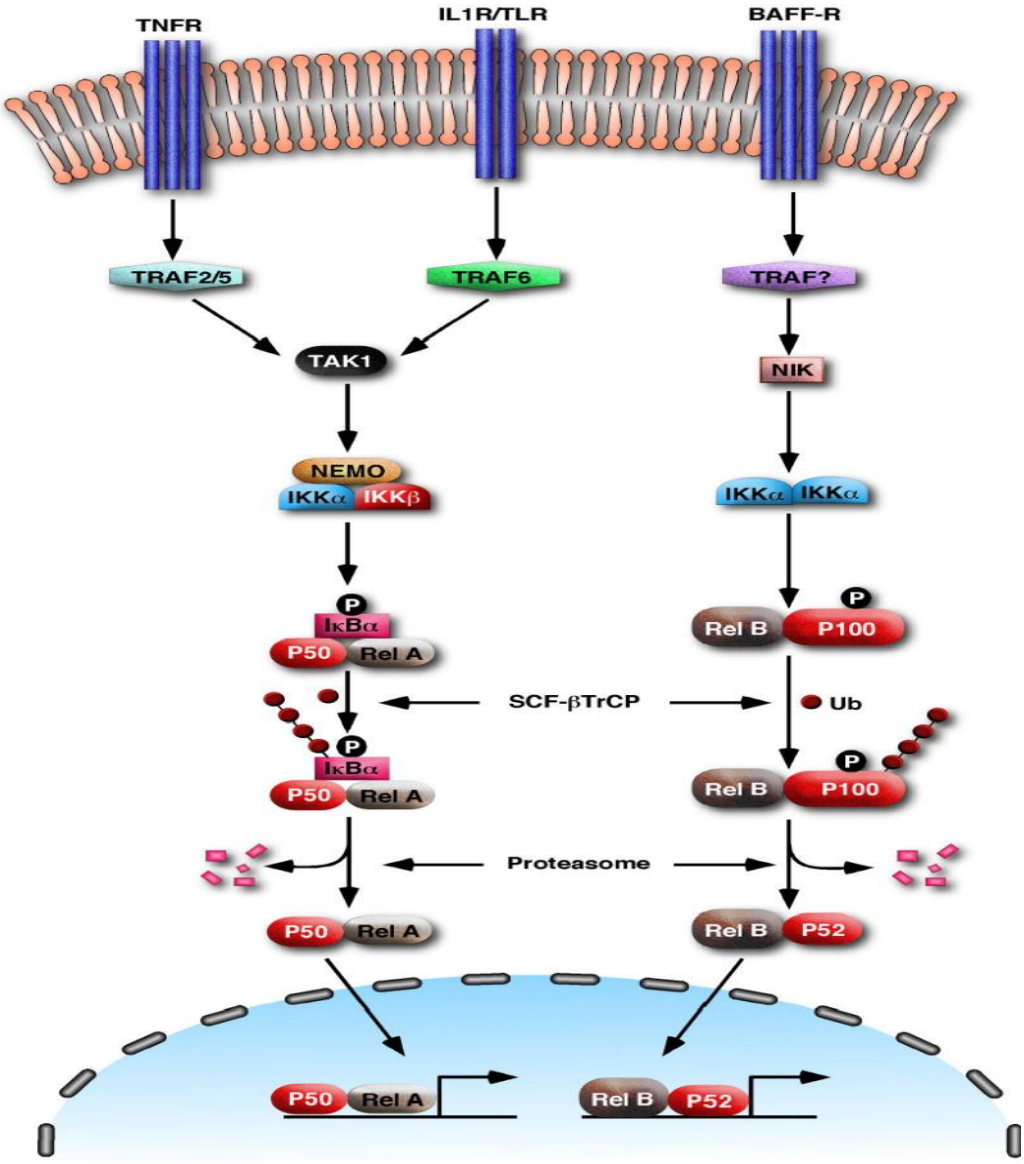


Figure 07 : Activation de la voie NF-κ B. Les 2 voies d'activation de la voie NF-_B : la voie canonique (à gauche) et non canonique (à droite). NEMO (NF-_B Essential Modulator) est l'autre nom d'IKKγ [63].

De nombreux gènes sont régulés par NF-κB, parmi ces gènes nous avons le Ligand de la mort programmé 1(PD-L1), un facteur immunosuppresseur important [64], son induction est dépend de l'activation de NF-κB [65].

Pour la régulation à la hausse de PD-L1 dans NPC, LMP1 est coopère avec l'IFN-γ (Figure 08). L'IFN-γ peut réguler PD-L1 au niveau de la transcription en initiant la synthèse du facteur régulateur de l'interféron-1 (IRF-1), un facteur transcriptionnel qui a deux sites de liaison sur le promoteur PD-L1, par la voie JAK / STAT [64].

L'axe de signalisation immunitaire PD-L1 supprime l'immunité anti-tumorale des lymphocytes T et est également impliqué dans la fuite immunitaire. L'augmentation adaptative de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales empêche les cellules T de tuer les cellules tumorales [65].

Aussi la régulation à la hausse de PD-L1 médiée par LMP1 a été associée à l'activation de STAT3, AP-1. En inhibant la JAK3 phosphorylé [64].

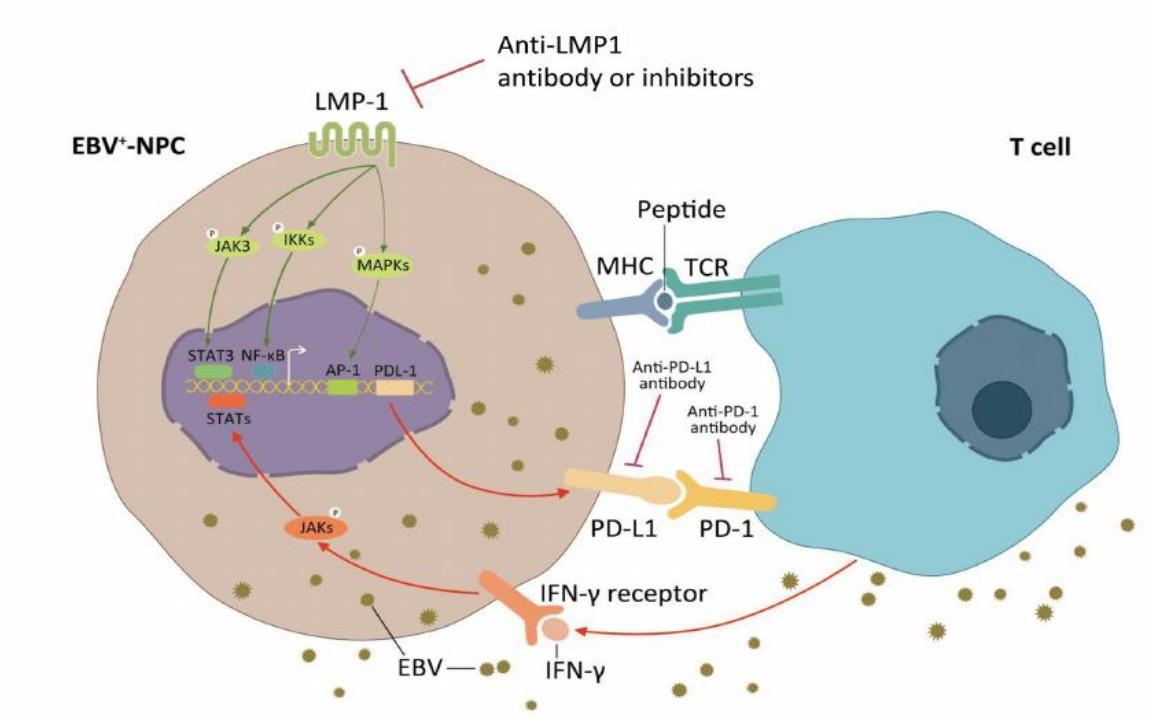


Figure 08: Deux mécanismes d'expression de PD-L1 régulée à la hausse sur des cellules de carcinome de nasopharynx [64].

La régulation positive de l'expression du poste de contrôle de PD-L1 a récemment été associée au NPC la résistance à la thérapie. Le mécanisme d'induction de PDL1 a aussi été relié à l'amélioration de la glycolyse aérobie promu par la dérégulation de facteurs induits par l'hypoxie1-α(HIF1-α) et l'activité de lactate déshydrogénase A (LDH-A) dans le cancer.

Dans le NPC induit par le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'oncoprotéine virale LMP-1 est exprimée de manière constitutive sur la surface de la cellule tumorale et est impliquée dans la médiation d'un signal oncogène qui peut réguler à la hausse l'expression de PD-L1 soit via des signaux inflammatoires impliquant l'IFN-γ ou via stimulation mitogène. Dans des conditions normoxiques, la signalisation LMP-1 régule directement à la hausse la transcription de HIF-1α et favorise l'expression de plusieurs gènes glycolytiques, y compris LDH-A [66].

Les signaux NF-kB distincts, y compris p50 / p50 / BCL3 et p50 / RelB, aussi induit plusieurs gènes de survie (A20, survivine) et des cytokines inflammatoires (IL6) [67].

EBNA1 induit l'expression ubiquitaire de l'IL6R dans les cellules NPC. La liaison de l'IL6 hautement exprimée avec l'IL6R résulte en une signalisation STAT3 activée constitutivement. La voie STAT3 activée pourrait interagir avec la signalisation NF-kB modifiée par la régulation positive de BCL3 dans les cellules NPC. Les mutations somatiques courantes dans NPC ciblant les voies NF-kB sont également présentées [67] (Figure 09).

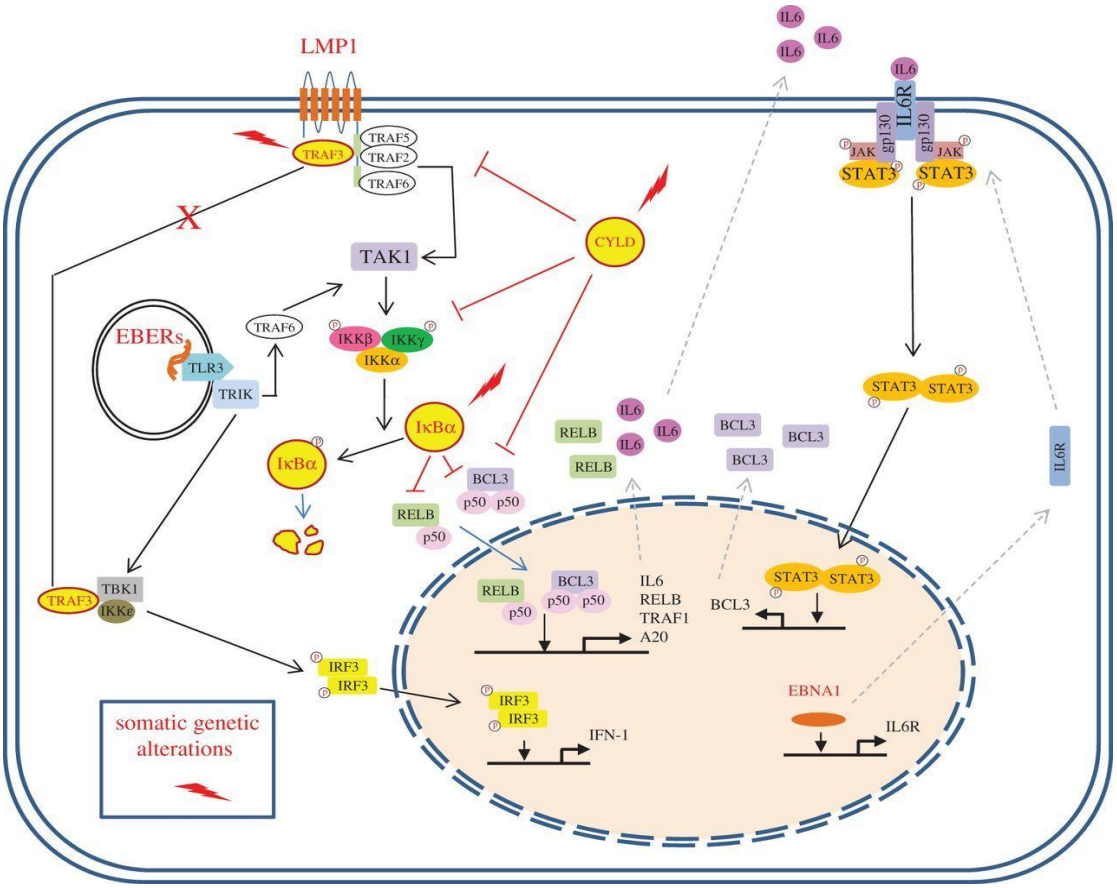


Figure 09: Activation des voies de signalisation NF-kB et IL6 / STAT3 dans les cellules NPC par de multiples produits de gènes latents codés par EBV [67].

La signalisation NF-kB par LMP1 régule à la hausse l'expression d'A20, CIAP, Bcl-2, survivine et autres pour améliorer la survie cellulaire [67,68].

A20 a été identifié comme un gène inductible du TNF-α qui confère une résistance aux effets cytotoxiques de cette cytokine [68].

L'expression de la survivine est régulée à la hausse par la LMP-1 dans une voie dépendante de p53 [69], un facteur de transcription aux propriétés pro-apoptotiques [70].

Bien que de nombreuses études aient identifié l'expression de Bcl-2 dans plus de 80% des cas de NPC, son expression peut ne pas être attribuée à l'expression de LMP1. La coloration immuno-histochimique des tumeurs NPC n'a pas permis de révéler une corrélation étroite entre l'expression de LMP1 et Bcl-2 [68].

Grâce à la liaison avec TLR3, EBERs abondants pourraient fortement activer les voies de signalisation NF-kB et IFN3 (interférons 3). L'inactivation de facteur associé au récepteur TNF (TRAF3) par l'expression de LMP1 ou par mutation somatique inhibera la signalisation

IFN3, protégeant ainsi les cellules de la réponse immunitaire innée induite par EBER [67] (Figure 09).

En plus du ces rôles de NF-kB, il est aussi joue un rôle important dans le recrutement de cellules T régulatrice (Treg).

Les peptides LMP1 peuvent stimuler les réponses Treg, d'une part, LMP1 est reconnue par le système immunitaire, mais que cette réponse est dominée par l'induction de niveaux élevés de sécrétion d'IL-10 par des cellules de phénotype Treg. De plus, cette réponse IL-10 était capable de supprimer les réponses prolifératives et IFN- contre d'autres Ag et stimuli polyclonaux, et on s'attend donc à ce qu'elle inhibe le développement d'une immunité protectrice Th1 et cytotoxique contre l'EBV [71].

EBV est l'un des virus qui code un homologue de cette cytokine, l'IL-10 virale (vIL-10), qui est exprimée lors d'une infection du cycle lytique. Ainsi, lors du développement de la réponse immunitaire à l'EBV, la présence de vIL-10 peut dévier la différenciation des cellules Th spécifiques de LMP1 pour favoriser les cellules Treg sécrétant l'IL-10 [71].

Les réponses Th1 font partie d'un équilibre de la latence EBV, dans lequel l'hôte est incapable d'éliminer l'infection tout en résistant à la lympho-prolifération incontrôlée induite par l'EBV [71].

D'autre part, Il a déjà été démontré que la LMP1 régulait à la hausse la chimiokine CCL20 dans les cellules B [72] (CCL20 sont régulés par des signaux NF-κB) [73], toutefois EBNA1 seul est suffisant pour induire une régulation positive de CCL20 dans les cellules NPC [72].

EBNA1 peut stimuler la chimiotaxie de Treg en induisant l'expression de CCL20, qui peut tournez expliquer comment l'EBV inhibe les réponses cellules T cytotoxiques (CTL) spécifiques au virus [72].

Les niveaux plus élevés de CCL20 ont augmenté la migration des lymphocytes CD4 + exprimant FOXP3, un marqueur des lymphocytes T régulateurs (Treg), qui sont des lymphocytes T CD4 + spécialisés qui inhibent les cellules effectrices T CD4 + et CD8 + [69].

Le CCL20 abondamment exprimé peut influencer le développement de l'infiltrat leucocytaire et contribuer à l'échappement des cellules NPC infectées par l'EBV à la réponse immunitaire antivirale en recrutant des cellules Treg mémoire [73].

Une autre voie de signalisation induite par la LMP1 et impliquée dans de nombreuses réponses cellulaires telles que la croissance cellulaire, la différenciation et l'apoptose. C'est La voie de signalisation PI3K (Phosphatidyl-Inositide 3 Kinase).

Les PI3K sont des lipides kinases ayant la capacité de phosphoryler les phosphoinositides. Elles se présentent généralement sous forme d'hétérodimères constitués d'une sous-unité régulatrice p85 et d'une sous-unité catalytique p110. Après activation, les PI3K génèrent un second messager qui induit, en aval, l'activation de protéines kinases comme AKT [74].

