REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :

- **BELDJERDI Ilhem**
- **ACHOURI Selma**

Thème :

Etude de la toxicité des nanoparticules d'alginate /gélatine chez les souris, enquête épidémiologique sur le cancer du nasopharynx

Soutenue publiquement le : 15 /06 /2023. Devant le jury composé de :

Mr BENHAFRI Nadir	**MAA**	**Yahia Fares**	**Président**
Mme GASMI Sarah Nawel	**MCA**	**Yahia Fares**	**Examinatrice**
Mme BENACHOUR Karine	**Professeur**	**Yahia Fares**	**Encadrant**
Mr BERREKIA Missoum	**Doctorant**	**Yahia Fares**	**Co-Encadrant**

Année universitaire 2022/2023

REMERCIMENT :

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, en commençant par notre chère professeur ***Mme BENACHOUR Karine****, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance et sa Patience..*

Nous tenons à remercier ***M. BERRKIA Missoum*** *pour avoir dirigé ce travail. Nous le remercions également pour son soutien et ses conseils. Nous lui exprimons toutes nos gratitudes à travers l'achèvement de ce travail.*

Nous remercions profondément les membres du jury ***Mr. BENHEFRI*** *et* ***Mme. GACEMI Sarah Nawel*** *qui ont sacrifié de son temps afin d'évaluer ce travail. Toutes nos gratitudes*

Nous adressons également nos remerciements à ***Mme bahria Karima*** *pour sa gentillesse, sa disponibilité et son immense bienveillance pendant toute cette période*

Nous tenons à remercier aussi les ingénieures de laboratoire de recherche

En fin, nous remercions tous nos enseignants sans exception de l'université Yahia Farés à Médéa.

Dédicace

*Je commence par rendre grâce au **Dieu** le Tout Puissant, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a donné pour arriver à ce stade et de m'avoir donné la force d'accomplir mes études.*

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions,

*je dédie ce mémoire : **A Mes très chèrs parents***

A la meilleure maman au monde qui m'a toujours soutenue et qui me donne la force pour continuer malgré les échecs et les moments difficiles. A mon héros papa, qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis aujourd'hui, merci papa parce que tu es toujours derrière moi. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous apporte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Vous avez toujours été présents pour moi, m'entourer de votre bienveillance. Ce travail n'est que le fruit de votre soutien, de vos encouragements, de vos prières et de votre amour si profond. Que Dieu le Tout Puissant vous garde avec un plein espoir de santé, de bonheur, de prospérité et de longue vie, je vous dis merci infiniment.

A mes deux sœurs et mon frère Je vous remercie pour votre gentillesse, dans les moments les plus difficiles, je vous souhaite une vie prospère et pleine d'amour, de joie et de réussite.

A toute ma famille Mercie pour votre soutien continu !

Ilhem

Dédicace :

Grace à Dieu tout clément et miséricordieux, Qui m'a tracé la route, et ma donnée le pouvoir et le courage de continuer jusqu'à la fin.

Je dédie ce mémoire :

A Mes très chers Parents :

Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

A mes chères sœurs : Siham et samah

A mon chère frère : Tarek

A mes tentes, mes oncles et à leurs enfants. A toute la famille et mes cousins

A mes amis (es) les plus chers qui se reconnaitront, merci d'être là depuis toutes ces années. Aux bons moments que nous avons passés ensemble et ceux que nous partagerons encore

A tous ceux qui ont contribué à mon bien être et ceux qui mon soutenu de loin ou de prés

A mes enseignants et mon encadreur M. BERRKIA Missoum Qui m'a guidé et encouragé.

Selma.

Résumé :

Résumé :

Le cancer du nasopharynx (NPC) représente une des tumeurs épithéliales les plus fréquentes dans les régions à risque intermédiaire. Dans les pays du Maghreb, il représente le premier cancer des adolescents âgés de 15 à 20 ans. L'Epstein-Barr virus (EBV) est le facteur étiologique le plus important. Le carcinome indifférencié de type nasopharyngé (UCNT) représente le type histologique le plus fréquent. Le traitement repose essentiellement sur la radiothérapie et la chimiothérapie.

Lors de l'introduction d'un médicament dans l'organisme, le principe actif rencontre des barrières naturelles qui peuvent limiter son efficacité C'est ainsi que de nombreuses molécules peinent à traverser les membranes cellulaires, car elles sont trop hydrophiles ou ont un poids moléculaire trop élevé .Dans l'objectif d'améliorer l'efficacité des médicaments thérapeutique, on utilise des nano-vecteurs pour encapsuler les principes actifs (arsenic de sodium) et les véhiculer vers leurs cibles.

A cet égard nous avons effectué une étude expérimentale de la toxicité des nanoparticules d'alginate-gélatine chez la souris suivie d'une étude rétrospective du profil épidémiologique du cancer du cavum au niveau d'un centre de traitement du cancer en Algérie.

L'étude a été basée sur un échantillon de 276 cas de cancer du cavum recensés dans le service d'Oncologie Médicale du Centre Anti Cancer (CAC) – CHU de Blida. Sur une période allant de 2013 jusqu'à 2023.

Les résultats de notre étude ont révélé la participation d'autres facteurs de risque dans la progression de l'infection EBV en lésions cancéreuses dans le cavum ; notamment, les nitrosamines volatiles, le tabagisme, et mêmes des facteurs génétiques

Mots clés : Cancer du cavum, Epstein-Barr, Nanoparticules, UC

Abstract :

Abstract :

Nasopharynx cancer (NPC) is one of the Most Common epithelial tumours in areas of intermediate risk. In the Maghreb countries, it is the first cancer of adolescents aged 15 to 20. Epstein-Barr virus (EBV) is the most important etiological factor, Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (UCNT) is the most common histological type. Treatment is mainly based on radiation and chemotherapy.

When a drug is introduced into the body, the active principle encounters natural barriers that can limit its effectiveness Thus, many molecules struggle to cross cell membranes, because they are too hydrophilic or have too high molecular weight . In order to improve the effectiveness of therapeutic drugs, nanovectors are used to encapsulate the active ingredients (sodium arsenic) and convey them to their targets.

In this regard we carried out an experimental study of the toxicity of alginate-gelatin nanoparticles in mice followed by a retrospective study of the epidemiological profile of cavum cancer at a cancer treatment centre in Algeria.

The study was based on a sample of 276 cases of cavum cancer identified in the Medical Oncology Department of the Centre Anti Cancer (CAC) – CHU de Blida. Over a period from 2013 to 2023.

The results of our study revealed the involvement of other risk factors in the progression of EBV infection to cancer lesions in cavum; notably, volatile nitrosamines, smoking, and even genetic factors

Keywords: Cavum cancer , Epstein-Barr ,Nanoparticles ,UCNT

الملخص:

يعد سرطان البلعوم الانفي أحد أكثر الاورام ال الظهارية شيوعًا في المناطق ذات المخاطر المتوسطة.

في بلدان المغرب العربي، هو أول سرطان للمراهقين الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و20 عامًا.

يعد فيروس إبشتاين بار هم عامل مسبب. سرطان البلعوم الأنفي غير المتميز هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا. يعتمد العلاج بشكل أساسي على العلاج الإشعاعي والكيميائي. عندما يتم إدخال دواء إلى الجسم، يواجه المبدأ النشط حواجز طبيعية يمكن أن تحد من فعاليته، وبالتالي، تكافح العديد من الجزيئات لعبور أغشية الخلايا، لأنها محبة للماء للغاية أو لها وزن جزيئي مرتفع للغاية. من أجل تحسين فعالية الأدوية العلاجية، يتم استخدام الأجهزة النانوية لتغليف المكونات النشطة

(زرنيخ الصوديوم) ونقلها إلى أهدافها.