La voie PI3K / Akt médiée par LMP1est nécessaire pour la répression de la réparation de l'ADN. Par la voie LMP1 / PI3K / Akt, FOXO3a (The Forkhead box class O), qui peut induire la réparation de l'ADN, est inactivée en raison de la phosphorylation et de la relocalisation [74].Aussi inactive la protéine pro-apoptotique Bad [75]. L'expression d'un mutant FOXO3a constitutivement actif peut sauver la répression médiée par LMP1 de la réparation de l'ADN [74] (Figure 10).

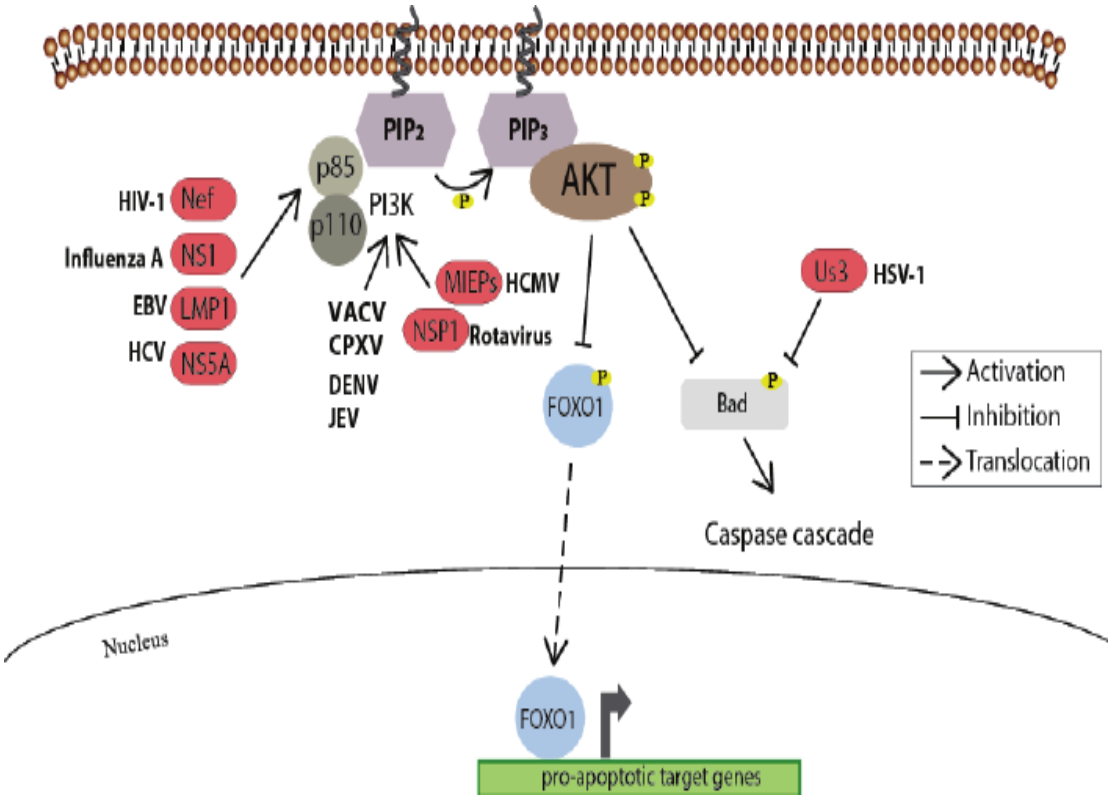


Figure 10: la voie de signalisation PI3K / Akt déclenchée par EBV [76].

De même, LMP1 induit aussi l'expression du miR-21 humain dans les lignées cellulaires NPC principalement par la régulation de la voie PI3K / Akt / FOXO3a, ce qui entraîne alors une chimiorésistance de NPC [77].

En outre, la LMP1 peut diminuer l'expression de la protéine 1 de liaison aux dommages à l'ADN (DDB1), qui fonctionne dans la réparation par excision des nucléotides, via la voie PI3K / Akt / FOXO3a. La répression médiée par LMP1 de la réparation de l'ADN est restaurée par DDB1, bien que partiellement. Ainsi, ce peut conduire à la répression de la réparation de l'ADN et contribuer à l'instabilité génomique dans les cellules épithéliales humaines [74].

Encore, LMP1 a inhibé la transactivation de p53 en influençant le domaine de transactivation N-terminal de p53. La région d'activation C-terminale de LMP1, CTAR1 est responsable de la répression de la réparation de l'ADN médiée par p53 et de la transcription dépendante de p53, qui est corrélée avec la région responsable de l'activation de NF-κB. Il en résulte donc une instabilité génomique [78].

En plus de la contribuer à l'instabilité génomique, La voie PI3K / Akt joue aussi un rôle clé dans la chimiorésistance dans la NPC et Ceci par l'induction et le maintien les propriétés des CSC (cellule souche cancéreuse) dans le NPC.

LMP1 stimule la voie PI3K / Akt, qui contribue à l'induction et au maintien des propriétés CD44 positives du CSC. PI3K / Akt et LMP1 créent une boucle de rétroaction positive pour réguler la CSC induite par LMP1 dans la population de cellules NPC [79,80].

Le CD44 est un antigène proéminent trouvé dans les CSC des NPC positifs à l'EBV [81], il possède le rôle de marqueur dans le diagnostic précoce du cancer épidermoïde de la tête et du cou et est considéré comme facteur pronostique de rechute, de récidive de la maladie et de chimio / radiorésistance [82-83]. EMT semble faciliter la plupart des étapes de la cascade invasion-métastase, qui est considérée comme une caractéristique du CSC [79].

Aussi, La LMP1 induit des facteurs angiogéniques, tels que le Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par induction de la cyclooxygénase 2 (COX-2) et du facteur 1 inductible par l'hypoxie (HIF-1α) [84], augmente l'expression des métalloprotéinases matricielles MMP-3 et MMP-9 [78] Et induit aussi Mucin 1 (MUC1), un facteur important dans une étape précoce de détachement et de libération des cellules tumorales, se combiner avec l'induction d'autres facteurs invasifs et angiogéniques pour agir dans un processus

séquentiel complexe qui aboutit à des métastases de cellules tumorales infectées par EBV [84]. Il provoque la dégradation de la matrice extracellulaire (ECM) lors du remodelage physiologique des tissus [85].

En somme, L'augmentation de l'expression des gènes liés à l'angiogenèse HIF-1α, VEGF et les métalloprotéinases matricielles MMP-3 et MMP-9 peut également expliquer la nature hautement métastatique de NPC [86,87].

En plus de ces expressions, Nous avons également étudié la méthylation de l'ADN des gènes critiques car il joue un rôle important dans la tumorigenèse du NPC.

LMP1 induit l'expression et l'activité des ADN méthyltransférases (DNMT) 1, 3a et 3b, Il en résulte alors une hyperméthylation du promoteur de l'E-cadhérine et une régulation à la baisse de l'expression du gène de l'E-cadhérine [88].

L'hyperméthylation du promoteur est essentielle pour réduire l'expression de l'E-cadhérine pendant les métastases cancéreuses aussi, pour améliorer la capacité de migration cellulaire pour les lignées cellulaires tumorales épithéliales [88].

Ou bien le DNMT1 activé hyperméthylate le promoteur de la E-cadhérine et recrute un complexe de répression transcriptionnel conduisant à un silençage génique. Le domaine YYD de LMP1 active la voie de signalisation JNK et active JNK, à son tour, le facteur de transcription phosphorylates c-Jun. Le complexe c-Jun phosphorylé du complexe AP-1 se lie et transactive le promoteur DNMT1 [89].

La perte d'expression membranaire de l'E-cadhérine entraîne une augmentation de l'activité de migration cellulaire, ce qui est en corrélation significative avec l'invasion tumorale, le stade avancé de la maladie et les métastases tumorales [89] (Figure 11).

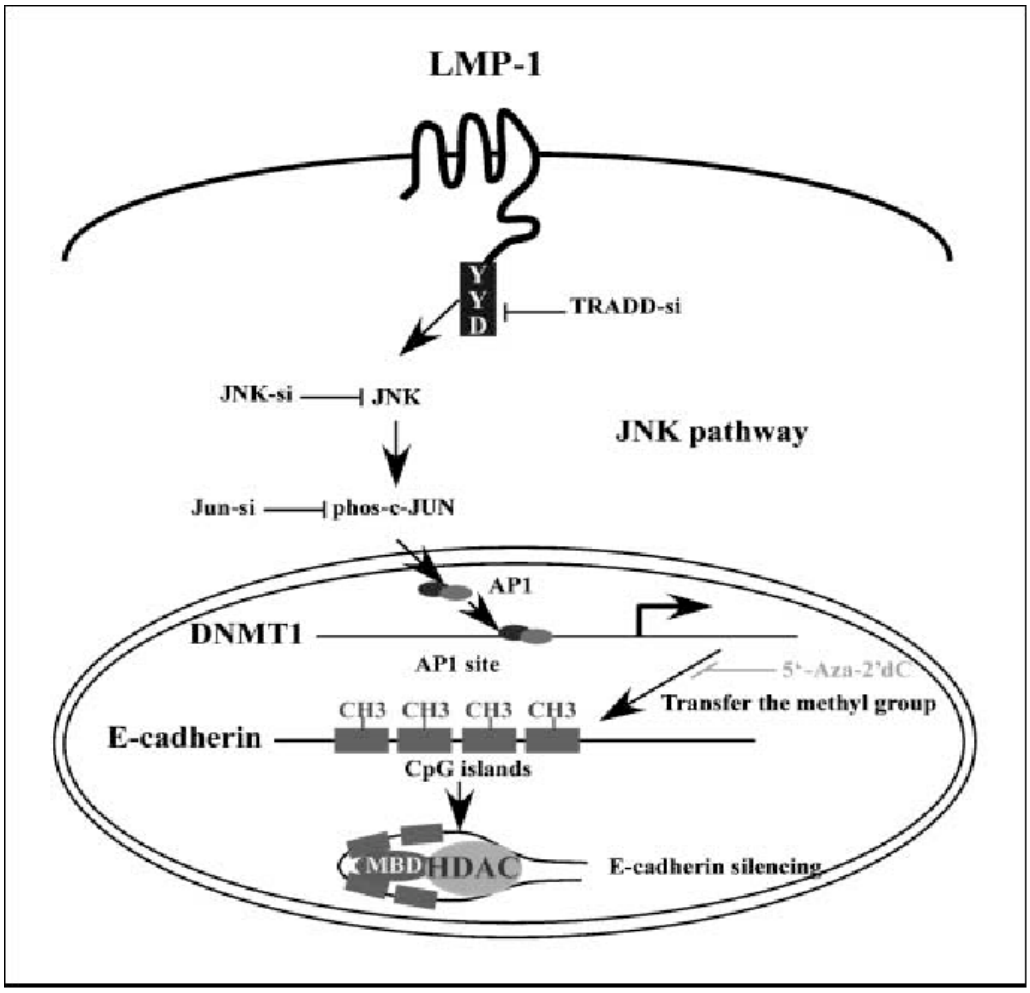


Figure 11: Un modèle pour l'activation de DNMT1 médiée par LMP1 via JNK / AP-1signalisation [89].

LMP1 qui stimule l'EMT (La transition épithéliale-mésenchymateuse) est un processus par lequel les cellules épithéliales perdent leur adhérence et leurs composants cytosquelettiques, en concomitance avec un gain de composants mésenchymateux et l'initiation d'un phénotype migratoire [90] et les métastases de NPC en réactivant la molécule d'adhésion cadhérine 6 (CDH6), L'expression du marqueur épithélial l'E-cadhérine, était également réduite lorsque CDH6 se trouvait à un niveau d'expression élevé en augmentant l'expression des marqueurs mésenchymateux (N-cadhérine).

CDH6 a favorisé de manière significative les activités d'invasion et de migration des cellules NPC respectivement [128].

La LMP1 partage des propriétés de signalisation avec les membres de la superfamille des récepteurs du TNF. Ce dernier a engagé les trois protéines kinases classiques activées par des mitogènes (MAPK): ERK-MAPK, p38 MAPK et JNK / SAPK [92].

La superfamille TGFβ comprend une gamme de facteurs de croissance pléiotropiques produits par une gamme diversifiée de types cellulaires qui modulent la migration cellulaire, l'adhésion cellulaire, la prolifération, la différenciation et la survie [93]. L'Intégrale via l'induction et la sécrétion d'activine A et de TGFβ1 est nécessaires à la capacité de LMP1 à induire l'expression de la protéine de la matrice extracellulaire et la fibronectine, activine A et le TGFβ signalent principalement par des voies très similaires impliquant les molécules de signalisation régulatrices appelées Smads. En fonction des différents facteurs de transcription avec lesquels ils interagissent, les Smads peuvent soit stimuler, soit réprimer la transcription de leurs gènes cibles [94].

Des voies de signalisation alternatives indépendantes de Smad existent également pour l'activine A et le TGFβ [95]. L'activine A et le TGFβ stimulent l'expression et la sécrétion de protéines ECM telles que la fibronectine et le collagène de type I [94], Les intégrines sont une famille de récepteurs de surface cellulaire qui se lient à diverses protéines ECM: en culture cellulaire, ou en réponse à une blessure, la fibronectine se lie spécifiquement à l'intégrine α5/β1 [96] (Figure 12).

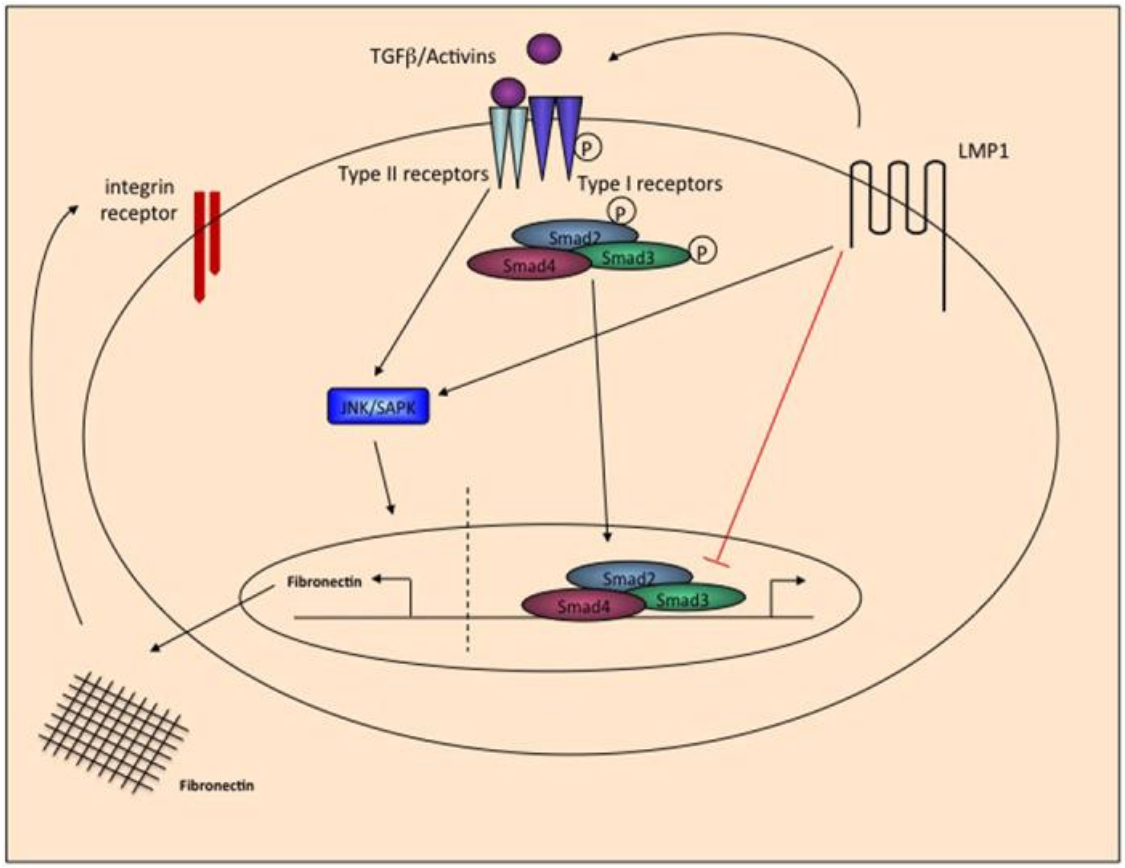


Figure 12 : Diagramme schématique résumant les mécanismes par lesquels la LMP1 induit l'expression et le dépôt de la fibronectine [94].

Puis transmettent la signalisation intracellulaire via des médiateurs tels que la kinase liés à l'intégrant (ILK) [97,98], et la kinase d'adhésion focale (FAK) [99,100], en plus de l'activation médié par TGFβ de la signalisation P13K/Akt, Akt peut également être phosphorylé par l'activation ILK médiée par l'intégrine [101].