في هذا الصدد، أجرينا دراسة تجريبية لسمية جسيمات الجيلاتين النانوية في الفئران تليها دراسة بأثر رجعي للمظهر الوبائي لسرطان البلعوم في مركز علاج السرطان في الجزائر.
استندت الدراسة إلى عينة من 276 حالة إصابة بسرطان الكهوف تم تحديدها في قسم الأورام الطبية بمركز مكافحة السرطان
مستشفى الجامعي فرانس فانون البليدة. خلال فترة من 2013 إلى 2023. بالإضافة إلى 38 استبيانًا مكتملًا عبر مقابلات مع المرضى.
كشفت نتائج دراستنا عن مشاركة عوامل الخطر الأخرى في تطور عدوى EBV إلى آفات السرطان في البلعوم؛ بالأخص النيتروسامين المتقلب والتدخين وحتى العوامل الوراثية

TABLE DES MATIERE :

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Table des matières :

Liste e des tables

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre 01 : généralité sue le cancer du nasopharynx

1. Anatomie du nasopharynx 03
2. Les parois et les rapports 03
   - 2.1. Paroi latérale 04
   - 2.2. Paroi antérieure 04
   - 2.3. Paroi inférieure 04
   - 2.4. Paroi supérieure 04
3. Vascularisation et innervation 05
   - 3.1. Vascularisation 06
   - 3.2. Innervation 06
4. Drainage lymphatique 07
5. La muqueuse du nasopharynx 07
6. L'histoire de cancer du nasopharynx 08
7. Définition de cancer du nasopharynx 08
8. Histopathologie de cancer du nasopharynx 09
9. Epidémiologie de cancer du nasopharynx 10
10. Etiologie et facture de risque 11
11. Diagnostic de cancer du nasopharynx 15
12. Traitement de nasopharynx 16

TABLE DES MATIERE :

Chapitre 02 : utilisation des nanoparticules dans la cancer-thérapie

1. Nanoparticules 18
    1.1. Définition des nanoparticules 18
    1.2. Avantage des nanoparticules 19
    1.3. Inconvénient des nanoparticules 20
2. Domaines d'application des nanoparticules 22
3. Les différents candidats de préparation des nanoparticules 24
    3.1. Les composites 24
    3.2. Les polymères synthétiques 24
    3.3. Les bio-polymères 24
        3.3.1. L'alginate 25
        3.3.2. La gélatine 25
        3.3.3. La coacervat alginate-gélatine+ 25
4. Les nanoparticules multifonctionnelles 26
5. Les nanoparticules et la thérapie anti-tumorale 27
    5.1. Le ciblage passif (effet EPR) 28
    5.2. Le ciblage actif 29

Chapitre 03 : Arsenite

1. Généralité sur l'arsenite 31
2. Toxicité de l'arsenic 31
    2.1. Toxicité aiguë 31
    2.2. Toxicité chronique 33
3. Modalité d'entrer de l'arsenite dans les cellules 35
4. Effet de l'arsenite sur le cycle cellulaire 35
5. Voie de signalisation de l'arsenic 36
    5.1. Voie de signalisation de MAPK 36
    5.2. Voie de signalisation de NF-κB 37
    5.3. Voie de signalisation Nrf2 38
6. Arsenic dans l'univers thérapeutique 39

TABLE DES MATIERE :

Partie expérimentale :

Matériels et méthodes :

1. Produits chimiques 42
2. Présentation de travaille 42
3. Etude épidémiologique 42
4. Etude histologique 42

- Sacrifice 43
- Technique histologique 43
- Préparation des tissus pour coupes en paraffine 43
- Fixation 43
- Déshydratation 44
- Imprégnation 44
- Inclusion 44
- Confection des coupes et étalement 44
- Coloration des coupes 44
- Déparaffinage et réhydratation 44
- Coloration HE 45
- Montage et observation 45

Résultat et discussion :

Partie épidémiologique

1. Résultat de l'étude rétrospective 46

Les critères étudiés 46

1.1.1. Selon l'année 46
1.1.2. Selon L'origine 47
1.1.3. Selon Le sexe 48
1.1.4. Selon L'âge 49
1.1.5. Selon ATCDs personnels 51
1.1.6. Selon ATCDs familials 52
1.1.7. Selon l'Habitude alimentaires 53
1.1.8. Selon les signes révélateurs 54
1.1.9. selon l'Habitude toxique 55

TABLE DES MATIERE :

1.1.10. selon les stades de la tumeur 56
1.1.11. selon la localisation métastatique 57
2. résulta de l'étude histologique 59
2.1 Nanoparticules vide 59
2.2. Arsenite de sodium pur..... 61
2.3. Nanoparticules chargé d'arsenite de sodium 62

Discussion 65

Conclusion 67

Références 68

Liste des figures :

Figure 01 : anatomie de nasopharynx 03

Figure 02 : les parois du nasopharynx 04

Figure 03 : vascularisation du nasophrynx. 05

Figure 04 : innervation du nasopharynx 06

Figure 05 : Carcinome non kératinisant différencié 08

Figure 06 : carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant 09

Figure 07 : carte de répartition géographique de NPC dans le monde 10

Figure 08 : Activation des voies de transduction du signal par LMP-1..... 12

Figure 09 : signalisation de NF-KB dans les cellules de NPC 14

Figure 10 : Dimension relative des nanoparticules par rapport aux éléments 19
Figure 11 : schéma formes inorganiques d'arsenic 20

Figure 12 : Des nanovecteurs pour encapsuler les médicaments…..... 20

Figure 13 : Tableau de Résultats des études publiées concernant l'impact des NPs sur la lignée spermatique et le testicule..... 21

Figure 14 : Tableau des Exemples de champs d'application en fonction du type de nanoparticule..... 22

Figure 15 : Les systèmes de nanoparticules multifonctionnels. 26

TABLE DES MATIERE :

Figure 16 : Ciblage passif des tumeurs avec des nanoparticules 28

Figure 17 : Ciblage actif de cellules cancéreuses par une nanoparticule d'or fonctionnalisée grâce à des anticorps adaptés à sa surface 29

Figure 18 : schéma d'arsenite de sodium 30

Figure 19 : Photomicrographie du foie traité par arsenite de sodium 31

Figure 20 : Ongle avec des bandes de Mees 32

Figure 21 : Hyperkératose 32

Figure 22 : voie de signalisation de MAPK induit par l'arsenic 36

Figure 23 : Activation et inhibition de NF-κβ à différentes concentrations d'arsenic 37

Figure 24 : Voie de signalisation Nrf2 activer par l'arsenic 38

Figure 25 : répartition des cas selon l'année. 45

Figure 26 : Répartition des cas selon l'origine 46

Figure 27 **:** La répartition du cancer de nasopharynx selon le sexe. 47

Figure 28 **:** Répartition du nombre de cas par tranche d'âge dans les deux sexes .. 48

Figure 29 : Répartition des cas selon l'ATCD personnel 50

Figure 30 : repartition des cas selon antecedents familial 51

Figure 31 : répartition des cas selon l'habitude alimentaire 52

Figure 32: Répartition des cas selon les signes révélateurs 53

Figure 33: Répartition des cas selon l'habitude toxique 54

Figure 34 : Répartition des cas selon le stade de la tumeur 55

Figure 35 : Répartition des cas selon la localisation métastatique 56

Figure 36: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose 1) GX 40 58

Figure 37: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose2) GX 40 59

TABLE DES MATIERE :

Figure 38: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose3) GX 40 59
Figure 39: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose1) GX 40 60
Figure 40: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose2) GX 40 60
Figure 41: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose3) GX 40 61
Figure 42: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose1) GX 40 61
Figure 43: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose2) GX 40 62
Figure 44: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose3) GX 40 62
Figure 45: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 1) GX 40 63
Figure 46: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 2) GX 40 63
Figure 47: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 3). GX 40 64

Résumé :

Liste d'abréviation :

NPC :	Nasopharyngal Carcinoma
EBV :	Virus d'Epstein-Barr
UCNT :	Undifferentiated Carcinoma Nasopharyngeal Type)
LMP :	Latent Membrane Protein
EBNA :	Epstein Barr Nuclear Antigen
ARN :	acide ribonucléique
ADN :	acide désoxyribonucléique
NF-κB :	nuclear factor κB
MAPK :	Mitogen-activated protein kinases
CTAR :	C-Terminal Activation Region (Epstein-Barr virus)
HIF-1 :	Hypoxia-inducible factor-1
ERK :	extracellular signal-regulated kinase
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
TDM :	Tomodensitométrie
NPs :	Nanoparticules
ISO :	International Organization for Standardization
AS3+ :	méta-arsénite trivalent
AS5+ :	arséniate pentavalent
HTA :	hypertension artérielle
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CDK :	Cyclin Dependent Kinase
ATF :	Activating Transcription Factor
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
AP-1 :	Activator protein 1
JNK :	Jun N-terminal kinase
ROS :	Reactive oxygen species
IκB :	inhibitor of NF-κB
IKK :	Inhibitor KB Kinase
Nrf2 :	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
Keap 1 :	Kelch-like ECH-associated protein 1

Résumé :

CAC :	Centre Anti-Cancer
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
VHC :	Hepatitis C Virus
HSV1 :	virus herpès simplex de type 1
LPA :	leucémie promyélocytaire aiguë
Ag :	Argent

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 et sa radio-chimio-curabilité. Il représente un des cancers les plus importants dans notre pays, avec une incidence moyenne de 9.38 cas/100.000 habitants par an (Globocan 2020).

Bien que la radiothérapie (RT) et la combinaison radiothérapie-chimiothérapie restent les thérapies de choix pour les formes non métastatiques et les cas avancés en comparaison à la chimiothérapie seule, des cas de récidives tumorales caractérisés par l'expression de l'oncogène majeur d'origine virale (LMP1) demeurent enregistrés à hauteur de 30% à 50% des cas (Zergoun et al. 2022, You et al 2020).

Pour faire face aux récidivités tumorales, l'utilisation des nanovectorisation suscite d'immenses espoirs pour le traitement de maladies graves, notamment les pathologies cancéreuses. Au cours des dernières décennies, De nombreuses études préconisent l'application d'une nouvelle approche thérapeutique fondée sur l'encapsulation de médicaments anticancéreux dans les nanoporteurs comme outils de ciblage spécifiques aux cellules tumorales sans endommager les cellules saines. (Pérez-herrero & Fernández-medarde, 2015). Cette administration cible de médicaments (ATD) améliore l'accumulation de médicaments au site cible (Dhavale et al. 2018)-(Mahmoudi et al. 2011) et réduit les effets secondaires (Patel et al. 2016).

De nombreux matériaux ont été suggérés pour le développement de ces systèmes d'administration de médicaments où les biomatériaux représentent les meilleurs candidats en raison de leurs caractéristiques polyvalentes, y compris la biocompatibilité, la biodégradabilité et une faible immunogénicité (Elbialy et Mohamed, 2020).

Les particules à base de polymères d'une taille de 100 à 200 nm sont l'un des systèmes de vectorisation utilisés pour cibler et prolonger la libération de médicaments (Kumar et Sawant, 2013) -(Cho et al. 2008).

La méta-arsenite de sodium ($NaAsO_2$) est un puissant médicament anticancéreux contre les cellules cancéreuses de la prostate et les xénogreffes, qui font actuellement l'objet d'essais cliniques de phase I/II (Kim et al. 2017). De plus, on a démontré que $NaAsO_2$ causait la mort

cellulaire dans le carcinome nosopharyngé Culture cellulaire en induisant l'apoptose (Zebboudj et al. 2014)

1. Anatomie :

Le nasopharynx, cavum, rhinopharynx ou épipharynx est une cavité aérienne constitue la partie supérieur du oropharynx (isthme pharyngien).

Elle est situé en arrière des fosses nasales (choanes) ; au-dessus du palais mou ; et sous le corp du sphénoïde (base du crane) correspond à la partie basilaire de l'os accipital. Le nasopharynx a un rôle respiratoire et phonatoire. (w & Mitchell, 2004)

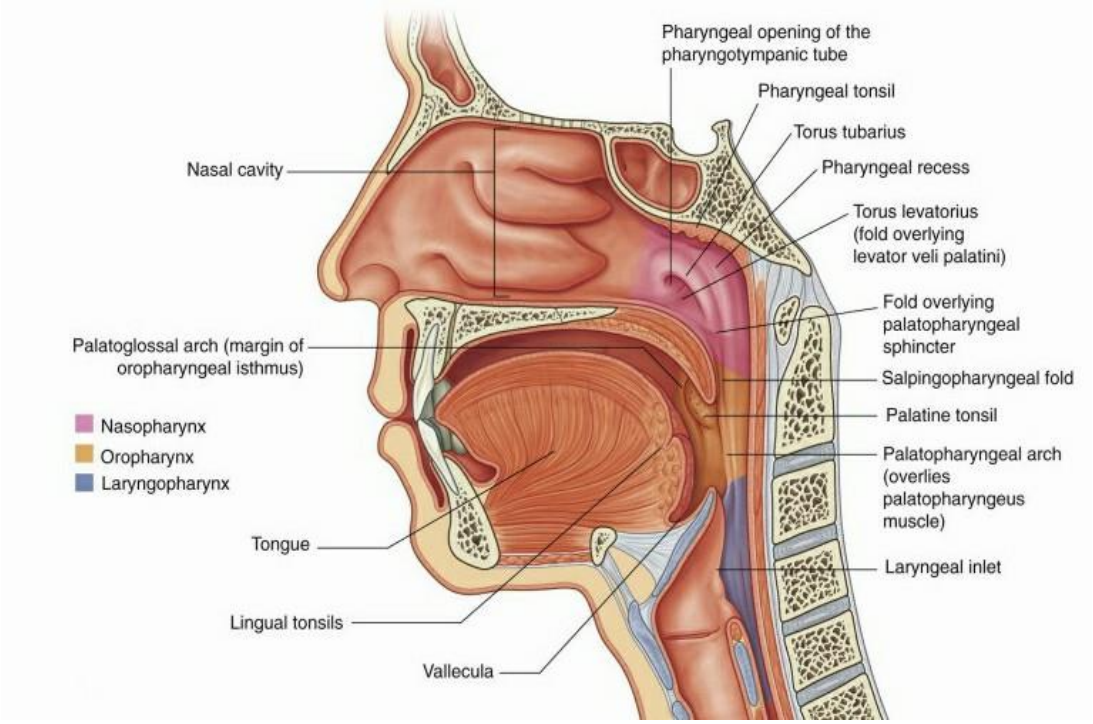


Figure 01 : Anatomie du nasopharynx. (w & Mitchell, 2004)

2. *Les parois et rapports :*

2.1. Paroi latérale :

Est Musculo-aponévrotique ; tapissé en dedans par le fascia pharyngo basilaire et en dehors par l'aponévrose péri-pharyngienne.

Elle est caractérisé par la présence de :

- L'ostium pharyngien de la trompe auditive
- Récessus pharyngien (fossette de Rosenmüller)

Leurs rapports :

- Trompe auditive ; les muscles vélaires
- La base du crâne.

- Espace préstylien
- Espace retro-stylien.

2.2.Paroi antérieur :

En avant, elle est ouverte et en continuité avec les cavités nasales par les choanes séparées par la cloison médian (septum). (KAMINA, 2013)

Leurs rapports :

- Fosse nasale

2.3.Paroi inférieure :

Elle correspond à face postéro supérieur du voile du palais et l'oropharynx.