La LMP favoriser l'assemblage spontané des FAs (adhérences focales), grâce à une production accrue de protéines ECM, et augmente l'adhésion et la motilité transe bien à la fibronectine en favorisant les FAs médiées par l'ntégrine α5 [102].

FAK et Src sont recrutés dans des complexes de signalisation FA pour médier la signalisation intracellulaire en aval. L'inhibition de la Src empêche l'activation de Rac, Rho et Cdc42, empêchant la polymérisation et la migration de l'actine [103].

Donc la dérégulation épithéliale par LMP1 qui aboutit à l'EMT converge à la surface cellulaire avec l'activation coordonnée induit par le ligand des intégrines β1, le recrutement concomitant d'uPAR, entraînant la phosphorylation et l'activation de complexe Src-FAK, ensuite l'activation ultérieur en aval de Ras-Module de protéine kinase ERK-MAPK pour

induit une EMT, propagent un signal pro-survie, pro-métastatique pour la survie à long terme et la propagation de la tumeur [104] (figure 13).

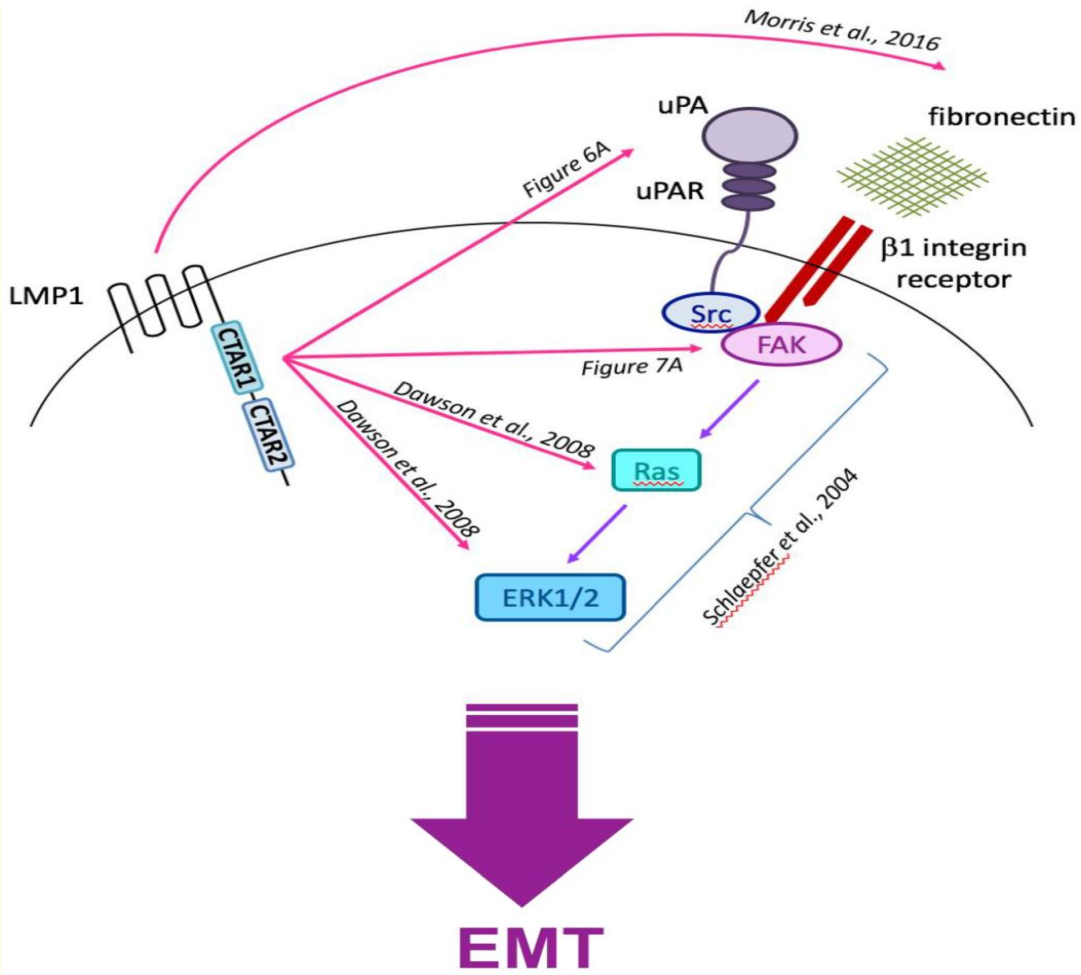


Figure 13 : diagramme schématique résumant les mécanismes par lesquels la LMP1induit l'expression d'EMT [104].

Comme mentionné précédemment, pour la voie PI3K / Akt, qui induit des propriétés CSC, NPC affiche une dérégulation fréquente de la voie Hedgehog (HH) où ladysrégulation de la voie HH dans de nombreux cas, est liée au maintien des populations du SCC [105].

Il existe de cellules souches cancéreuses (CSC) et de cellule progénitrice du cancer (CPC). La LMP1 induit le CD44 ^{élevé} CD24 ^{faible} Phénotype de type CSC / CPC ainsi que des capacités d'auto-renouvellement dans les lignées de cellules épithéliales exprimant LMP1 [106]. Il est bien connu que la LMP1 induit l'EMT via le facteur de transcription 1 de la famille des torsions bHLH (TWIST) ou le doigt de zinc de la famille des escargots 1 (SNAIL) dans les cellules NPC [107], l'EMT médiée par LMP1 induisait le phénotype

CD44 ^{élevé} CD24 ^{faible} ainsi que les propriétés d'auto-renouvellement des cellules épithéliales nasopharyngées [108].

La LMP1 induit un phénotype de type cellule progénitrice du cancer (CPC) plutôt qu'un phénotype de type CSC en raison du manque d'induction de gènes de type cellule souche pluripotente (par exemple, OCT4 et NANOG) dans l'expression de LMP1 cellules épithéliales nasopharyngées [107].

En plus de LMP1, LMP2A est soupçonnée d'induire des CSC dans les NPC EBV-positifs en raison de sa fonction de modification des voies de signalisation NOTCH et Hedgehog (HH) [107]. L'expression de LMP2A est régulée à la hausse les marqueurs de cellules souches ABCG2, NANOG, BMI-1, SOX2 et augmenterait la taille du SP (side population) dans les lignées de cellules NPC négatives à l'EBV. Aussi la surexpression de la LMP2A induit des caractéristiques EMT et de type tige dans ces cellules. En outre, l'expression prédominante de LMP2A au niveau du front tumoral invasif a également prouvé son rôle en tant que marqueur de la CSC et pour prédire la progression du NPC [90].

La voie de signalisation HH est impliquée dans le maintien des cellules souches et est généralement dérégulée dans les NPC associés à l'EBV [105], Contrairement à la signalisation NOTCH3, la voie de signalisation HH est activée par EBV par induction autocrine du ligand Sonic Hedgehog (SHH) [107].

LMP1 et LMP2A codées par EBV induisaient l'expression de divers produits géniques liés à la souche (BMI1 et SOX2) et des marqueurs de surface des cellules souches (CD44v6 et CD133) via l'activation de la voie de signalisation HH. L'expression du doigt de zinc 1 de la famille GLI (GLI1) est aussi un effecteur de la voie de signalisation HH, et les gènes latents EBV étaient enrichis en CSC de NPC [109].

LMP1 est sécrétée par des cellules tumorales EBV-positives via des exosomes [65], émergent comme un acteur essentiel dans le développement et la progression des NPC [110].

Différents types d'exosomes ont été isolés du sérum de patients atteints de NPC [111], Ces exosomes contiennent différents contenus et jouent ainsi des rôles différentiels dans la diaphonie tumeur-hôte et modulent la réponse immunitaire, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, la communication de cellule à cellule et l'invasion tumorale [112,113] (figure 14).

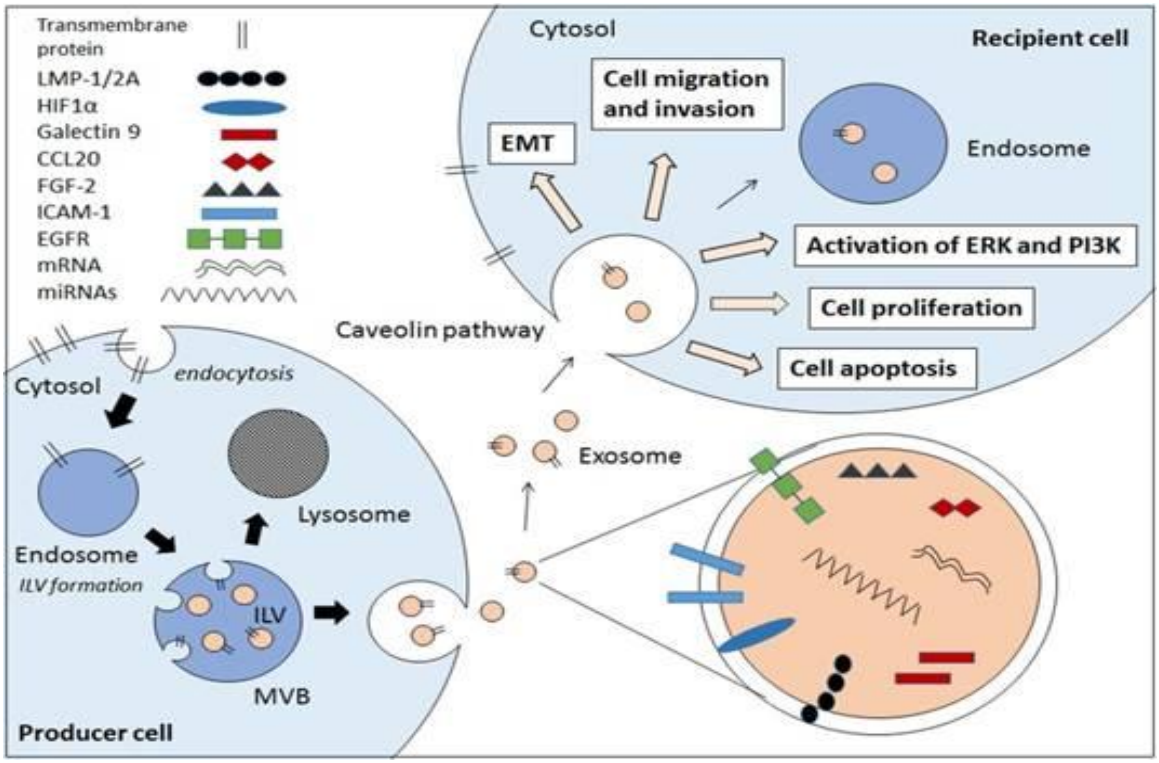


Figure 14 : Diagramme schématique montrant les facteurs pathogènes liés à l'EBV qui contribuent à la pathogenèse du cancer par voie exosomale [114].

Les exosomes sont des microvésicules à double membrane de 30 à 100 nm provenant de la membrane cellulaire, et par le bourgeonnement de la membrane endosomale, des endosomes chargés de vésicules sont produits, appelés endosomes multivésiculaires (MVE) ou corps multivesiculaires (MVB) [115,116], Les MVE fusionnent avec les charges utiles du réticulum endoplasmique, formant des exosomes [115] (figure 15).

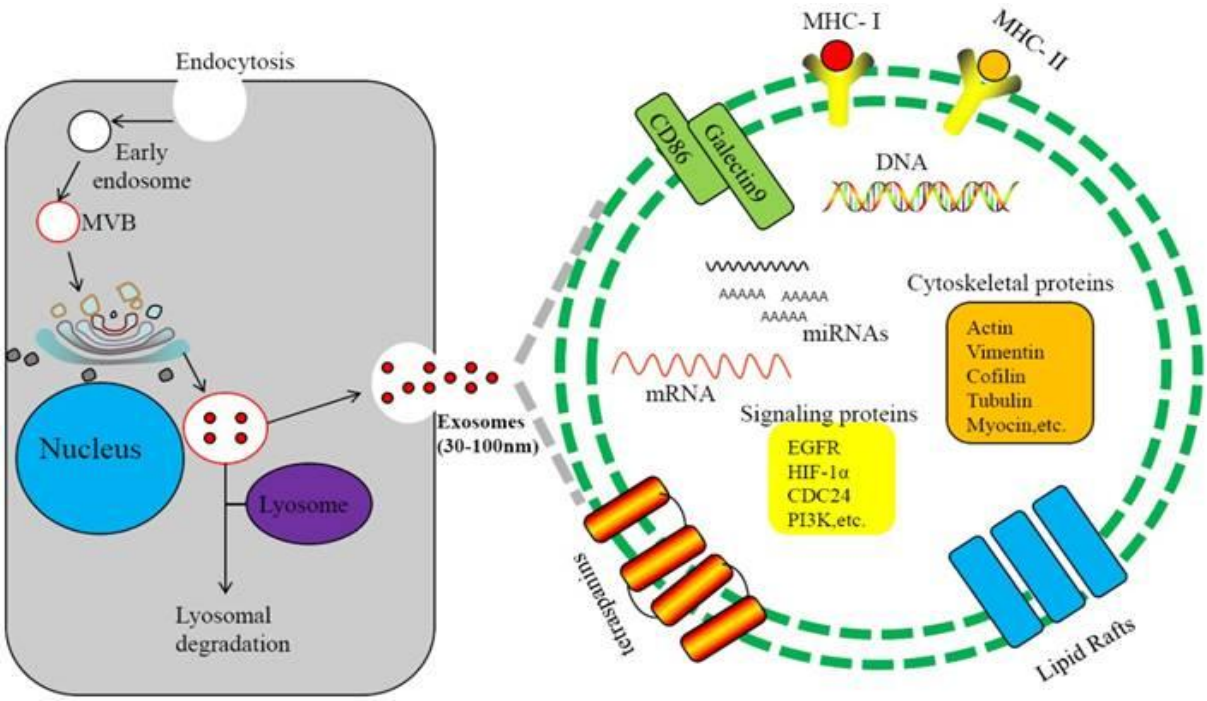


Figure 15 : Biogenèse et composants des exosomes [110].

La LMP1 peut être localisée dans les compartiments internes de Golgi et du corps multivesiculaire (MVB) et emballée dans des exosomes pour la libération de la cellule [117], LMP1 exosomale est le produit viral le plus important et le composant des exosomes liés à l'EBV. Dans le carcinome du nasopharynx, le blocage de la LMP1 exosomale peut inactiver l'expression du proto-oncogène Bcl-2 et de la survivine par les voies de signalisation NF-κB et AP-1, conduisant dès lors, à une résistance apoptotique des cellules tumorales [118] en activant la cascade de signalisation HIF-1α et ainsi améliorer l'invasion des cellules de carcinome du nasopharynx [119]. À l'opposé, la LMP1 exosomale peut induire l'apoptose en modulant la phosphorylation de p53 [120].

NPC-Exomale contient des antigènes tumoraux qui pourraient être présentés au lymphocyte T cytotoxique (CTL) par des cellules présentatrices d'antigène (APC) pour produire des effets de destruction de tumeur; NPC-Exo favorise également la conversion des cellules $CD4^{+}$ / $CD25^{-}$ T conventionnelles (Tconv) en Treg et améliore la chimio-attraction de Treg via CCL20. De ce fait, NPC-Exo induit une surexpression des marqueurs cellulaires associés au phénotype Treg, aux propriétés et à la capacité de recrutement [121].

Par ailleurs, NPC-Exosomale peut également favoriser l'angiogenèse tumorale et l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses en modulant le microenvironnement tumoral [110]. Ces exosomes contiennent aussi des protéines, des lipides, de l'ADN et des

ARN. Ces molécules peuvent fonctionner dans la signalisation de la transduction ou contenir des informations génétiques pour médier les interactions fonctionnelles entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement [122].

La LMP1 exosomale peut médier à la réplication virale et l'immunosuppression, établir la latence et favoriser la croissance cellulaire [119], sont libérés à partir de cellules infectées par EBV de latence de type II et III. Une hypothèse pour expliquer ces découvertes implique le transfert médié par l'exosome (III) de LMP1, qui régule à la hausse la croissance cellulaire par l'activation des voies de signalisation cellulaire et induit également l'expression de novo de Molécule d'adhésion intercellulaire I (CAM-1) dans les cellules receveuses. En d'autres termes, la LMP1 pourrait réguler à la hausse l'expression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et du facteur de croissance des fibroblastes (FGF-2) pour les concentrer dans les exosomes sécrétés [123].

Le FGF-2, un puissant facteur angiogénique impliqué dans l'invasion tumorale, est connu pour être libéré de manière extracellulaire par une voie de sécrétion non classique [124].

La LMP-1 induit l'expression du facteur angiogénique FGF-2 et la sécrétion exosomale [114].cette sécrétion de FGF-2 par les exosomes est contrôlée par l'activité Na1 / K1- ATPase [124]. Il s'agit de l'augmentation de la prolifération cellulaire dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) [114].

Un autre rapport indique que les lignées cellulaires NPC EBV-négatives et cancéreuses du col de l'utérus qui expriment de manière stable LMP1 sécrètent des exosomes portant LMP1, qui activent des voies de signalisation de croissance telles que celle de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) et Akt dans HUVEC.

Les exosomes contenant du LMP-1 est capables de transférer la LMP-1 et d'activer les voies de signalisation ERK et AKT dans plusieurs types de cellules, y compris les fibroblastes, les cellules épithéliales non infectées et HUVEC [118].

Cette découverte suggère que le transfert de LMP-1 oncogène peut moduler le comportement des cellules stromales environnantes, provoquant leur activation aberrante qui favorise la croissance de la tumeur primaire via une vascularisation améliorée comme dans l'exemple de cas des cellules HUVEC. Il peut être envisagé que des cellules épithéliales

voisines puissent être éventuellement transformées en cellules cancéreuses en conséquence du transfert oncogénique de LMP-1 via la voie exosomale [114].

Il a également été démontré que les exosomes contenant LMP1 et HIFα induisent une invasion tumorale chez les NPC.

Le facteur 1α inductible par l'hypoxie (HIF1α) régule la transcription de nombreux aspects clés du développement et de la progression de la tumeur en favorisant un phénotype tumoral plus agressif, caractérisé par une prolifération accrue et un caractère invasif couplé à une néoangiogenèse. HIF1α endogène est détectable dans les exosomes, bien que laLMP1 augmente significativement les niveaux de HIF1α dans ces exosomes tout en préservant son capacité de lier à l'ADN et est transcriptionnellement actif dans les cellules receveuses [119].

Encore plus, la LMP1 augmente les niveaux endogènes du facteur de transcription HIF1α dans les exosomeslibérés par les cellules nasopharyngée. Il devient alors de plus en plus clair que les exosomes participent à des processus biologiques distincts, y compris l'invasion et les métastases [125].

En outre, HIF1α lui-même participe aux effets pro-métastatiques médiés par les exosomes dans les cellules receveuses, car la délivrance médiée par ces derniers de formes actives et inactives de HIF1α entraîne des changements réciproques dans l'expression des E- et N-cadhérines associées à l'EMT [119].

Alors les exosomes LMP1-positifs favorisent la progression du NPC en augmentant son potentiel invasif et le facteur de transcription HIF1 participe à ce processus [119].

Aussi, LMP1 peut être activement sécrétée à partir de cellules tumorales EBV-positives pour médier des effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes infiltrant les tumeurs [126]. Il a été rapporté que les exosomes contenant d'autres protéines pathogènes favorisaient les cancers liés à l'EBV tels que le facteur de transcription Galectin-9 [114], La figure 16 illustre l'implication potentielle des exosomes libérés par NPC dans la tumorigenèse de cette maladie.

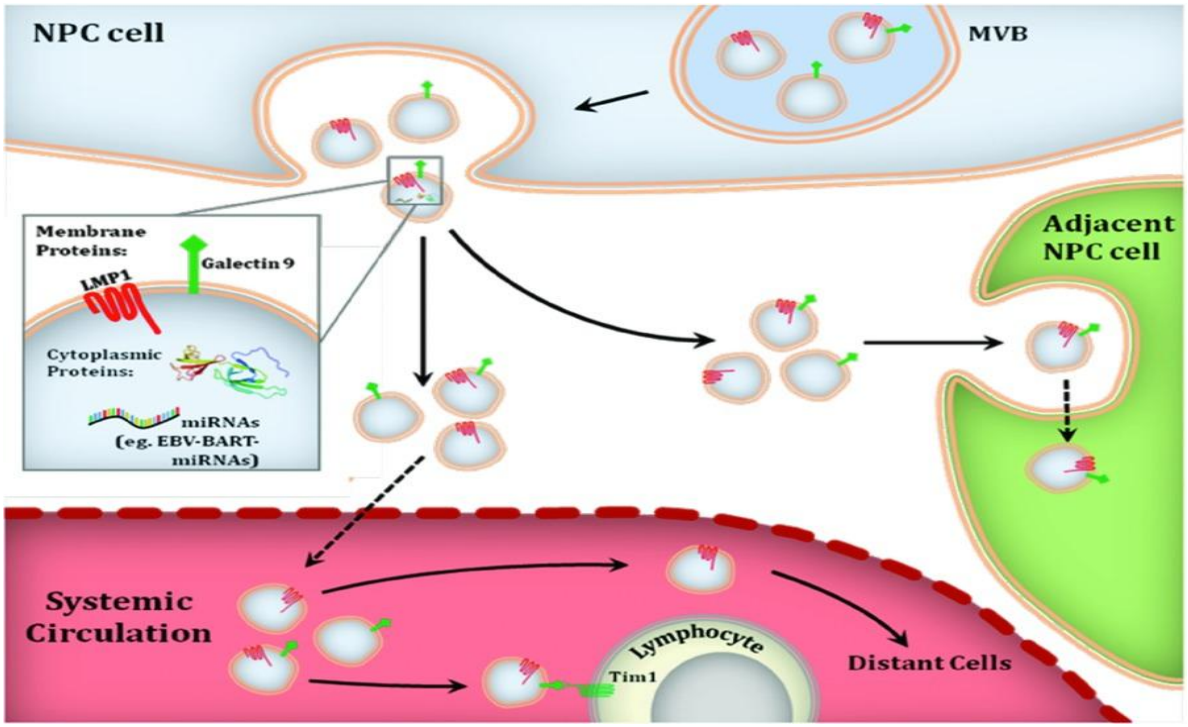


Figure 16 : Illustration schématique des transferts potentiels d'exosomes libérés par NPC [127].

Galectine 9, est une protéine de liaison au β-galactoside, et a été initialement caractérisée dans les cellules de lymphome de Hodgkin elle possède diverses propriétés immun-modulatrices [128]

La galectine 9 recombinante induit la maturation des cellules dendritiques humaines avec une différenciation améliorée des lymphocytes Th1 [129] .D'autre part, la galectine 9 induit l'apoptose des lymphocytes T humains, en particulier des lymphocytes CD4 pré-activés [130].

Les exosomes contenant la LMP1 et la galectine 9 dérivés de lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) et de cellules NPC infectées par EBV se sont avérés inhibiteurs de l'activation et la prolifération des lymphocytes T infiltrant grâce à une action médiée par le domaine transmembranaire conservé de LMP1 [128], Cela a entraîné par conséquent un échappement immunitaire des cellules tumorales, favorisant ainsi la croissance et la progression du cancer [126].

Aussi les exosomes contenant de la galectine-9 inhibent la prolifération et induisent l'apoptose des lymphocytes T spécifiques de l'EBV, empêchant ainsi la reconnaissance et la destruction médiées par les lymphocytes T de ces cellules cancéreuses [128,131].

De plus, La protéine LMP-2a a la particularité d'être apprêtée et présentée par un processus indépendant des molécules TAP (transporter associated protéine). Ce processus a vraisemblablement un rôle dans l'échappement à la réponse immunitaire ou dans l'induction d'une réponse immunitaire de faible intensité [132,133]

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 [134].

6. Histologie

6.1 Généralité

La muqueuse nasopharyngée est formée essentiellement d'un épithélium de surface de structure variée reposant sur une lame basale et un chorion plus ou moins riche en follicules lymphoïdes. Le nasopharynx comporte trois types d'épithélium :

- malpighien, type stratifié non kératinisé
- pseudo stratifié cilié de type respiratoire
- 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 [135].

6.2 Classification anatomopathologique

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). En macroscopie c'est surtout la forme bourgeonnante qui est la plus décrite, moins fréquemment la forme infiltrant et ulcérée. Ils existent plusieurs types histologiques : les carcinomes, les lymphomes et les autres tumeurs [136].

6.2.1 Les carcinomes :

Les carcinomes non glandulaires représentent plus de 90% des cancers survenant au niveau du cavum. L'ancienne classification utilisée est celle de l'OMS(1991), reconnait 3 types histologiques [137] :

- Les carcinomes bien différenciés ou type 1 de l'OMS ((figure 17). Il est rare dans les zones d'endémie (< 5 à 10 %), plus fréquent dans les pays occidentaux (30 à 40 %), zone de basse incidence. Ce type est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts de kératine d'aspect perlé) [138].

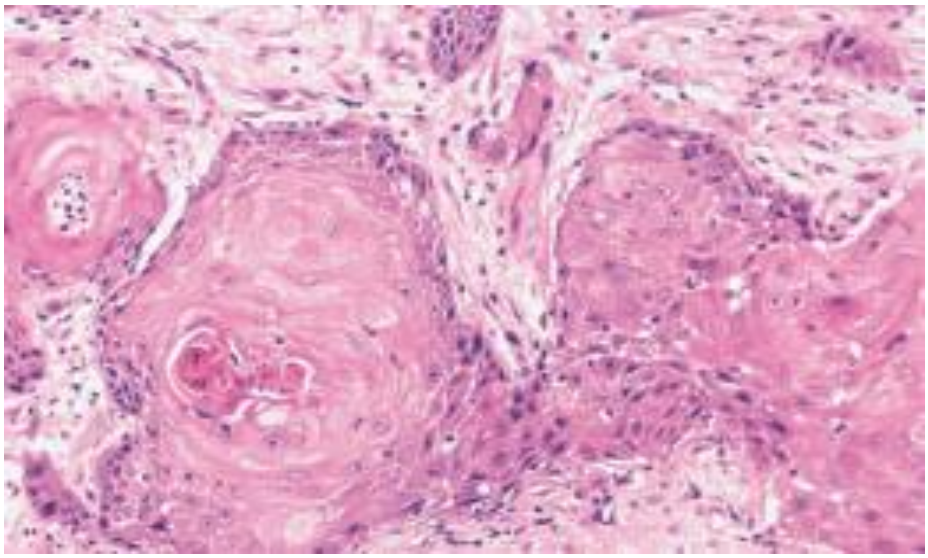


Figure 17 : Carcinome épidermoïde kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 [9].

- Les carcinomes non kératinisants ou type 2de l'OMS (figure 18) représentent 15 à 20 % des cas. La différenciation squameuse n'est pas nette. Les cellules tumorales présentent un arrangement stratifié non syncytial. Les cellules néoplasiques ont des contours réguliers et nets avec un aspect pavimenteux avec absence de sécrétion de mucine ou de différenciation cellulaire [138].

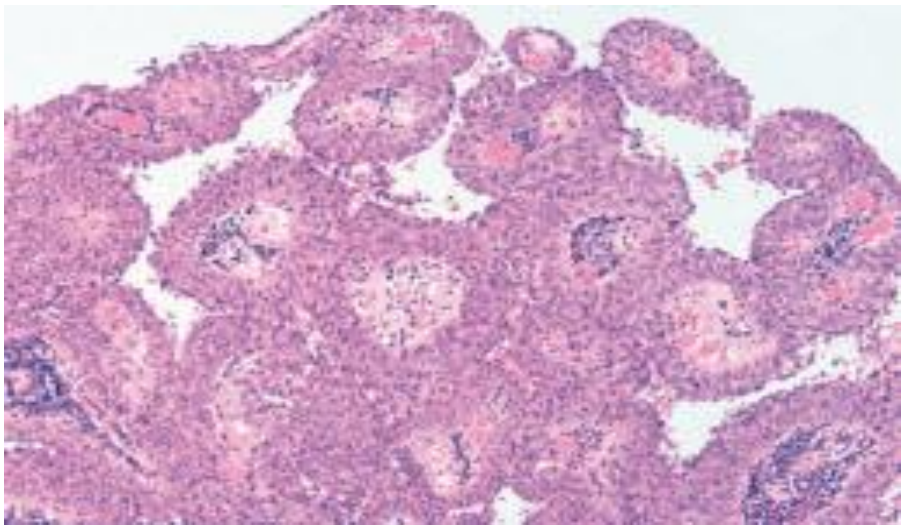


Figure 18 : carcinome épidermoïde non kératinisant bien différencié sous microscopie optique HE x 400 [9].

- Les carcinomes indifférenciés ou type 3 de l'OMS de type UCNT (figure 19), les plus fréquents en zone d'endémie La prolifération est lymphoépithéliale faite de cellules agencées en masses plus ou moins régulières avec des noyaux ronds ou ovales vésiculeux à nucléole proéminent. Les limites cellulaires sont indistinctes et la tumeur apparaît sous forme syncytiale. Les éléments lymphoïdes non néoplasiques sont nombreux au sein des UCNT. La relation avec l'EBV peut être authentifiée en immunohistochimie par la mise en évidence de la LMP (figure 20) ou la technique d'hybridation in situ (figure 21) [138].

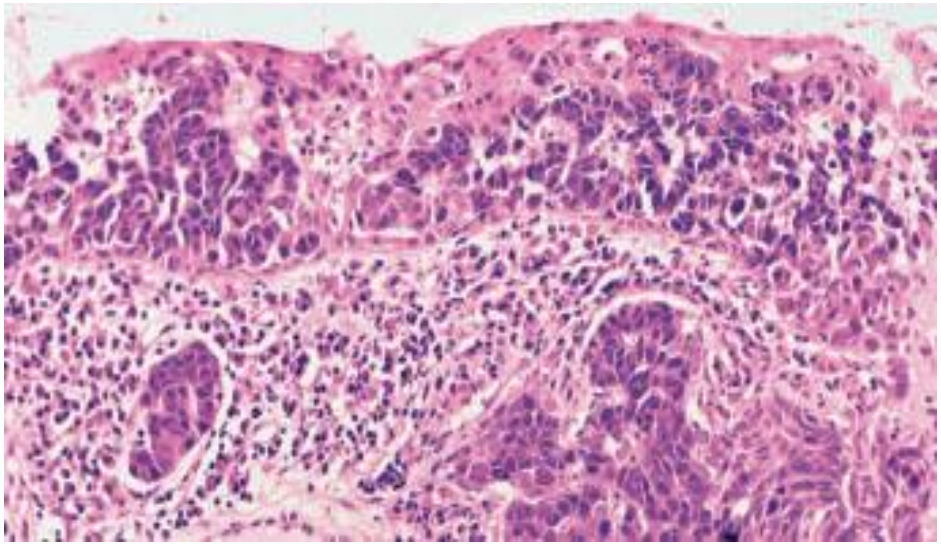


Figure 19 : Carcinome indifférencié de type nasopharyngé sous microscopie optique HE x 400 [9].

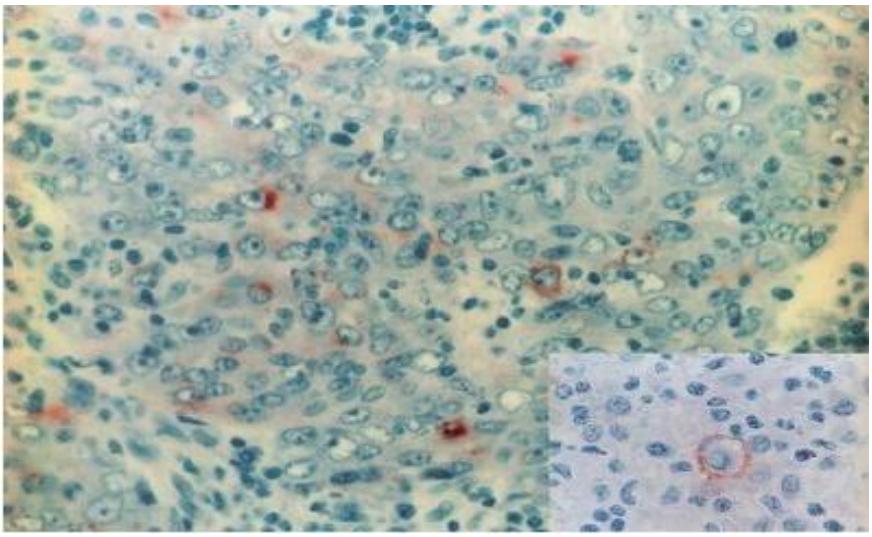


Figure 20: Marquage en immunohistochimie des cellules par l'Ac anti -latent membrane protéine (LMP) (× 200) [138].

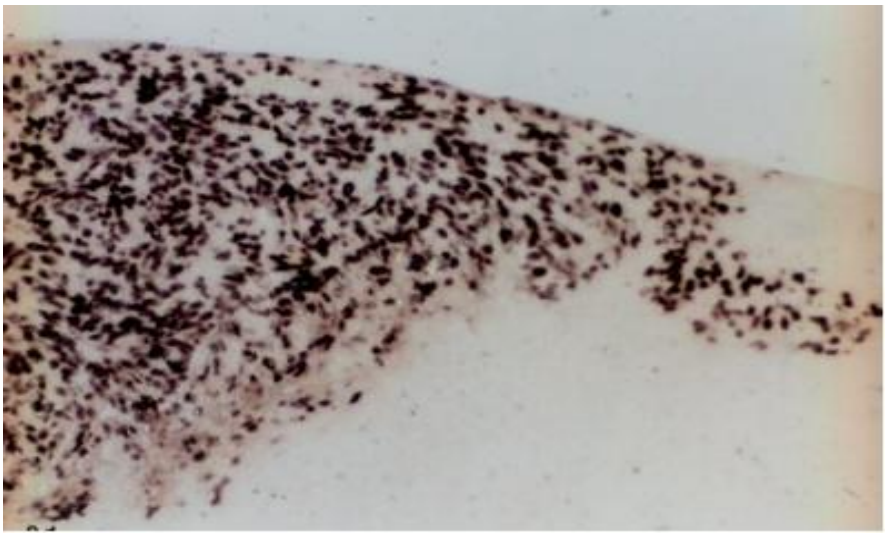


Figure 21 : Marquage intense par la technique d'hybridation in situ d'un UCNT (× 200) [138].