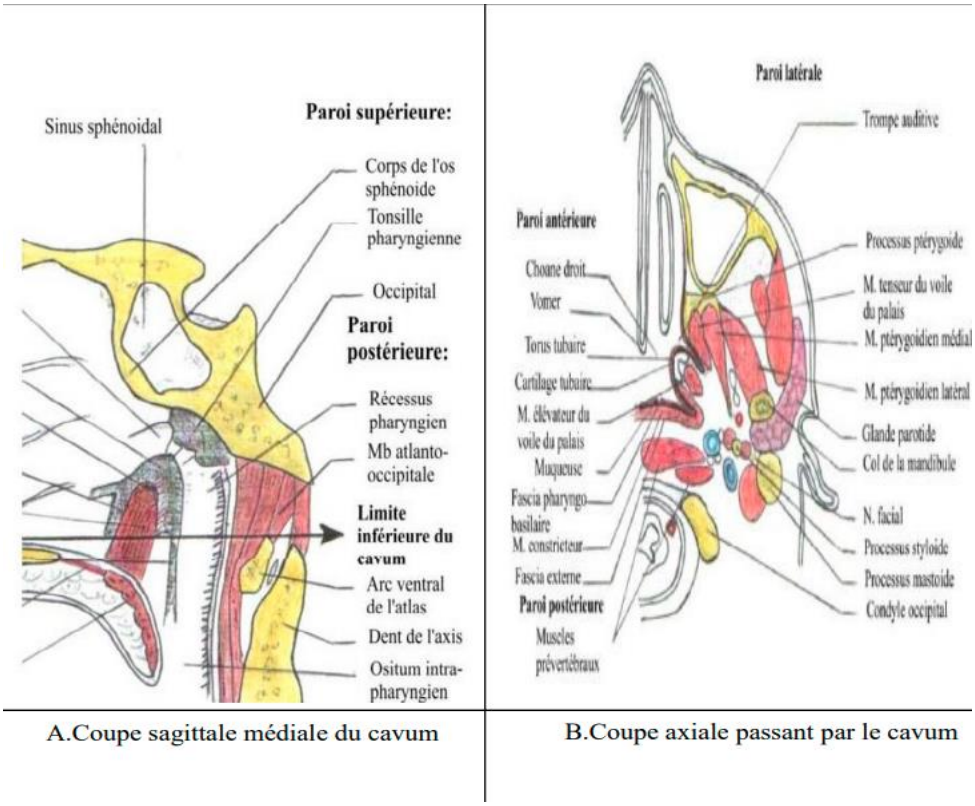
Leurs rapports :

- Voile du palais
- oropharynx : base la langue et amygdales platine

2.4.Paroi postérieure :

En arrière, elle répond :

- à l'espace rétro-pharyngé
- aux muscles pré vertébraux
- au processus basilaire de l'os occipital l'arc antérieur de l'atlas et à la moitié supérieure de la dent de l'axis.(Thérapeutiques, 2020)



A.Coupe sagittale médiale du cavum B.Coupe axiale passant par le cavum

Figure 02 : les parois du nasopharynx.

3. Vascularisation et innervation :

3.1.Vascularisation :

La vascularisation du nasophrynx est assuré par des branches de l'artère carotide externe, l'artère maxillaire (artère ptérygopalatine), de l'artère faciale (artère palatine ascendante) et de l'artère pharyngienne ascendante (artère pharyngienne supérieure). Le drainage veineux s'effectue par le plexus veineux pharyngien, le plexus veineux ptérygoïdien qui se drainent toutes principalement dans la veine jugulaire interne. (figure 03) (Hansen, 2014) (Mankowski & Bordoni, 2022)

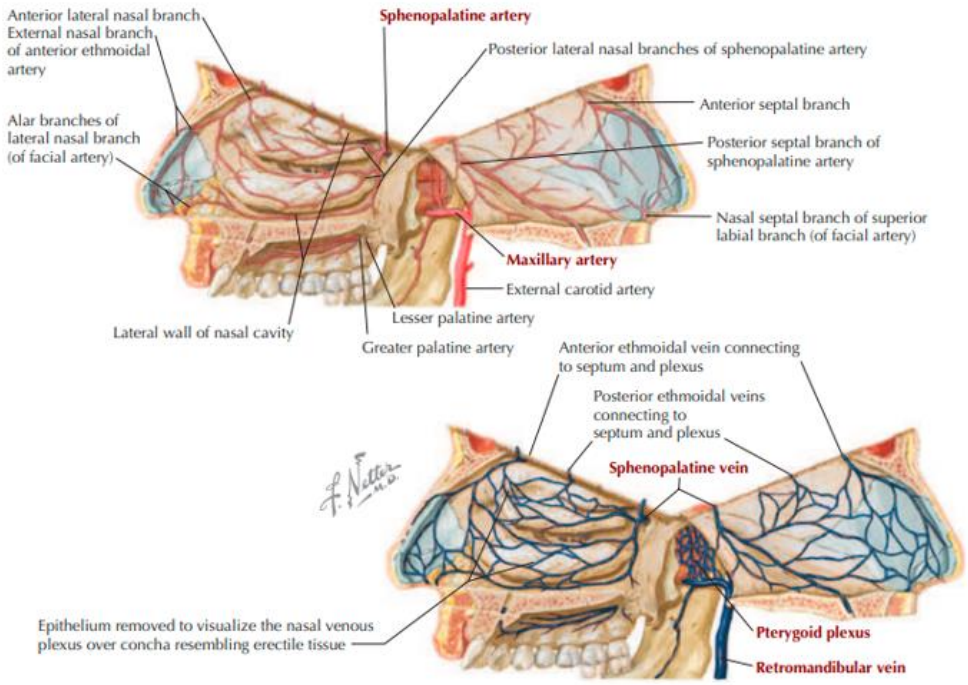


Figure 03 : vascularisation du nasophrynx. (Hansen, 2014)

3.2.Innervation :

L'innervation du nasopharynx (figure 04) s'effectué par le plexus pharyngien qui formé par les branches pharyngien du CN V2, qui passé par le ganglion sphénopalatin. Branches motrice du plexus pharyngien provient des nerfs glossopharyngien et les nerfs vague, les nerfs IX assure l'innervation sensorielle postérieure et la motricité du muscle stylopharyngien, et Le nerf (X) et ses branches assurent l'innervation motrice de tous les autres muscles pharyngiennes.(Hansen, 2014) (Bui1 & Das2, 2022).

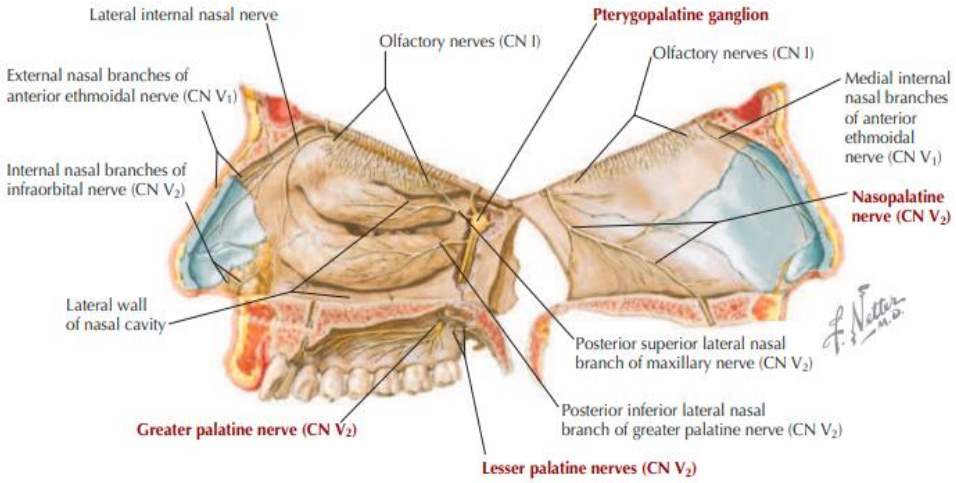


Figure 04 : innervation du nasopharynx. (Hansen, 2014)

4. Le drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique du nasopharynx est particulièrement important d'un point de vue clinique pour les patients atteints de carcinome nasopharyngé.