6.2.2 Les lymphomes

Ce sont les tumeurs non épithéliales les plus fréquentes en Europe occidentale (10% à15%).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 [136].

6.2.3 Autres tumeurs

- Le rhabdomyosacrome du cavum est une tumeur à différenciation musculaire striée, fréquent chez l'enfant (2ème localisation après l'orbite).
- 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 rare, voire exceptionnelles chez l'adulte [136].

Chapitre 3 : diagnostic

1. Diagnostique clinique :

Sur le plan clinique, le NPC est un cancer de diagnostic difficile à cause de la localisation profonde de la tumeur est souvent tardif devant la latence clinique de cette localisation tumorale [139]. Les signes cliniques les plus fréquents sont :

1.1 Adénopathies cervicales (40% des cas) :

Le syndrome ganglionnaire représente le principal motif de consultation.

C'est Le premier signe apparu, il s'agit souvent d'une ou de plusieurs adénopathies cervicales hautes, tout d'abord uni- puis bilatérales.

Elle est situées dans le territoire sous-digastrique ou le territoire spinal haut (triangle postérieur du cou) de distribution uni ou bilatérale [140].

1 .2 Les signes otologiques (25% des cas) :

- Hypoacousie de transmission progressive.
- Acouphènes [23].

1.3 Les signes rhinologiques (20% des cas) :

- Epistaxis récidivantes
- Rhinorrhée purulente ou sanguinolente ne cédant pas à un traitement antibiotique bien conduit.
- Obstruction nasale uni ou bilatérale d'apparition progressive [141]

1.4 Les signes neurologiques (10% des cas) :

- Trismus
- une dysphonie
- une diplopie
- des céphalées.
- des douleurs faciales [23].

2. Examen clinique :

2.1 Rhinoscopie :

En zone de haute (Asie du Sud-Est) ou moyenne incidence(Maghreb), toute adénopathie haute associée ou non à des symptômes otologiques ou rhinologiques impose un examen clinique centré sur le nasopharynx. Il est dominé par l'examen au nasofibroscope souple, permettant une meilleure vision que la rhinoscopie postérieure. La lésion est le plus souvent latérale ou postéro-supérieure, d'aspect surtout bourgeonnant ou infiltrant. Cette étape capitale permet de visualiser la tumeur, de préciser sa taille, son extension et de pratiquer la

biopsie diagnostique à la pince. La rhinoscopie postérieure au miroir est difficile à réaliser, surtout chez les jeunes enfants ou les patients à réflexe nauséeux vif ou trismus serré. La vision du nasopharynx est souvent incomplète et la réalisation de biopsies difficile, plus difficile qu'en nasofibroscopie .Chez les malades difficiles à explorer, l'examen du cavum par nasofibroscopie ou cavoscopie se fait sous anesthésie générale [138].

2.2 Examen otoscopique :

Il est systématique. Il peut être normal en cas de tumeur localisée du toit, ou permet d'évoquer le diagnostic dans les cas typiques en mettant en évidence un aspect d'otite séreuse [142].

2.3 Audiométrie :

Elle n'est pas d'usage courant et montre un aspect de surdité de transmission. Le diagnostic d'otite séreuse sera établi par l'aspect de tympanogramme plat ou de courbe en dôme [138].

2.4 Examen de l'oropharynx :

Il recherche une extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes (signe du rideau et absence de réflexe nauséeux). L'appréciation de l'état dentaire est importante afin d'évaluer les soins et extractions nécessaires avant la radiothérapie [138].

2.5 Examen des aires ganglionnaires cervicales :

Il est essentiellement concentré sur la région cervico-faciale, siège d'adénopathies dans plus de 75 % des cas. Elles sont fréquemment volumineuses (> 3 cm) dans plus de 60 % des cas [143]. (Figure 22)

La présence d'une infiltration ou d'une perméation cutanée est suggestive d'une forme évoluée de la maladie (Figure 23). Sur un schéma précis, sont représentés leur taille mesurée à la règle ou au pied à coulisse (Figure 24), leur siège, leur nombre ainsi que la latéralité .La taille et le siège des adénopathies sont les éléments clés de classification du N du tumor-nodes-metastases (TNM) [138].



Figure 22 : Adénopathie cervicale volumineuse évoquant un cancer de cavum [144].



Figure 23 : Adénopathies cervicales gauches basses avec infiltration cutanée à type de perméation [42].



Figure 24: Mesure de la taille des adénopathies cervicales droites au pied à coulisse avec ganglions supérieurs à 6 cm [42].

3. Examen complémentaire :

3.1 La biopsie tumorale :

Indispensable et systémique pour l'examen anatomopathologique qui confirme le diagnostic de cancer du cavum et précise le type histologique [145].

3.2 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM, par sa grande résolution en contraste, est l'examen indispensable au bilan de ces lésions. Le scanner, performant pour l'exploration de l'os cortical, est un parfait complément de l'IRM pour apprécier les zones de lyse osseuse. L'exploration des aires ganglionnaires est possible par l'IRM. Il est donc justifié de réaliser dans le bilan initial une IRM du nasopharynx pour l'évaluation locale et l'extension locale. Le risque de récidive après traitement est non négligeable. La surveillance est donc nécessaire tous les 6 mois pendant les deux premières années suivant le traitement, puis tous les ans pendant les cinq premières années, puis de façon bi-annuelle. Elle comprend au minimum un examen clinique associé à un scanner et à une IRM pendant les deux premières années, puis, par soucis de réduction de l'irradiation, seulement en IRM du cavum durant les trois années suivantes [146]. (Figure 25)

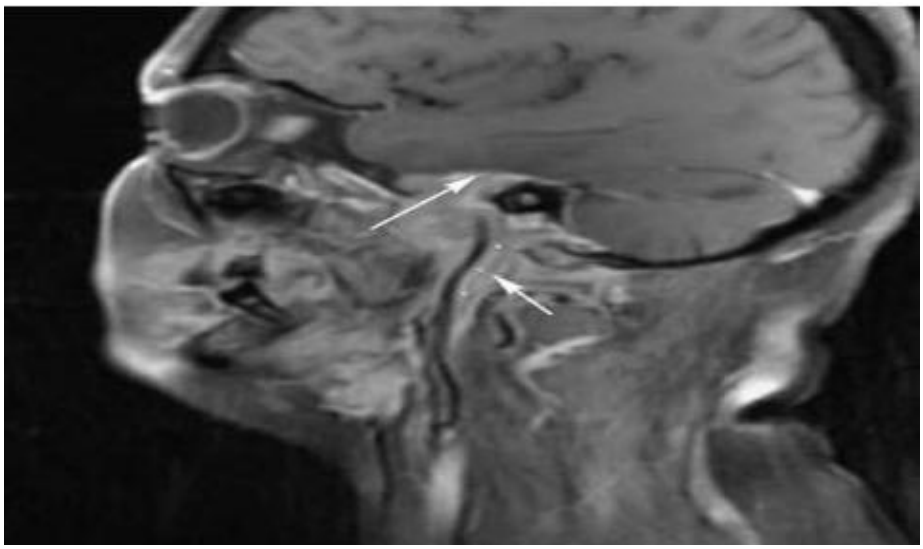


Figure 25: Coupe sagittale en imagerie par résonance magnétique en séquence SET1 avec injection de gadolinium et annulation de signal de graisse. Collection du Dr S. Hemissa [42].

3.3 La tomodensitométrie (TDM) :

La TDM est un outil d'imagerie encore de pratique dans la pathologie tumorale du nasopharynx, pour plusieurs raisons : D'abord le coût élevé que demande un examen IRM, en plus de non disponibilité continue des appareils d'IRM ; ceci constitue un obstacle limitant la généralisation de l'indication de l'IRM dans cette pathologie.

La TDM reste toutefois une technique reproductible, de réalisation et d'interprétations relativement faciles et nécessitantes un temps d'examen bref. Elle permet l'analyse à la fois des structures osseuses et des parties molles [147]. (Figure 26,27)

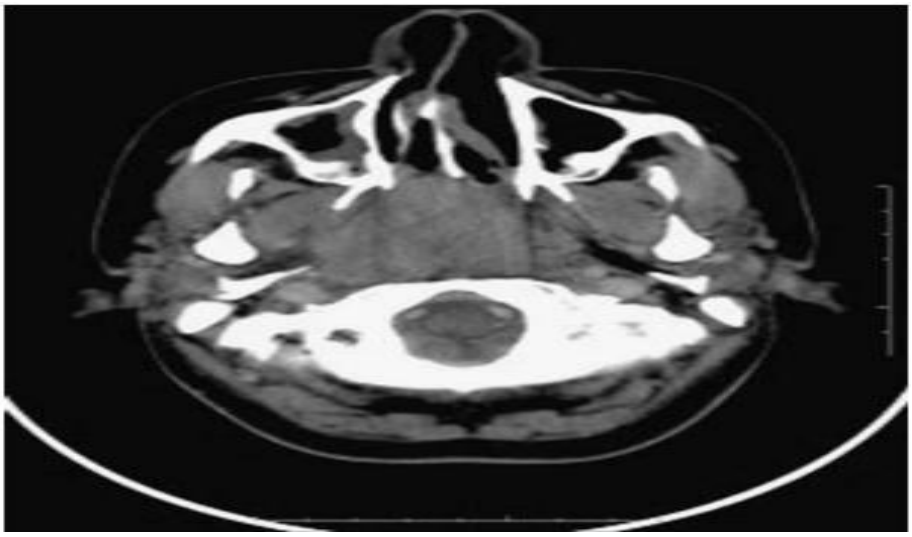


Figure 26: Coupe axiale tomodensitométrique après injection de produit de contraste iodé. Processus tissulaire prenant toute la lumière du cavum, obstruant les choanes avec extension parapharyngée à droite. Collection du Dr S. Hemissa [136].

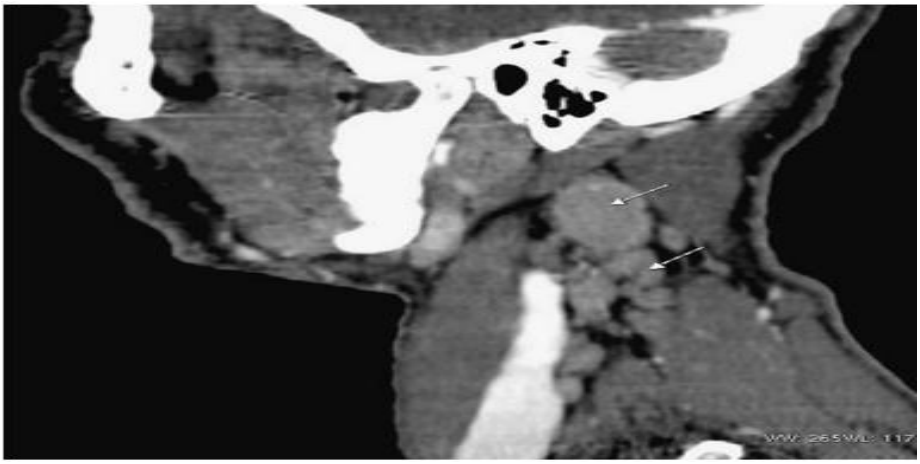


Figure 27 : Coupe sagittale tomodensitométrique reconstruite passant par le plan vertébral après injection de produit de contraste iodé. Poly- adénopathies cervicales hautes (flèches). Collection du Dr S. Hemissa [138].

3.4 Sérologie virale :

Le dosage des anticorps anti-EBV a été largement utilisé chez les patients atteints de tumeurs du nasopharynx. Différentes études ont montré que les anticorps anti –EBV IgA de type EA et VCA sont intéressants avec une augmentation spécifique des proliférations de type

épithélial ayant une valeur prédictive de survenue de l`ordre de 6 mois à 1an. L`étude chinoise de Mai et al .Rapporte une sensibilité de 0,84 du marqueur viral dans le plasma / sérum [148].

3.5 Marqueurs tumoraux :

Le Cyfra 21, testé sur des patients chinois et en Tunisie, semble être un des marqueurs sériques les plus prometteurs avec une sensibilité de plus de 80 % [149].

Le dosage de la charge virale sérique par PCR de la région Bam H1-W est également une méthode intéressante avec des taux en corrélation avec l'évolution clinique. La fraction libre de l'ADN viral plasmatique constitue actuellement le marqueur le plus sensible (96 %) et le plus spécifique (93 %) chez les patients atteints de NPC pour le diagnostic et le suivi après traitement [150].

4. Classification anatomo-clinique :

Le carcinome nasopharyngé est classé selon le système de stadification TNM (tumeur-nodémétastase) de l'Union internationale contre le cancer / Comité mixte américain sur le cancer (UICC / AJCC). Ce système a été mis à jour à la 8e édition en 2016 (à partir de la 7e édition en 2009), où la classification des maladies primaires et nodales et les groupes de stade ont été affinés [151] Tableau 02.

	7ème Edition	**8ème Edition**
Tumeur primitive (T)		
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	…	Aucune tumeur identifiée, mais il existe une implication des nœuds cervicaux EBV-positifs
T1	Nasopharynx, oropharynx ou cavité nasale sans extension parapharyngée	Nasopharynx, oropharynx ou cavité nasale sans extension parapharyngée
T2	Extension parapharyngé	Extension parapharyngée, atteinte adjacente des tissus mous (ptérygoïdien médial, ptérygoïdien latéral, muscles prévertébraux)
T3	Structures osseuses de la base du crâne et /	Structures osseuses (base du crâne, vertèbre cervicale) et / ou sinus paranasaux

	ou des sinus paranasaux.	
T4	Nerfs intracrâniens, crâniens, hypopharynx, orbite, fosse infratemporelle ou espace masticateur	Extension intracrânienne, nerf crânien, hypopharynx, orbite, atteinte étendue des tissus mous (au-delà de la surface latérale du muscle ptérygoïdien latéral, glande parotide
Ganglions lymphatiques régionaux (N)		
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Aucune métastase ganglionnaire régionale	Aucune métastase ganglionnaire régionale
N1	Ganglions lymphatiques rétropharyngés unilatéraux cervicaux, unilatéraux ou bilatéraux, au-dessus de la fosse supraclaviculaire; ≤ 0,6 cm	Ganglions lymphatiques rétropharyngés unilatéraux cervicaux, unilatéraux ou bilatéraux, au-dessus du bord caudal du cartilage cricoïde; ≤0,6 cm
N2	Métastases bilatérales dans les ganglions lymphatiques, ≤ 0,6 cm dans la plus grande dimension, au-dessus de la fosse supraclaviculaire	Métastases bilatérales dans les ganglions lymphatiques, ≤ 0,6 cm dans la plus grande dimension, au-dessus de la frontière caudale du cartilage cricoïde
N3a	> 6 cm de dimension	> 6 cm et / ou en dessous de la bordure caudale du cartilage cricoïde (quelle que soit la latéralité)
N3b	Fosse supraclaviculaire	…….
Métastases à distance (M)		
M0	Pas de métastase	Pas de métastases

M1	Présence de métastase(s)	Présence de métastase(s)
Stades		
I	T1N0 M0.	T1 N0 M0
II	T2 N0–1 M0, T1 N1 M0,	T2 N0–1 M0, T0–1 N1 M0
III	T1–3 N2 M0, T3 N0–1 M0	T3 N0–2 M0, T0–2 N2 M0
IV	T4 N0–2 M0	T4 ou N3 M0
IV B	Tout T, N3 M0	Tout T, tout N, M1
IV C	Tout T, tout N, M1	..

Tableau 02: Classification TNM UICC / AJCC pour le carcinome nasopharyngé [151].

Chapitre 4 : le traitement du cancer du nasopharynx

1. La radiothérapie :

La radiothérapie externe reste le traitement de choix des carcinomes du nasopharynx. Les nombreux progrès techniques de ces dernières années et les connaissances des mécanismes de radiobiologie ont permis de faire évoluer la prise en charge des carcinomes du nasopharynx en autorisant une augmentation de la dose sur le volume tumoral et les aires ganglionnaires de drainage sans augmentation du taux de complications .

Elle peut être administrée selon 3 grandes techniques :

- La RT conventionnelle «classique »
- La RT conformationnelle 3D

La RT conformationnelle 3D avec modulation d'intensité (RCMI) [23].

1.1 Techniques de la radiothérapie conventionnelle ou classique :

Les techniques modernes de traitement diffèrent peu d'une institution à l'autre. Dans la majorité des cas, les patients sont traités par des faisceaux latéraux opposés également pondères par photons du Cobalt et ou préférentiellement par photons X des accélérateurs linéaires de 4 à 6 MV. Les champs latéraux doivent dépasser les limites de la lésion tumorale visible sur la scanographie ou l'IRM, effectuée si possible dans la position de traitement du patient. En cas d'extension antérieure, ou pour de petites lésions tumorales classées T1, un faisceau antérieur nasal est ajouté aux deux faisceaux latéraux.

La partie supérieure des ganglions cervicaux, jugulo-digastriques, spinaux et ganglions retro pharyngés, est traitée par ces faisceaux latéraux à partir d'une doses de 42 a45 Gy. Une «réduction médullaire» est effectuée de façon à ne plus traiter la moelle.

La partie supérieure et postérieure des chaines ganglionnaires cervicales est irradiée souvent après cette réduction par des électrons d'énergie appropriée le plus souvent 27 de 8 à 11MV. En cas d'adénopathie cervicale postérieure volumineuse, il est souvent nécessaire de délivrer un complément de dose par des faisceaux obliques postérieurs (par photons). Les parties moyennes et inferieures du cou sont traitées le plus souvent par un champ antérieur, avec protection médiane d'emblée.

La « dose tumeur » délivrée par la majorité des équipes est de 65 a70 Gy, par cinq fractions de 2 Gy par semaine. Les aires ganglionnaires non envahies reçoivent 50 Gy en 5 semaines.

En cas d'envahissement ganglionnaire clinique ou scénographique, après cette dose de base de 50 Gy, un complément de dose est délivré au reliquat ganglionnaire pour atteindre 65 a70 Gy [152].

1.2 La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est basée sur l'utilisation des techniques d'imagerie médicale numérique. Elle ouvre la voie à une meilleure adaptation au volume tumoral, à une limitation de l'exposition des organes sains et à une augmentation de la dose tumorale. Ce type de radiothérapie est réalisé à partir de faisceaux fixes dont la forme est adaptée à la forme du volume tumoral macroscopique augmentée de marges de sécurité [153].

L'utilisation de la radiothérapie de conformation en trois dimensions pour réaliser un complément d'irradiation après radiothérapie classique [23].

1.3 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :

Le traitement des cancers du nasopharynx a bénéficié des développements de la radiothérapie conduisant à améliorer la conformité de la couverture du volume tumoral avec une épargne optimisée des structures normales grâce à la modulation d'intensité (RCMI) [154,155].

Cette notion de RCMI permet d'obtenir, par combinaison de plusieurs faisceaux ayant chacun une inhomogénéité contrôlée, une distribution de dose parfaitement adaptée au Volume cible.

Dans les cancers du cavum de l'enfant et du sujet jeune, la RCMI a montré son intérêt dans la réduction significative de la xérostomie [156].

2. Chimiothérapie :

Utilisés seuls, le méthotrexate, la doxorubicine, la bléomycine, le 5-fluoro-uracile, la mitoxantrone, l'épirubicine, les taxanes, le cisplatine ont montré une activité anti-tumorale dans cette indication. Des taux de réponse supérieurs ont été obtenus avec des schémas combinés comme: cisplatine-5- fluoro-uracile, cisplatine–épirubicine, épirubicine bléomycine [23].

Les mauvais résultats en termes de taux de survie à cinq ans dans les cancers de stades III (46 %) et IV (environ 30 %) de la radiothérapie exclusive et la chimiosensibilité de ces tumeurs ont conduit à associer les deux procédés. Trois stratégies thérapeutiques ont été étudiées : chimiothérapies néo-adjuvantes, adjuvantes et concomitantes [157].

2.1 La chimiothérapie néo adjuvante :

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 [158].

2.2 La chimiothérapie adjuvante :

D'une chimiothérapie délivrée après Le traitement local a également été évalué. L'objectif essentiel était de diminuer la probabilité de dissémination métastatique à distance [159].

2.3 La chimiothérapie concomitante :

Le but de l'administration simultanée de la chimiothérapie avec la radiothérapie est à la fois d'augmenter le taux de contrôle local et de réduire la probabilité de dissémination métastatique. La supériorité de cette approche par rapport a la radiothérapie seule a été démontrée dans les autres cancers des voies aérodigestives supérieures [159].

3. La curiethérapie :

Elle peut être associée à l'irradiation externe lors du traitement initial avec l'avantage d'une meilleure protection des tissus normaux en raison de son action dans ou au voisinage de la tumeur nasopharyngée [160].

La technique peut faire appel à une sonde endotrachéale pédiatrique portant les sources radioactives ou un dispositif utilisant l'iridium 192 appliqué sous anesthésie locale. Les doses administrées varient de 6 à 24 Gy en deux à cinq fractions après l'irradiation externe. Le taux de contrôle local de l'association radio-curiethérapie est supérieur à 90 % avec une bonne tolérance [161].

La curiethérapie est une technique de rattrapage pour une petite récidive local chez un malade ayant préalablement reçu une irradiation externe à dose complète [162].

Bien que la radiothérapie à intensité modulée (IMRT) associée à une chimiothérapie et à une thérapie ciblée ait considérablement amélioré la survie globale des patients atteints de PNJ, certains patients souffrent encore de tumeurs récurrentes et le pronostic est mauvais.

De multiples mécanismes peuvent être responsables de la radiorésistance des NPC, tels que l'existence de cellules souches cancéreuses (CSC), la mutation génique ou l'expression aberrante de gènes, la modification épigénétique des gènes, l'activation anormale de certaines voies de signalisation, l'altération du microenvironnement tumoral [163].

Une défaillance locale, régionale et / ou distante peut survenir dans une maladie non métastatique malgré un traitement agressif. Haute dose la radiothérapie ou la chimioradiothérapie induit inévitablement des toxicités aiguës et tardives, et ces dernières peuvent apparaître des mois, voire des années après la fin du traitement [151].

12 semaines après la fin de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie est largement considérée comme le moment approprié pour l'évaluation initiale de la maladie résiduelle, car

d'ici là, l'inflammation induite par le traitement aurait largement disparu, la plupart des tumeurs auraient régressé et retardé la régression tumorale dans ce délai (12 semaines) n'affecterait pas le contrôle local global [164,165].
Les niveaux d'ADN EBV plasmatique post-radiothérapie sont en corrélation significative avec les risques correspondants d'échec locorégional, à distance métastases et décès dans le carcinome nasopharyngé

Les toxicités aiguës radiothérapeutiques les plus fréquemment observées dans l'IMRT pour le carcinome nasopharyngé sont la mucite, la dermatite, la xérostomie et la dysphagie. L'ajout de chimiothérapie à la radiothérapie augmente invariablement l'incidence de la toxicité aiguë hématologique et non hématologique. Bien que pharmacologique es interventions pour la mucite aiguë et la xérostomie sont souvent inefficaces, les symptômes cliniques s'améliorent généralement quelques semaines après l'arrêt du traitement. Parfois, des réactions de grade 3 ou 4 peuvent persister et entraîner des effets tardifs conséquents. La surveillance et la gestion rapide des toxicités tardives sont importantes pour le bien-être à long terme des survivants. Les toxicités tardives courantes comprennent la xérostomie, perte auditive, ostéoradionécrose, trismus, anomalies du SNC et dysfonction hormonale [151].

La récidive d'un cancer du nasopharynx signifie que le cancer réapparaît à la suite du traitement (cancer récidivant).Les options de traitement dépendent d'où le cancer est réapparu et des traitements reçus pour le cancer d'origine.

Une meilleure compréhension des mécanismes contribuant à la radiorésistance dans la NPC permettra le développement de thérapies qui favorisent la rémission tumorale et réduisent la dose de rayonnement nécessaire, permettant un contrôle des tumeurs, améliorant ainsi le taux de survie et la qualité de vie des patients [163].

Sellam Leïla Sarah et al ils ont enquêté sur l'effet de l'enceinte d'anti-tumoral Silibinin sur HIF-1 α /LDH-A négocié le métabolisme de cellule de cancer et l'expression PD-L1 dans NPC. L'exposition à Silibinin inhibe puissamment la croissance de tumeur et promeut un changement glycolyse aérobie vers la phosphorylation oxydative.

Les cellules NPC qu'ils ont traité avec Silibinin a affiché une réduction de l'activité LDH-A qui a systématiquement fréquenté une réduction des niveaux lactiques. En conséquence, l'expression de HIF-1 α, un régulateur critique de glycolyse, a été en bas régulée après le traitement. Cet événement fréquentait un en-bas-réglementaire dans PD-L1. Entièrement, les

résultats fournissent l'évidence que silibinin peut changer l'expression PD-L1 en se mêlant de HIF-1 α /LDH-A négocié le métabolisme de cellule dans NPC.

Ces résultats fournissent une nouvelle perspective à l'utilisation de Silibinin pour triompher PD-L1 a négocié la résistance NPC à la thérapie [66].

Aussi, le blocage d'exosomes contenant de la galectine-9 peut restaurer les fonctions des cellules immunitaires pour agir et tuer les cellules cancéreuses avec une pléthore d'autres activités actives de destruction de tumeurs. Il peut être envisagé que le développement d'une stratégie thérapeutique bloquant la galectine-9 ou d'autres protéines d'exosomes oncogènes puissent restaurer la surveillance immunitaire [166,167].

Il existe de nombreuses études en Algérie sur la NPC qui ont été réalisées par de nombreux scientifiques, et elles sont arrivées à de nombreuses résultantes.

Pour le contrôle des cas en Afrique du Nord, ils ont étudié l'association entre les cytokines et le risque de carcinome du nasopharynx.

Pour montrer l'association entre TGF-β1 polymorphismes et risque de nasopharynx carcinome, ils ont étude un échantillon nord-africain, Khaali W et al n'ont pas trouvé une association entre le C-509T et le T869C et le risque de développer un NPC.

Ce jour, études des polymorphismes TGF-β1 C-509T et T869C effets sur les risques de cancers tels que hépatocellulaires carcinome, cancer du sein, cancer gastrique et le carcinome épidermoïde de l'oesophage (ESCC) ont également donné des résultats quelque peu contradictoires. Par exemple, des études de taille moyenne sur l'ESCC réalisées sur des échantillons chinois pour un dans l'allèle 869C associé à une augmentation risque d'ESCC alors que le C-509T n'était pas associé et pour l'autre étude, dans T869C à ne pas associer tant que l'allèle −509T était associé à un risque réduit [168].

Une étude sur L'oxyde nitrique, de Bourouba et al, qu'il occupe une place centrale dans l'immunologie tumorale en raison à sa double capacité d'agir soit comme un suppresseur de tumorigenèse ou comme déclencheur de l'initiation tumorale, de la croissance et de la métastase.

Ils ont fourni la preuve que chez les patients NPC, l'expression de NOS2 était fonctionnellement associée à NO2 circulant améliore le niveau et le développement de la tumeur. Ils montrent maintenant que les cellules de la masse tumorale et les cellules

mononuclées du sang circulant sont à l'origine de la synthèse de grandes quantités de NO2 chez les patients NPC et que le TNFa est un régulateur essentiel de cette synthèse. Les résultats montrent en outre que dans NPC, TNFa jouerait une activité pro-tumorale qui repose sur l'activation de NOS2.

Ils ont ensuite exploré l'impact du TNFa sur le développement du NPC et l'induction de NO2 dépendant de NOS2, ils ont aussi testé la capacité d'un mAb anti-TNFa à antagoniser la signalisation TNFa/NOS2 sur des biopsies cultivées et des cellules mononucléaires circulantes isolées de patients NPC.

Le traitement anti-TNFa a montré d'induire une fonction similaire dans toutes les tumeurs indépendamment de l'âge du patient; par conséquent, nous avons conclu que la signalisation TNFa serait un médiateur critique de l'activité NOS2.

En résumé, ils montrent que TNFa est impliqué dans la croissance de la tumeur NPC via un mécanisme dépendant du NOS2. Leurs données suggèrent, un potentiel pour le mAb anti-TNFa de devenir un nouvel outil puissant pour l'inhibition du développement de NPC chez l'homme [169].

L'augmentation des taux plasmatiques d'IL-6 chez les patients atteints de cancer a été démontrée dans plusieurs études. Son importance a été soulignée par les effets de la production d'IL-6 sur les métastases, la résistance au traitement et au mauvais pronostic. Dans le NPC, IL-6 s'est avéré être un marqueur utile pour l'évaluation des résultats du traitement. Dans cette étude, ils observent que les patients NPC présentaient des taux élevés de cytokine dans leurs tumeurs et au niveau plasmatique. Cette expression était concomitante avec l'activation de l'IL-6 et du Gènes NOS2 dans le TME, un indicateur de stress nitrosatif et la principale source d'oxyde nitrique dans les tumeurs du nasopharynx.

L'activation de NOS chez les patients NPC conduirait à la transcription de la MMP-9 et à l'acquisition d'une activité gélatinolytique dépendante de la MMP-9 [170].

Les travaux de Bendjemana et al représente la première étude qui s'intéresse au cancer du nasopharynx dans la zone des Aurès algériens, avec des wilayas du Nord-est algérien, tous secteurs confondus (public et privé), pendant la période d'étude. Les résultats sont donc d'une grande valeur et donnent une idée suffisamment précise sur le profil épidémiologique du cancer du cavum dans cette région du pays.

Leurs résultats montrent que les hommes sont significativement plus touchés par le NPC que les femmes, L'étude de l'effet des facteurs alimentaires a montré que le piquant en général (harissa, paprika et même le poivre noir en excès), contenant des amines telles que la pipéridine et la pyrrolidine, réagit avec le nitrite de sodium pour former des nitrosamines, puissants réactivateurs du virus d'Epstein-Barr et substances cancérigènes qui affectent plus particulièrement les cellules épithéliales de la zone du rhinopharynx [3].

Conclusion :

La NPC est très différente des autres tumeurs épithéliales de la tête et du cou. NPC a des caractéristiques régionales et étiologiques significatives, et l'infection à EBV est un facteur pathogène spécifique pour NPC.

L'ensemble des travaux réalisés a montré que le LMP1 marqueur de l'EBV, est un acteur majeur dans le développement de NPC, via la modulation de plusieurs voies de signalisation notamment JAK / STAT, PI3k / Akt, EGFR / MAPK, et les voies NF-B pour protègent les cellules de l'apoptose, induit prolifération cellulaire et les métastases.

De plus, dissection détaillée de la façon dont la signalisation NF-κB est mise en réseau avec d'autres événements de signalisation clés dans NPC peuvent fournir de nouvelles informations sur la maladie et comment cibler au mieux ce cancer.

Le carcinome nasopharyngé est une maladie rare, dont le traitement est délicat compte tenu de ses effets secondaires potentiels sévères, mais dont le contrôle tumoral peut être excellent après une chimio radiothérapie bien conduite.

Il existe plusieurs domaines en développement dans le traitement des NPC, qui ont apporté des avantages de survie évidents aux patients. Il est important d'explorer le mécanisme moléculaire de la pathogenèse et de la progression de la maladie, fournissant les bases pour développer un nouveau médicament. Par exemple, les antigènes PD-L1 exprimés par les cellules tumorales NPC sont devenus la cible la plus populaire de l'immunothérapie.

Les carcinomes du nasopharynx demeurent un sérieux problème de santé publique. La compréhension des mécanismes pathologiques et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique requièrent la contribution de multiples disciplines médicales et biologiques.

Références bibliographiques :

[1] Kerboua E, Bouzid K. Cancer du cavum. Oncologie Médicale - CPMC – Alger. 2003.

[2] Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, et al. Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 2009; 101(7):1207-1212.

[3] Bendjemana K, Satta D, Adjabi K, Miali A, Aiddoudi S, Kadri A. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and impact of food factors in North-East of Algeria. *J Africain du Cancer*. 2011;3(1):59-62.

[4] Chaaben AB, Abaza H, Douik H, et al. Immunogénétique du cancer du nasopharynx. *Ann Biol Clgin (Paris)*. 2014;72(3):281-291.

[5] Bouaouina N, Ouni S, Kanoun SB, Neffeti AB, Kermani W, Abdelkefi M. Cancer du cavum d'emblee metastatique: étude clinique et pronostique (à propos de 51 cas) .*Pan Afr Med J*. 2018;29:155.

[6] Herni R, André D. Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle .Tome 1, Tete et cou. 2004.

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

[8] Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment Mayo Clin Proc. 2008; 83(4):489-501.

[9] Barnes L, Eveson JW, Sidransky D, Reichart P .2006. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours .IARC Press.2006; 435p.