Le système initial de collecte de la lymphe est un réseau capillaire dans la membrane muqueuse, qui est connecté à un réseau similaire à des cavités nasales. Les ganglions lymphatiques de premier voie sont les ganglions rétropharyngiens, appelés ganglions de Rouvière à proximité des nerfs crânien IX, X, XI (foramen jugulaire) et XII (canal condylien antérieure). La deuxième voie de drainage se fait au niveau de la confluence de spinal accessoire et de la veine jugulaire avec en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe de la mastoïde caractéristique de la tumeur de nasopharynx. La troisième voie se fait vers les ganglions sous digastriques puis le reste des ganglions jugulaires internes.(Thérapeutiques, 2020) (Mankowski & Bordoni, 2022).

5. La muqueuse de nasopharynx :

La muqueuse nasopharyngée présente de nombreux plis et cryptes. Elle est constituée d'un type particulier d'épithélium pavimenteux stratifié, appelé épithélium intermédiaire ou transitionnel.(Tsao et al., 2014)

6. L'histoire de la maladie :

Les premières traces de cancers cervico-faciaux ont été retrouvées sur des momies égyptiennes datant de 5000 ans av. J.-C. Il a en particulier été mis en évidence trois cas de cancer du cavum et trois cas d'ostéosarcome du maxillaire .(Marandas, 2011)

La première description clinique d'un NPC dans la littérature occidentale a été attribuée à Durand-Fardel en 1837 Cependant, ce n'est qu'au début du 20ème siècle que l'origine nasopharyngée de la tumeur a été reconnue pour la première fois(Rickinson & Lo, 2019)

7. Le cancer de nasopharynx :

Le cancer du nasopharynx (**NPC**) est l'un des cancers les plus fréquents dans la tête et le cou, est une tumeur maligne dont la répartition géographique et ethnique est inhabituelle dans le monde ; Leur site anatomique est également unique, ce qui peut impliquer un rôle contributif du microenvironnement dans sa pathogenèse.

Dans le monde, environ 65 000 nouveaux cas de NPC sont signalés chaque année et plus de 80 % d'entre eux proviennent du sud de la Chine et de l'Asie du Sud-Est ; les hommes ont deux à trois fois plus chance de développer la maladie que les femmes.

Les personnes âgées sont plus exposées au risque de rechute et ont un taux de survie plus faible. Par ailleurs, le taux de mortalité le plus élevé a été observé chez les personnes âgées de plus de 85 ans.

Les facteurs de risque les plus importants pour le NPC sont :

- des facteurs environnementaux
- des facteurs génétiques
- des facteurs vireux (EBV).(Salehiniya et al., 2018)(Tsao et al., 2014)(Tao & Chan, 2007)(Weber et al., 2003)

8. Histopathologie :

La plupart des cancers de la tête et du cou sont (90 %) de nasopharynx, et ce dernier est le siège de diverses tumeurs histopathologies malignes. La classification utilisée celle de l'OMS reconnaît trois types :

- **type(I) :** carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant
- **type (II) :** épidermoïde non kératinisant

- **type(III) :** carcinome indifférencié ou UCNT (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type). La Forme histologique la plus fréquente.

- épidermoïde non kératinisant :

Caractérisé soit par des cellules avec des marges cellulaires biens définies qui forme un motif stratifié mais ne produisent pas de kératine, soit par des cellules avec des marges cellulaires indistinctes et un motif syncytial. Cette forme est peu difficile a diagnostiquée. (PANG, 1960).

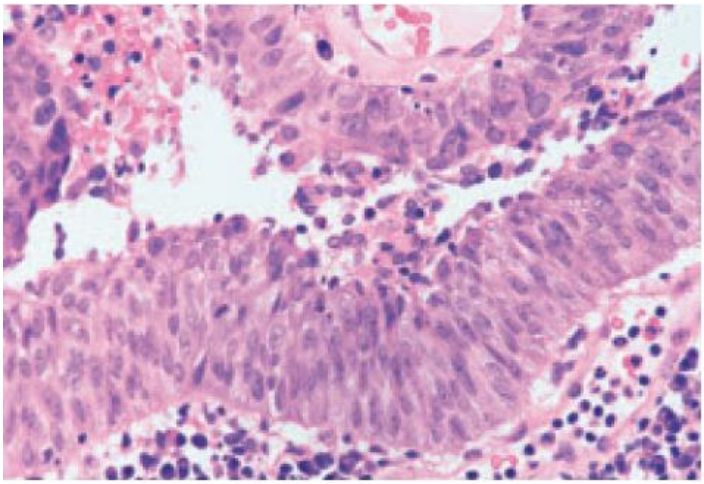


Figure 05 : Carcinome non kératinisant différencié. (Manfrini, 2019)

- carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant :

Il s'agit d'un carcinome invasif présentant une différenciation malpigienne Les cellules tumorales sont polygonales et stratifiées. Les limites des cellules sont distinctes et séparées par des ponts intercellulaires et produit la kératine.(Manfrini, 2019).

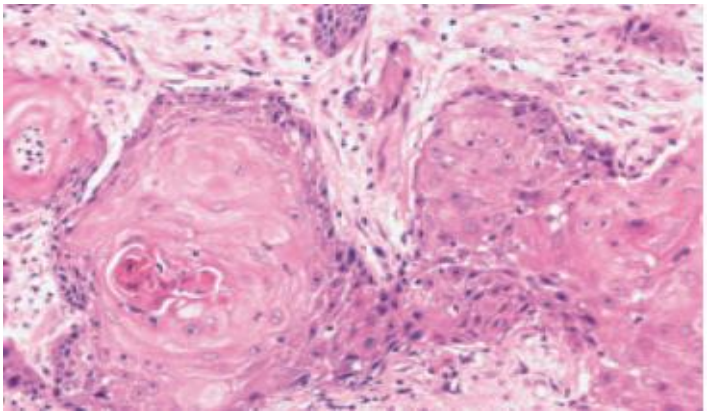


Figure 06 : carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant. (Manfrini, 2019)

- carcinome indifférencié ou UCNT :

Est le type de carcinome le plus répandu dans les zones endémiques.

Prévalent dans les zones endémiques, est étroitement lié à l'infection par l'EBV et présente une kératinisation rare ou inexistante, peuvent être mélangés à des lymphocytes (lymphoépithéliomateux).(Weber et al., 2003).

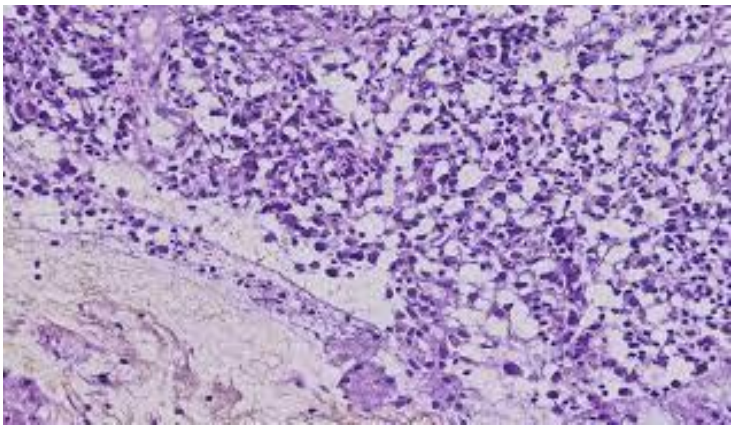


Figure 07 : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type(Manfrini, 2019)

9. *Epidémiologie* :

- ***La répartition géographique :***

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

- Une zone à fréquence très haute : tel que le sud-est asiatique et le sud de la Chine avec une incidence supérieure à 20/10 000.