[10] Ellis H. Applied Anatomy for students an Junior Doctors. Clin Anat. 2006; 11:440.

[11] Bonfils P, Chevalier J. Anatomie ORL .Edition Flammarion France.2ème édition.2005 ; 482p.

[12] Marcy P-Y, Zhu Y, Bensadoun R-J. Volumes cibles en radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou. Cancer/Radiothérapie. 2005;9(4):240-250.

[13] Charrada-Ben Farhat, L., Hendaoui, L., Askri, A., et al. Imagerie du nasopharynx normal. EMC - Radiologie et Imagerie Médicale - Cardiovasculaire - Thoracique – Cervicale.2010; 5(1), 1–9.

[14] Sobotta S ,Putz R, Pabst R. Atlas d'anatomie humaine, Tête, cou, membre supérieur. 1999 ;(1) : 132-156.

[15] Bouchet A, Cuilleret J, Anatomie topographique : descriptive et fonctionnelle, tome 2 : le cou, le thorax, Elsevier Masson (2éme édition) .1999 ; 655-685.

[16] Byers RM, et al. Classification de Robbins adaptée selon Robbins KT, Atkinson JLD. 2000.

[17] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136(5):E359-E386.

[18] Bourouba M, Benyelles-Boufennara A, Terki N, Baraka-Kerboua E, Bouzid K, Touil-Boukoffa C. Epidermal growth factor receptor (EGFR) abundance correlates with p53 and Bcl-2 accumulation and patient age in a small cohort of North African nasopharyngeal carcinoma patients. Eur Cytokine Netw. 2011; 22(1):38-44.

[19] Jeannel D, Ghnassia M, Hubert A. Increased risk for nasopharyngeal carcinoma for French males born in North Africa (Maghreb): confirmation of the critical of environmental risk factor. Int J Cancer. 1993;54(Suppl 4):536-539.

[20] Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):757-768

[21] Chou J, Lin YC, Kim J, et al. Nasopharyngeal carcinoma--review of the molecular mechanisms of tumorigenesis. Head Neck. 2008;30(7):946-963.

[22] Ellouze R, Daoud J, Maalej M. Cancers du nasopharynx. Dans Maalej M Cancérologie Prat Tunis Cent Publ Univ. 1999:161-169.

[23] Rivera S, Keryer C, Busson P, Maingon P. Les carcinomes du nasopharynx: de la biologie à la clinique [Nasopharyngeal carcinomas: from biology to clinic]. Cancer Radiother. 2005;9(1):55-68.

[24] Arfaoui A, Soulaymani A, Quyou A, et al. Cancer du cavum au maroc, étude épidemiologique sur l'échantillon : centre d'oncologie Al Azhar Rabat ; antropo.2007 ; 14 :75-82 .

[25] Sahli B, Bali MS, Meziane A, Merikhi T, Djemaa A. cancer indifférencié du cavum chez l'enfant et l'adolescent de l'Est algérien. À propos de 284 cas traités au centre hospitalier universitaire Benbadis de Constantine. Résultats à long terme. Cancer/Radiothérapie. 2009;6(13):644-697.

[26] Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, et al. Le cancer du cavum de l'enfant. Cancer Radiother. 2000;4(1):162S.

[27] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(4):1107-1116.

[28] Fandi A, Yanes B, Taamma A, et al. Carcinomes indifférenciés du nasopharynx: aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique [Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx: epidemiological, clinical and therapeutic aspects]. Bull Cancer. 1994; 81(7):571-586.

[29] Fandi A, Altun M, Azli N, Armand JP, Cvitkovic E. Nasopharyngeal cancer: epidemiology, staging, and treatment. Semin Oncol. 1994;21(3):382-397.

[30] Busson P, Ooka T, Corbex M. Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr: De l'épidémiologie à la thérapeutique et au dépistage. Medecine/Sciences. 2004;20(4):11-17.

[31] Fleury B, Biston MC, Montbarbon X, Pommier P. Cancers du cavum de l'adulte [cancer du nasopharynx]. Cancer Radiother. 2010; 14 Suppl 1: S23-S33.

[32] Poirier S, Bouvier G, Malaveille C, et al. Volatile nitrosamine levels and genotoxicity of food samples from high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma before and after nitrosation. Int J Cancer. 1989;44(6):1088-1094.

[33] Hu T, Lin CY, Xie SH, et al. Smoking can increase nasopharyngeal carcinoma risk by repeatedly reactivating Epstein - Barr virus: An analysis of a prospective study in southern China. *Cancer Med*. 2019; 8(5):2561-2571.

[34] Hui AB, Lo KW, Leung SF, et al. Detection of recurrent chromosomal gains and losses in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genomic hybridisation. Int J Cancer. 1999;82(4):498-503.

[35] Lo KW, Kwong J, Hui AB, et al. High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A in nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res. 2001; 61(10):3877-3881.

[36] Lerman MI, Minna JD. The 630-kb lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21.3: identification and evaluation of the resident candidate tumor suppressor genes. The International Lung Cancer Chromosome 3p21.3 Tumor Suppressor Gene Consortium. Cancer Res. 2000;60(21):6116-6133.

[37] Croce CM, Sozzi G, Huebner K. Role of FHIT in human cancer. J Clin Oncol. 1999; 17(5):1618-1624.

[38] Wong N, Hui AB, Fan B, et al. Molecular cytogenetic characterization of nasopharyngeal carcinoma cell lines and xenografts by comparative genomic hybridization and spectral karyotyping. Cancer Genet Cytogenet. 2003; 140(2):124-132.

[39] Feng BJ, Huang W, Shugart YY, et al. Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. Nat Genet. 2002; 31(4):395-399.

[40] Claudio PP, Howard CM, Fu Y, et al. Mutations in the retinoblastoma-related gene RB2/p130 in primary nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res. 2000; 60(1):8-12.

[41] Goldsmith DB, West TM, Morton R. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese: a meta-analysis. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2002; 27(1):61-67.

[42] Boussen H, Bouaouina N, Mokni-Baizig N, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Recent data. Pathol Biol. 2005;53(1):45-51.

[43] Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 1997;350(9084):1087-1091

[44] Raab-traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. Semin Cancer Biol. 2002; 12(6):431-441.

[45] Walker JM, Rapley R. Molecular Biology and Biotechnology. The Royal Society of Chemistry. 4th edition.2000; 592 p.

[46] Fan H, Nicholls J, Chua D, et al. Laboratory markers of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of viral load and serologic tests for Epstein-Barr virus. Int J Cancer. 2004; 112(6):1036-1041.

[47] Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J. and Zingernagel R.M., 2005. Medical Microbiology. Thieme edition.2005; 698 p.

[48] Duraiswamy J, Sherritt M, Thomson S, et al. Therapeutic LMP1 polyepitope vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma. Blood. 2003;101(8):3150-3156

[49] Khabir A, Ghorbel A, Daoud J, et al. Similar BCL-X but different BCL-2 levels in the two age groups of North African nasopharyngeal carcinomas. Cancer Detect Prev. 2003; 27(4):250-255.

[50] Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. Annu Rev Pathol. 2006; 1:375-404.

[51] Toczyski DP, Steitz JA. EAP, a highly conserved cellular protein associated with Epstein-Barr virus small RNAs (EBERs). EMBO J. 1991; 10(2):459-466.

[52] Decaussin G, Sbih-Lammali F, de Turenne-Tessier M, Bouguermouh A, Ooka T. Expression of BARF1 gene encoded by Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma biopsies. Cancer Res. 2000; 60(19):5584-5588.

[53] Mc Dermott AL, Dutt SN, Watkinson JC. The aetiology of nasopharyngeal carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2001; 26(2):82-92.

[54] D'Espiney Amaro C, Montalvão P, Henriques P, Magalhães M, Olias J. Nasopharyngeal carcinoma: our experience. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266(6):833-838.

[55] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2005;365(9476):2041-2054.

[56] Depil S, Moralès O, Auriault C. Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein-Barr: physiopathologie et perspectives thérapeutiques [Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus]. Ann Biol Clin (Paris). 2004; 62(6):639-648.

[57] Paul W E. Fundamental Immunology. Seventh edition. 2012 ; 1283p.

[58] Zheng H, Li LL, Hu DS, Deng XY, Cao Y. Role of Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in the carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Cell Mol Immunol*. 2007; 4(3):185-196.

[59] Li YY, Chung GT, Lui VW, et al. Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF-κB pathway activating mutations. *Nat Commun*. 2017; 8:14121.

[60] Gewurz BE, Mar JC, Padi M et al. L'activation canonique de NF-kappa B est essentielle pour la régulation du gène TES2 / CTAR2 de la protéine membranaire latente du virus d'Epstein-Barr 1. *J Virol*. 2011; 85 (13): 6764-6773.

[61] Wu L, Nakano H, Wu Z. The C-terminal activating region 2 of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 activates NF-kappa B through TRAF6 and TAK1. *J Biol Chem*. 2006;281(4):2162-2169

[62] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*. 2008;132(3):344-362

[63] Chen ZJ. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway. *Nat Cell Biol*. 2005; 7(8):758-765.

[64] Fang W, Zhang J, Hong S, et al. EBV-driven LMP1 and IFN-γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy. *Oncotarget*. 2014; 5(23):12189-12202.

[65] Gowrishankar K, Gunatilake D, Gallagher SJ, Tiffen J, Rizos H, Hersey P. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF-κB. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0123410.

[66] Sellam LS, Zappasodi R, Chettibi F, et al. Silibinin down-regulates PD-L1 expression in nasopharyngeal carcinoma by interfering with tumor cell glycolytic metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2020; 690:108479.

[67] Tsao SW, Tsang CM, Lo KW. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017; 372(1732):20160270.

[68] Tsao SW, Tramoutanis G, Dawson CW, Lo AK, Huang DP. The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2002;12(6):473-487

[69] Shi J, Tan SY, Lee AZE, et al. Restoring apoptosis dysregulation using survivin inhibitor in nasopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2020; 42(5):913-923.

[70] Richardo T, Prattapong P, Ngernsombat C, et al. Epstein - Barr virus Mediated Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9):E2441.

[71] Marshall NA, Vickers MA, Barker RN. Regulatory T cells secreting IL-10 dominate the immune response to EBV latent membrane protein 1. *J Immunol*. 2003; 170(12):6183-6189

[72] Baumforth KR, Birgersdotter A, Reynolds GM, et al. Expression of the Epstein-Barr virus-encoded Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Hodgkin's lymphoma cells mediates Up-regulation of CCL20 and the migration of regulatory T cells. *Am J Pathol*. 2008; 173(1):195-204.

[73] Chung GT, Lou WP, Chow C, et al. Constitutive activation of distinct NF-κB signals in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol*. 2013; 231(3):311-322.

[74] Chen YR, Liu MT, Chang YT, Wu CC, Hu CY, Chen JY. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 represses DNA repair through the PI3K/Akt/FOXO3a pathway in human epithelial cells. *J Virol*. 2008;82(16):8124-8137

[75] Dawson CW, Port RJ, Young LS. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol*. 2012; 22(2):144-153.

[76] Diehl N, Schaal H. Make yourself at home: viral hijacking of the PI3K/Akt signaling pathway. *Viruses*. 2013; 5(12):3192-3212. Published 2013 Dec 16.

[77] Yang GD, Huang TJ, Peng LX, et al. Epstein - Barr virus Encoded LMP1 up regulates microRNA-21 to promote the resistance of nasopharyngeal carcinoma cells

to cisplatin-induced Apoptosis by suppressing PDCD4 and Fas-L. *PLoS One*. 2013;8(10):e78355

[78] Liu MT, Chang YT, Chen SC, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 represses p53-mediated DNA repair and transcriptional activity. *Oncogene*. 2005;24(16):2635-2646

[79] Yang CF, Yang GD, Huang TJ, et al. EB-virus latent membrane protein 1 potentiates the stemness of nasopharyngeal carcinoma via preferential activation of PI3K/AKT pathway by a positive feedback loop. *Oncogene*. 2016; 35(26):3419-3431.

[80] Zhang H, Wang J, Yu D, Liu Y, Xue K, Zhao X. Role of Epstein-Barr Virus in the Development of Nasopharyngeal Carcinoma. *Open Med (Wars)*. 2017; 12:171-176.

[81] Joshua B, Kaplan MJ, Doweck I, et al. Frequency of cells expressing CD44, a head and neck cancer stem cell marker: correlation with tumor aggressiveness. *Head Neck*. 2012;34(1):42-49

[82] Allegra E, Trapasso S. Cancer stem cells in head and neck cancer. *Onco Targets Ther*. 2012; 5:375-383.

[83] Trapasso S, Allegra E. Role of CD44 as a marker of cancer stem cells in head and neck cancer. *Biologics*. 2012; 6:379-383.

[84] Kondo S, Yoshizaki T, Wakisaka N, et al. MUC1 induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 causes dissociation of the cell-matrix interaction and cellular invasiveness via STAT signaling. *J Virol*. 2007;81(4):1554-1562

[85] Yoshizaki T, Sato H, Furukawa M, Pagano JS. The expression of matrix metalloproteinase 9 is enhanced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(7):3621-3626.

[86] Asuthkar S, Velpula KK, Chetty C, Gorantla B, Rao JS. Epigenetic regulation of miRNA-211 by MMP-9 governs glioma cell apoptosis, chemo sensitivity and radio sensitivity. *Oncotarget*. 2012;3(11):1439-1454

[87] Bao B, Azmi AS, Ali S, et al. The biological kinship of hypoxia with CSC and EMT and their relationship with deregulated expression of miRNAs and tumor aggressiveness. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1826(2):272-296.

[88] Tsai CN, Tsai CL, Tse KP, Chang HY, Chang YS. The Epstein-Barr virus oncogene product, latent membrane protein 1, induces the downregulation of E-cadherin gene expression via activation of DNA methyltransferases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(15):10084-10089

[89] Tsai CL, Li HP, Lu YJ, et al. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV LMP1 Involves c-Jun NH (2)-terminal kinase signaling. *Cancer Res*. 2006; 66(24):11668-11676.

[90] Kong QL, Hu LJ, Cao JY, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A induces an epithelial-mesenchymal transition and increases the number of side population stem-like cancer cells in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS Pathog*. 2010; 6(6):e1000940.

[91] Zuo LL, Zhang J, Liu LZ, et al. Cadherin 6 is activated by Epstein-Barr virus LMP1 to mediate EMT and metastasis as an interplay node of multiple pathways in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogenesis*. 2017; 6(12):402.

[92] Morris MA, Dawson CW, Young LS. Role of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1, LMP1, in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol*. 2009; 5(6):811-825.

[93] Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system. *EMBO J*. 2000;19(8):1745-1754

[94] Morris MA, Dawson CW, Laverick L, et al. The Epstein-Barr virus encoded LMP1 oncoprotein modulates cell adhesion via regulation of activin A/TGFβ and β1 integrin signalling. *Sci Rep*. 2016; 6:19533.

[95] Yue J, Mulder KM. Requirement of Ras/MAPK pathway activation by transforming growth factor beta for transforming growth factor beta 1 production in a smad-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2000; 275(45):35656.

[96] Watt FM. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J*. 2002;21(15):3919-3926

[97] Kim KR, Yoshizaki T, Miyamori H, et al. Transformation of Madin-Darby canine kidney (MDCK) epithelial cells by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (LMP1) induces expression of Ets1 and invasive growth. *Oncogene*. 2000; 19(14):1764-1771.

[98] Gil D, Ciołczyk-Wierzbicka D, Dulińska-Litewka J, Zwawa K, McCubrey JA, Laidler P. The mechanism of contribution of integrin linked kinase (ILK) to epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Adv Enzyme Regul*. 2011; 51(1):195-207.

[99] Cicchini C, Laudadio I, Citarella F, et al. TGFbeta-induced EMT requires focal adhesion kinase (FAK) signaling. *Exp Cell Res*. 2008; 314(1):143-152.

[100] Schober M, Fuchs E. Tumor-initiating stem cells of squamous cell carcinomas and their control by TGF-β and integrin/focal adhesion kinase (FAK) signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(26):10544-10549.

[101] McDonald PC, Oloumi A, Mills J, et al. Rictor and integrin-linked kinase interact and regulate Akt phosphorylation and cancer cell survival. *Cancer Res*. 2008; 68(6):1618-1624.

[102] Ma LJ, Lee SW, Lin LC, et al. Fibronectin overexpression is associated with latent membrane protein 1 expression and has independent prognostic value for nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol*. 2014; 35(2):1703-1712.

[103] Wasil LR, Shair KH. Epstein-Barr virus LMP1 induces focal adhesions and epithelial cell migration through effects on integrin-α5 and N-cadherin. *Oncogenesis*. 2015; 4(10):e171.

[104] Morris MA, Laverick L, Wei W, et al. The EBV-Encoded Oncoprotein, LMP1, Induces an Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) via Its CTAR1 Domain through Integrin-Mediated ERK-MAPK Signalling. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(5):130

[105] Port RJ, Pinheiro-Maia S, Hu C, et al. Epstein-Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells. *J Pathol*. 2013; 231(3):367-377.