- Une zone à fréquence intermédiaire : Le bassin méditerranéen et le Maghreb représentent des zones d'incidence intermédiaire (< 10/100 000).

- Une zone à fréquence faible : En Europe et aux États-Unis, le CNP est une maladie plus rare et sporadique avec une incidence inférieure à 1/100 000. (Boussen, Bouaouina, Mokni-baizig, et al., 2005)

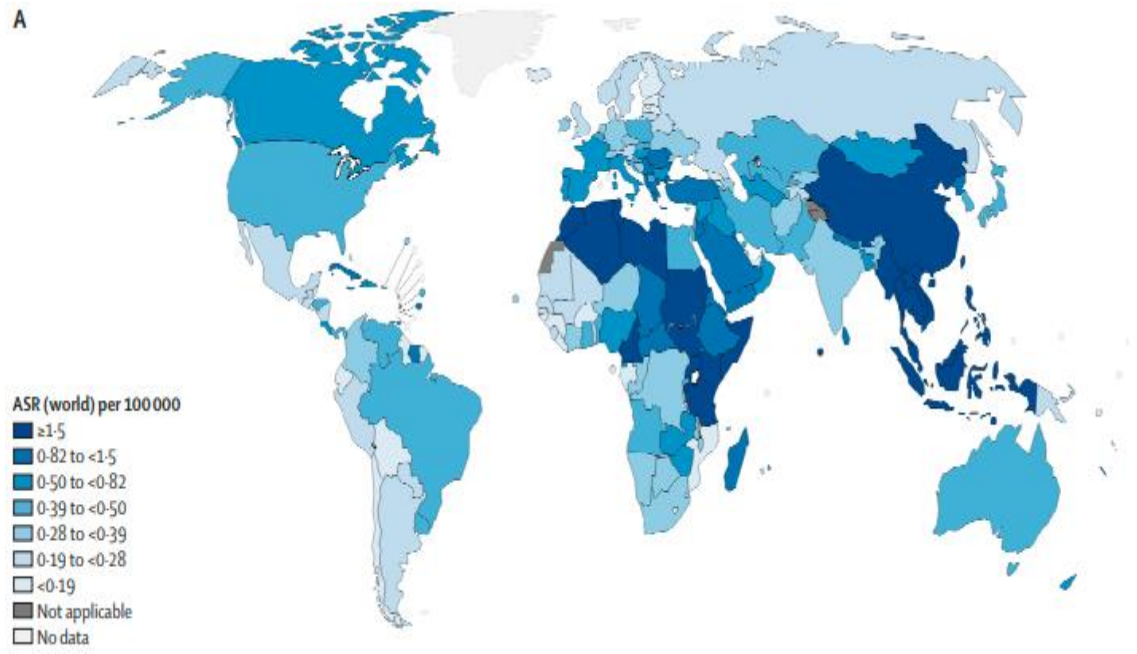


Figure 08 : carte de répartition géographique de NPC dans le monde. (Y. P. Chen et al., 2019)

- **Le sexe :**

L'incidence du carcinome nasopharyngé est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans un rapport de 3 à 1. (Y. P. Chen et al., 2019)

- **L'âge :**

Les cas de cancer de nasopharynx (NPC) sont signalés dans tous les groupes d'âge, il existe un pic bimodal d'incidence chez les personnes âgées de 30 à 40 ans et de 50 à 60 ans, et il survient chez les patients de moins de 30 ans dans environ 5 % à 10 % des cas. (Weber et al., 2003)

10.Etiologie et facteur de risque :

- **Les facteurs génétiques :**

La recherche génétique sur le cancer du nasopharynx se concentre sur les gènes de l'antigène leucocytaire humain. La population du sud de la Chine a mis en évidence une association positive du cancer du nasopharynx avec un risque accru pour les HLA-A2, B14, B46 et une association inverse avec les HLA-A11, B13 et B22.

Et Plusieurs rapports montrent que les mutations de p53 sont peu fréquentes dans les cancers du nasopharynx indifférenciés ; Une délétion homozygote du locus p16 et

du chromosome 9p21/22 a été trouvée dans la plupart des cas étudiés.(Salehiniya et al., 2018)(Tsao et al., 2014)(PANG, 1960)

- ***Les facteurs environnementaux :***

L'exposition environnementale la plus importante chez les chinois est le poisson salé et d'autres aliments conservés contenant des nitrosamines volatiles, qui sont des substances chimiques mutagènes ; Les nitrosamines volatiles présentes dans certains aliments traditionnels du sud de la Chine ont été considérées comme des agents cancérigènes potentiels pour le développement de la **NPC**.

Des études antérieures ont montré que l'ingestion de poisson salé, en particulier pendant l'enfance, est en corrélation avec un risque accru de **NPC** dans les populations endémiques.

D'autres facteurs environnementaux associés au risque de NPC ont également été signalés, tels que l'utilisation d'herbes chinoises, la présence de métaux lourds (nickel) dans la zone endémique, l'alcool et même une infection fongique dans la cavité nasale. (Tsao et al., 2014)(Tao & Chan, 2007)

- ***Les facteurs viraux :***

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un agent infectieux ubiquitaire qui infecte plus de 90 % de la population mondiale, L'EBV est lié au développement de plusieurs tumeurs malignes, principalement d'origine lymphoïde et épithéliale, y compris le lymphome post-transplantation, lymphomes associés au SIDA, la maladie de Hodgkin, le Lymphome à cellules T, le carcinome nasopharyngé (NPC). (Gurumurthy et al., 2018).

EBV est infect à la fois les cellules B et les cellules épithéliales, induisant une prolifération lymphoïde nasopharyngées en se fixant spécifiquement à leur surface grâce à l'interaction entre la protéine gp350/220 de l'enveloppe virale et la molécule CD21 qui présent à surface la membrane plasmique des cellules B. (Tsao et al., 2017).

Ce virus existe sous deux phases, latente et lytique ; Pendant le cycle latent, l'EBV exprime trois protéines membranaires(LMP-1, LMP-2A et LMP-2B), six antigènes nucléaires (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C et EBNA-LP), et deux petits ARN nucléaires non codants (EBER).(Gurumurthy et al., 2018)

Pendant le cycle lytique ; l'expression des gènes précoces immédiats (IE) tels que BZLF1 et BRLF1 qui induite par le stress cellulaire. (Richardo et al., 2020)

La protéine LMP1, une protéine membranaire de 63 kD considéré comme l'oncogène de l'EBV, jouer un rôle clé dans la pathogenèse du NPC ; elle est capable d'induire une série de changements phénotypiques à la fois dans les cellules B et les cellules épithéliales (Du et al., 2006) (See et al., 2008)

Leur expression modifie les cellules lymphoïdes, et induit l'expression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans les cellules épithéliales. LMP1 induit également l'expression de CD40 et la sécrétion d'IL-6 dans les cellules épithéliales et diminue l'expression des cytokératines et de l'E-cadhérine. (Gurumurthy et al., 2018).

La protéine LMP1 peut être subdivisée en trois parties : un segment Nterminal (NT) cytosolique de 24 aa, une partie de 162 aa composée de 6 domaines transmembranaires (TM) et d'un domaine C-terminal (CT) cytosolique de 200 aa . Le domaine NT, Il joue un rôle important dans l'orientation et l'ancrage de LMP1 à la membrane et dans son agrégation constitutive. La région transmembranaire (TM) est impliquée dans la localisation de LMP1 à la membrane, au niveau de radeaux lipidiques,et est identifiés par deux domaines dans le carboxy terminus cytoplasmique CTAR1 et CTAR2 qui permettent le recrutement d'adaptateurs cellulaires associés à la famille du récepteur au TNF, les TRAF (Gurumurthy et al., 2018).

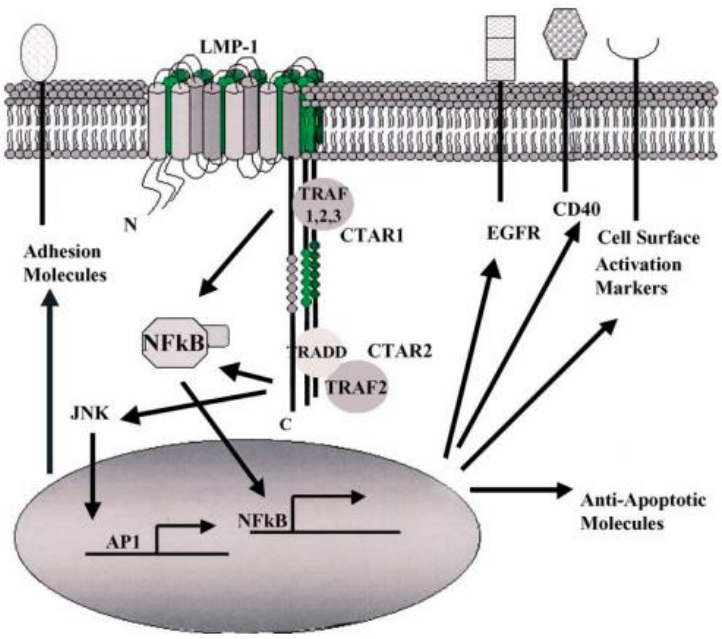


Figure 09 : Activation des voies de transduction du signal par LMP-1

(Gurumurthy et al., 2018)

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

- La voie du NF-k B : La voie NF- kB est la principale voie de signalisation activée par LMP1, joue un rôle dans la prolifération et transformation cellulaire , et inhibe l'apoptose à travers l'expression de la survivine .(Tang et al., 2003)
- La voie des MAPK : La voie MAPK est dérégulée dans les cellules NPC surexprimant LMP1 favorise la motilité et l'invasion des cellules NPC par l'activation de la voie ERK-MAPK ; induit la transcription du facteur 1-α inductible par l'hypoxie (HIF-1α) via le recrutement de ERK1/2 et NF-κB et augmente la prolifération, l'invasion et la radiorésistance des cellules du CPN par l'intermédiaire de la voie P38 MAPK.(Richardo et al., 2020)
- La voie de PI3K : cette voie est impliquée dans de nombreux processus biologiques comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Les PI3K sont des lipides kinases ayant la capacité de phosphoryler les phosphoinositides. Des études ont montré que LMP1 peut contrôler la survie cellulaire la migration des cellules épithéliales, et la répression de la réparation des dommages à l'ADN via l'activation de la voie PI3K. (Richardo et al., 2020)

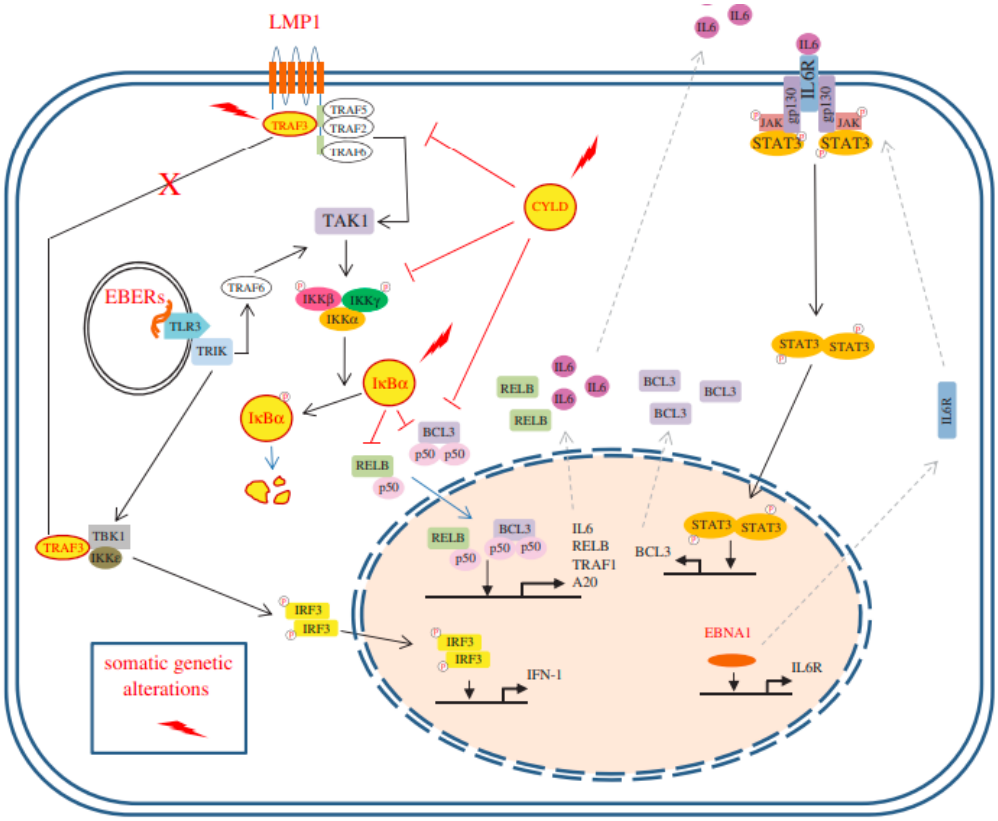


Figure 10 : signalisation de NF-KB dans les cellules de **NPC**.(Tsao et al., 2017)

De plus, LMP1 est impliquée dans l'expression de nombreuses cytokines et chimiokines inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et l'IL-8. (Richardo et al., 2020)

11.Diagnostique :

Le diagnostic de NPC est difficile et implique généralement plusieurs étapes à cause de leur localisation anatomique. Les signes révélateurs peut se révélé par :

- **Adénopathie cervical :**

  Uni ou bilatérale dans 75% des cas, Il s'agit du principal signe révélateur, le plus souvent hautes et postérieurs avec atteinte spinale haute, sous mastoïdienne et sous digastrique (secteurs II et Va).

- **Signes otologique :** (60% des cas)
  - Unilatéraux
  - Hypoacousie
  - Otalgie
  - Acouphène
- **Signes rhinologiques :**
  - Obstruction nasale unilatérale progressive et permanente
  - Rhinorrhée purulente chronique
  - Épistaxis à répétition.
- **Signes neuro-ophtalmologiques :**
  - plus tardifs, signant un envahissement de la base du crâne) :
  - Paralysie oculomotrice
  - Céphalées
  - Diplopie
  - Douleurs faciale.(Thérapeutiques, 2020)(*Anamnèse*, n.d.)

Examen clinique :

- **Endoscopie nasopharyngienne :**

  Est un examen fait à l'aide de endoscope rigide permet une inspection fiable du nasopharynx et permet de préciser sa taille, les extensions locales de la tumeur et surtout de pratiquer des biopsies.

  Une fois le diagnostic suspecté sur des bases cliniques, la confirmation histologique du diagnostic est obligatoire. (Jaumann & Steiner, 1971)

- **La biopsie :**

La biopsie est un examen histologique obligatoire pour un diagnostic pathologique de **NPC**, généralement est réalisée sous anesthésie locale, elle est guidée par une vision directe endoscopique.