[106] Kondo S, Wakisaka N, Muramatsu M, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces cancer stem/progenitor-like cells in nasopharyngeal epithelial cell lines. *J Virol*. 2011; 85(21):11255-11264.

[107] Lun SW, Cheung ST, Lo KW. Cancer stem-like cells in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*. 2014; 33(11):529-538.

[108] Endo K, Shackelford J, Aga M, Yoshizaki T, Pagano JS. Upregulation of special AT-rich-binding protein 1 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in human nasopharyngeal cells and nasopharyngeal cancer. *J Gen Virol*. 2013; 94(Pt 3):507-513

[109] Lun SW, Cheung ST, Cheung PF, et al. CD44+ cancer stem-like cells in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2012; 7(12):e52426.

[110] Zhou Y, Xia L, Lin J, et al. Exosomes in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer*. 2018;9(5):767-777.

[111] Harmati M, Tarnai Z, Decsi G, et al. Stressors alter intercellular communication and exosome profile of nasopharyngeal carcinoma cells. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(4):259-266.

[112] Becker A, Thakur BK, Weiss JM, Kim HS, Peinado H, Lyden D. Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis. *Cancer Cell*. 2016;30(6):836-848

[113] D'Asti E, Chennakrishnaiah S, Lee TH, Rak J. Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression. *Cell Mol Neurobiol*. 2016; 36(3):383-407.

[114] Teow SY, Liew K, Khoo AS, Peh SC. Pathogenic Role of Exosomes in Epstein - Barr virus (EBV)-Associated Cancers. *Int J Biol Sci*. 2017; 13(10):1276-1286.

[115] Todorova D, Simoncini S, Lacroix R, Sabatier F, Dignat-George F. Extracellular Vesicles in Angiogenesis. *Circ Res*. 2017; 120(10):1658-1673.

[116] Ibrahim A, Marbán E. Exosomes: Fundamental Biology and Roles in Cardiovascular Physiology. *Annu Rev Physiol*. 2016; 78:67-83.

[117] Flanagan J, Middeldorp J, Sculley T. Localization of the Epstein-Barr virus protein LMP 1 to exosomes. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 7):1871-1879

[118] Verweij FJ, van Eijndhoven MA, Hopmans ES, et al. LMP1 association with CD63 in endosomes and secretion via exosomes limits constitutive NF-κB activation. *EMBO J*. 2011; 30(11):2115-2129.

[119] Aga M, Bentz GL, Raffa S, et al. Exosomal HIF1α supports invasive potential of nasopharyngeal carcinoma-associated LMP1-positive exosomes. *Oncogene*. 2014; 33(37):4613-4622.

[120] Tao Y, Shi Y, Jia J, Jiang Y, Yang L, Cao Y. Novel roles and therapeutic targets of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1-induced oncogenesis in nasopharyngeal carcinoma. *Expert Rev Mol Med*. 2015; 17:e15.

[121] Mrizak D, Martin N, Barjon C, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells. *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1):363.

[122] Schoepp M, Ströse AJ, Haier J. Dysregulation of miRNA Expression in Cancer Associated Fibroblasts (CAFs) and Its Consequences on the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(6):54.

[123] Nanbo A, Kawanishi E, Yoshida R, Yoshiyama H. Exosomes derived from Epstein-Barr virus-infected cells are internalized via caveola-dependent endocytosis and promote phenotypic modulation in target cells. *J Virol*. 2013; 87(18):10334-10347.

[124] Ceccarelli S, Visco V, Raffa S, Wakisaka N, Pagano JS, Torrisi MR. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 promotes concentration in multivesicular bodies

of fibroblast growth factor 2 and its release through exosomes. *Int J Cancer*. 2007; 121(7):1494-1506

[125] Hong BS, Cho JH, Kim H, et al. Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells. *BMC Genomics*. 2009; 10:556.

[126] Dukers DF, Meij P, Vervoort MB, et al. Direct immunosuppressive effects of EBV-encoded latent membrane protein 1. *J Immunol*. 2000; 165(2):663-670.

[127] Principe S, Hui AB, Bruce J, Sinha A, Liu FF, Kislinger T. Tumor-derived exosomes and microvesicles in head and neck cancer: implications for tumor biology and biomarker discovery. *Proteomics*. 2013;13(10-11):1608-1623.

[128] Keryer-Bibens C, Pioche-Durieu C, Villemant C, et al. Exosomes released by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells convey the viral latent membrane protein 1 and the immunomodulatory protein galectin 9. *BMC Cancer*. 2006; 6:283.

[129] Dai SY, Nakagawa R, Itoh A, et al. Galectin-9 induces maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2005;175(5):2974-2981.

[130] Kashio Y, Nakamura K, Abedin MJ, et al. Galectin-9 induces apoptosis through the calcium-calpain-caspase-1 pathway. *J Immunol*. 2003;170(7):3631-3636.

[131] Klibi J, Niki T, Riedel A, et al. Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells [published correction appears in Blood. 2009 Oct 29; 114(18):3974.

[132] Khanna R, Burrows SR, Moss DJ, Silins SL. Peptide transporter (TAP-1 and TAP-2)-independent endogenous processing of Epstein-Barr virus (EBV) latent membrane protein 2A: implications for cytotoxic T-lymphocyte control of EBV-associated malignancies. J Virol. 1996; 70(8):5357-5362.

[133] Lee SP, Thomas WA, Blake NW, Rickinson AB. Transporter (TAP)-independent processing of a multiple membrane-spanning protein, the Epstein-Barr virus latent membrane protein 2. Eur J Immunol. 1996; 26(8):1875-1883.

[134] Rowe M, Zuo J. Immune responses to Epstein-Barr virus: molecular interactions in the virus evasion of CD8+ T cell immunity. Microbes Infect. 2010; 12(3):173-181.

[135] Nicholls JM, Agathanggelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus

shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. J Pathol. 1997; 183(2):164-168.

[136] Schwaab G, Micheau C, Eschwège F, Lengrand D. Les carcinomes du nasopharynx: Etude anatomo-clinique, clinique, traitement, résultats. In: Lemerle. Masson Paris; 1993:88-89.

[137] Kwong DL, Nicholls J, Wei WI, et al. Correlation of endoscopic and histologic findings before and after treatment for nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2001; 23(1):34-41.

[138] Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, et al. Cancers du nasopharynx. EMC - Oto-rhino-laryngologie. 2007;2(1):1-23

[139] Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwege F. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 32(3):859-877.

[140] Bagatzounis A, Erakleous E, Michaelides I. Epidural metastasis in nasopharyngeal carcinoma. Strahlenther Onkol. 2003;179(2):123-128.

[141] Daoud J, Toumi N, Bouaziz M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: analysis of a series of 32 patients treated with combined chemotherapy and radiotherapy. Eur J Cancer. 2003;39(16):2349-2354.

[142] Ayad M, Mesli S, Rabahi K, Boualga K. Cancers du nasopharynx chez l'enfant et l'adolescent: aspects particuliers. Cancer/Radiothérapie. 2011;6(15):589-590.

[143] Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publ. No. 143. Vol VII Lyon, Fr IARC. 1997

[144] Carle LN, Ko CC, Castle JT. Nasopharyngeal carcinoma. Head Neck Pathol. 2012;6(3):364-368.

[145] Albert S, Bozec H. ORL et Chirurgie Cervico-Faciale. Ellipses; 2007.

[146] Fong D, Bhatia KS, Yeung D, King AD. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site. Oral Oncol. 2010; 46(8):603-606.

[147] King AD, Vlantis AC, Tsang RK, et al. Magnetic resonance imaging for the detection of nasopharyngeal carcinoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(6):1288-1291.

[148] Mai S, Zong Y, Zhang M, Zhong B, Lin S. Detection of Epstein-Barr virus DNA in plasma/serum: a useful serological indicator for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Chin Med J (Engl). 2002; 115(12):1895-1897.

[149] Jmal A, Boussen H, Abdennebi M, Gara S, Harzallah L, Gritli S. Cyfra 21 dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx en Tunisie. Bull Cancer. 2004;91:369-372.

[150] Chan KH, Gu YL, Ng F, et al. EBV specific antibody-based and DNA-based assays in serologic diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 2003;105(5):706-709.

[151] Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019; 394(10192):64-80.

[152] Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. Radiother Oncol. 2003; 69(3):227-236.

[153] Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51(4):880-914.

[154] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(3):672-679.

[155] Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23(28):6966-6975.

[156] Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Pfister DG, Wollner N. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46(4):859-864.

[157] Qin DX, Hu YH, Yan JH, et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. Cancer. 1988; 61(6):1117-1124.

[158] Maoleekoonpairoj S, Phromratanapongse P, Puttanuparp S. Phase II study: concurrent chemo-radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Med Assoc Thai. 1997; 80(12):778-784.

[159] Daoud J, Frikha M. Les carcinomes du nasopharynx. Les modalités de la radiothérapie et les associations de la radiothérapie et de la chimiothérapie: état actuel et perspectives [Carcinoma of the nasopharynx. Radiotherapy modalities and combined radiotherapy and chemotherapy: state of the art and perspectives]. Cancer Radiother. 2001; 5 Suppl 1:195s-200s.

[160] Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, et al. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. J Clin Oncol. 1998;16(6):2213-2220.

[161] Ng T, Richards GM, Emery RS, et al. Customized conformal high-dose-rate brachytherapy boost for limited-volume nasopharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(3):754-761.

[162] Prasad U, Wahid MI, Jalaludin MA, Abdullah BJ, Paramsothy M, Abdul-Kareem S. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated with adjuvant chemotherapy subsequent to conventional radical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 53(3):648-655.

[163] Zhan Y, Fan S. Multiple Mechanisms Involving in Radioresistance of Nasopharyngeal Carcinoma. J Cancer. 2020 Apr 25; 11(14):4193-4204.

[164] Kwong DL, Nicholls J, Wei WI, Chua DT, Sham JS, Yuen PW, Cheng AC, Wan KY, Kwong PW, Choy DT. The time course of histologic remission after treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1999 Apr 1;85(7):1446-53.

[165] Lin GW, Wang LX, Ji M, Qian HZ. The use of MR imaging to detect residual versus recurrent nasopharyngeal carcinoma following treatment with radiation therapy. Eur J Radiol. 2013 Dec;82(12):2240-6.

[166] Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, Tullis RH. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer. *J Transl Med*. 2012; 10:134

[167] Tickner JA, Urquhart AJ, Stephenson SA, Richard DJ, O'Byrne KJ. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer. *Front Oncol*. 2014; 4:127.

[168] Khaali W, Moumad K, Ben Driss EK, Benider A, Ben Ayoub W, Hamdi-Cherif M, Boualga K, Hassen E, Corbex M, Khyatti M. No association between TGF-β1 polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in a large North African case-control study. BMC Med Genet. 2016 Oct 12; 17(1):72.

[169] Bourouba M, Zergoun AA, Maffei JS, Chila D, Djennaoui D, Asselah F, Amir-Tidadini ZC, Touil-Boukoffa C, Zaman MH. TNFα antagonization alters NOS2 dependent nasopharyngeal carcinoma tumor growth. Cytokine. 2015 Jul;74(1):157-63.

[170] Zergoun AA, Zebboudj A, Sellam SL, Kariche N, Djennaoui D, Ouraghi S, Kerboua E, Amir-Tidadini ZC, Chilla D, Asselah F, Touil-Boukoffa C, Merghoub T, Bourouba M. IL-6/NOS2 inflammatory signals regulate MMP-9 and MMP-2 activity

and disease outcome in nasopharyngeal carcinoma patients. Tumour Biol. 2016 Mar;37(3):3505-14.

Résumé:

Le carcinome du nasopharynx (NPC) est un cancer d'origine épithéliale qui se développe dans les cellules de la partie supérieur du pharynx.

Ce carcinome est associé à l'infection par le virus d'Epstein Barr et corrélé avec d'autres facteurs génétiques et environnementaux notamment, la consommation de produit de conservation traditionnelle telle que khlii.

Le NPC est caractérisé par une répartition géographique particulière avec trois niveaux d'incidence.

L'Algérie, représente une incidence moyenne du cancer du cavum de 8 à12cas /100 000 habitants par an, cette dernière est en rapport avec : l'âge, le sexe et le type anatomopathologique ainsi que sa relation avec l'infection par le virus EBV et le dosage des marqueurs tumoraux.

L'EBV est un virus ubiquitaire chez l'espèce humaine (plus de 95 % des sujets adultes sont porteurs asymptomatique séropositifs) avec une transmission principalement salivaire.

La protéine LMP1 (latent membrane protein-1) du virus d'Epstein-Barr (EBV) constitue une molécule clé pour la transformation cellulaire et l'effet oncogène de ce virus ; l'objectif de notre travail est de définir le rôle de cet oncogène viral majeur dans l'activation des différentes voies de signalisation impliquées dans le processus du développement tumoral, l'échappement au système immunitaire et la résistance aux différents traitements.

Nous avons conclu dès lors, que le traitement conventionnel (radiothérapie et/ou chimiothérapie) est insuffisant vu la détection tardive de la maladie. De ce fait, nous estimons que la protéine LMP1 pourrait être un meilleur candidat pour le ciblage thérapeutique afin d'augmenter le rendement du traitement.

Mots clés :

Carcinome du Nasopharynx (NPC), Virus d'Epstein Barr (EBV), protéine membranaire latente-1 (LMP-1).

Abstract:

Nasopharynx carcinoma (NPC) is an epithelial cancer that develops in the cells of the upper part of the pharynx.

This carcinoma is associated with infection with the Epstein Barr virus and correlated with other genetic and environmental factors including the consumption of traditional preservatives such as khlii.

The NPC is characterized by a particular geographic distribution with three levels of incidence.

Algeria, represents an average incidence of cavumde cancer 8 to 12cas /100,000 inhabitants per year, the latter is related to: age, sex and anatomopathological type as well as its relationship with infection with the EBV virus and the dosage of tumor markers.

EBV is a ubiquitous virus in the human species (more than 95% of adults are HIV-positive asymptomatic carriers) with mainly salivary transmission.

The Latent Protein-1 protein of the Epstein-Barr virus (EBV) is a key molecule for cell transformation and the oncogenic effect of this virus; the objective of our work is to define the role of this major viral oncogene in the activation of the different signaling pathways involved in the process of tumor development, immune system escape and resistance to different treatments.

We have therefore concluded that conventional treatment (radiotherapy and/or chemotherapy) is insufficient due to late detection of the disease. As a result, we believe that the LMP1 protein may be a better candidate for therapeutic targeting in order to increase treatment performance.

Keywords:

Nasopharyngeal Carcinoma (NPC), Epstein Barr Virus (EBV), Latent Membrane Protein-1 (LMP-1).

ملخص:

سرطان البلعوم الأنفي هو سرطان ضهاري يتطور في خلايا البلعوم العلوي .

ويرتبط هذا السرطان مع العدوى بفيروس ابشتاين بار ويرتبط مع العوامل الوراثية والبيئية الأخرى بما في ذلك استهلاك المواد الحافظة التقليدية مثل الخليع.

ويتميز سرطان البلعوم الأنفي بتوزيع جغرافي معين مع ثلاثة مستويات من الإصابة.

تمثل الجزائر متوسط معدل الإصابة بسرطان الخيشوم من 8 إلى 12 درجة /100.000 نسمة سنوياً، وهذا الأخير يتعلق بما يلي: العمر والجنس ونوع الإمراض التشريحية، فضلاً عن علاقته بعدوى فيروس ابشتاين بار وجرعات علامات الورم.

إن فيروس نقص المناعة البشرية هو فيروس في كل مكان في الجنس البشري (أكثر من 95٪ من البالغين يحملون فيروس نقص المناعة البشرية بدون أعراض) مع انتقال بشكل رئيسي عن طريق اللعاب.

بروتين LMP1 (بروتين الغشاء الكامن-1) لفيروس ابشتاين بار هو جزء رئيسي لتحول الخلايا والتأثير الورمي لهذا الفيروس؛ الهدف من عملنا هو تحديد دور هذا الجين الورمي الفيروسي الرئيسي في تفعيل مسارات الإشارات المختلفة المشاركة في عملية تطور المرض والهروب المناعي ومقاومة العلاجات المختلفة.

لذلك فقد استخلصنا أن العلاج التقليدي (العلاج الإشعاعي و/أو العلاج الكيميائي) غير كاف بسبب الكشف المتأخر عن المرض.ونتيجة لذلك, نعتقد أن بروتين الغشاء الكامن 1 قد يكون أفضل المرشحين للاستهداف العلاجي من اجل زيادة كفاءة العلاج.

الكلمات الأساسية:

سرطان البلعوم الأنفي (NPC) , فيروس إبشتاين بار(EBV) , بروتين الغشاء الكامن -1(LMP-1) .