Une biopsie du nasopharynx négative doit se répéter plusieurs fois si une forte suspicion clinique est présente.(PANG, 1960)

Examen radiologique :

Examen radiologique est nécessaire pour la mise en scène correcte de et planification du traitement des tumeurs malignes du nasopharynx.

L'étendue de la tumeur primaire doit être évaluée à la fois par :

- **IRM :**

Est un examen indispensable plus sensible que le scanner pour la détection de la tumeur primaire, et permet de visualiser les tissus mous superficiels et profonds du nasopharynx.

Elle est également plus sensible pour l'évaluation des métastases rétro-pharyngiennes et des ganglions cervicaux profonds. (King et al., 2011)

- **La tomodensitométrie (TDM) :**

Est généralement considérée comme un meilleur outil pour définir l'érosion osseuse. (Thérapeutiques, 2020)

12. Traitement :

- **La radiothérapie :**

La radiothérapie est un traitement locorégional de référence du NPC ; et l'utilisation des rayonnements modulés en intensité infectant (IMRT) est la méthode préférée , qui permet l'amélioration de la distribution des doses au niveau de le tumeur et minimisant la dose aux tissu normaux adjacents .(Boussen et al., 2010)(Tao & Chan, 2007).(Chua et al., 2016).

Il est possible de choisir l'amplification et définir trois doses :

70 Gy : les volumes de tumeur à haut risque et les zones ganglionnaire envahissante.

60-70 Gy : les volumes de tumeur à faible risque.

54 Gy : les volumes de ganglion lymphatique préventif.

Cette technique à également l'avantage de donner une image beaucoup plus précis de la forme de tumeur que les techniques de radiothérapie conventionnelle. (Fleury et al., 2010).

- **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie première est une approche standard pratiquée et systématiquement recommandée chez les patients ayant des adénopathies cervicales de 3 cm ou plus.
Le traitement comporte habituellement 3 cycles avant l'irradiation permettant d'obtenir des taux de réponses objectives supérieures à 75 %, et les résultats à long terme de quatre essais randomisés avec un bénéfice probable plus sur la survie sans métastases que globale. (Boussen et al., 2010) .

Dans le cas de NPC, le traitement est principalement basé sur la chimioradiotherapie concomitante qui dépend plusieurs facteurs comme la localisation, l'extension et la taille.

Les agents les plus efficace sont le cisplatine, le 5-fluorouracile, la bléomycine, le méthotrexate, et l'adriamycine et plus récemment l'ifosfamide, les taxanes et la gemcitabine (Boussen et al., 2010)

- **NPC** ne se prêtent g généralement pas à une exérèse chirurgicale complète en raison de leur emplacement. (Boussen et al., 2010).

Chapitre 02 :

1. Nanoparticules :

1.1. Définition :

La nanotechnologie fait référence à la recherche et au développement technologique à l'échelle atomique, moléculaire et macromoléculaire, conduisant à la manipulation et à l'étude contrôlée de structures et de dispositifs avec des échelles de longueur comprises entre 1 et 100 nanomètres. Les objets à cette échelle, comme les « nanoparticules », acquièrent de nouvelles propriétés et fonctions qui diffèrent nettement de celles observées à l'échelle globale. La petite taille, la tailorabilité en surface, l'amélioration de la solubilité et la multifonctionnalité des nanoparticules ouvrent de nombreuses nouvelles pistes de recherche pour les biologistes.(McNeil, 2005)

Une nanoparticule (ou particule ultrafine, et auquel on préfèrera «nanoparticule », est définie par la norme International Organization for Standardization (ISO) comme étant un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ.

Une autre définition, plus large, qualifie de « nanoparticule » un assemblage d'atomes dont au moins une des dimensions se situe à l'échelle nanométrique, entre l'Angström, échelle de l'atome et le micromètre ou micron, échelle d'une cellule eucaryote 10–100 mm, une nanoparticule étant environ 100 000 fois plus petite qu'une cellule humaine moyenne.(Calugaru et al., 2015)

Les dispositifs et composants nanométriques ont la même taille fondamentale que les entités biologiques, comme l'illustre la figure. Les structures nanométriques sont plus petites que les cellules humaines (10 000 – 20 000 nm de diamètre) et organelles et de taille similaire à de grandes macromolécules biologiques telles que les enzymes et les récepteurs ; hémoglobine par exemple, est de 5 nm de diamètre, et le l'équilibre lipidique autour des cellules est de l'ordre de 6 nm d'épaisseur. Les nanoparticules de moins de 20 nm peuvent traverser les parois des vaisseaux sanguins.(McNeil, 2005)

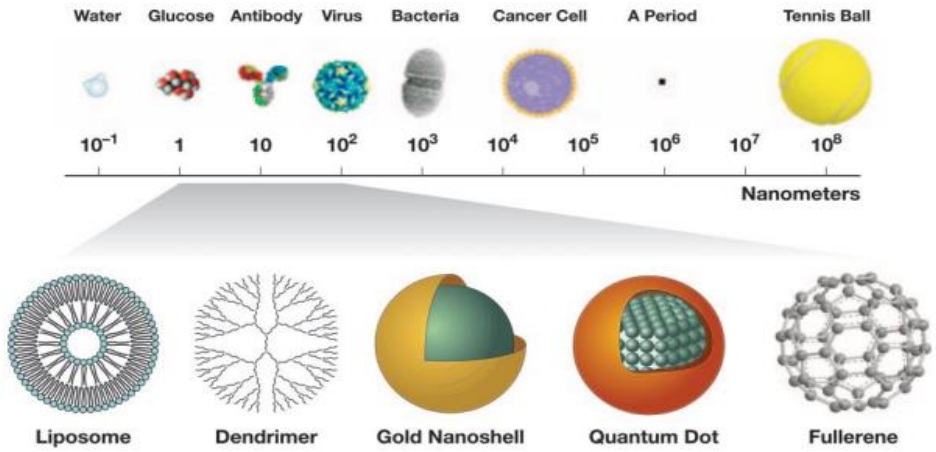


Figure 11 : Dimension relative des nanoparticules par rapport aux éléments

1.2. Avantage des nanoparticules :

- Les nanoparticules issues des nanotechnologies ont des propriétés physicochimiques qui leur confèrent un avantage en oncologie en termes d'efficacité et de toxicité.(Calugaru et al., 2015)
- Les nanoparticules sont des agents thérapeutiques émergents en oncologie en raison de leurs caractéristiques biochimiques et physiques, et de leur pharmacocinétique. (Calugaru et al., 2015)
- La taille des dispositifs à l'échelle nanométrique leur permet également d'interagir facilement avec les biomolécules à la surface de la cellule et dans la cellule, souvent d'une manière qui ne modifie pas le comportement et les propriétés biochimiques de ces molécules(Bogunia-Kubik & Sugisaka, 2002)
- Dans certains cas, les nanoparticules sont des vecteurs de médicaments plus efficaces que les liposomes en raison de leur meilleure stabilité et possèdent des propriétés de libération de contrôle plus utiles.(Bogunia-Kubik & Sugisaka, 2002)
- En dépit de leur petite taille, les nanoparticules peuvent accueillir des dizaines de milliers d'atomes ou de petites molécules, comme le gadolinium, agent de contraste d'imagerie par résonance magnétique (IRM), ce qui permet d'améliorer la sensibilité à la détection de maladies comme le cancer à ses premiers stades(Bogunia-Kubik & Sugisaka, 2002).
- L'encapsulation permet de protéger les principes actifs de la dégradation s'ils y sont sensibles. D'autre part, elle peut améliorer le ciblage au niveau tissulaire ou cellulaire. Ce dernier cas peut être favorisé du fait de la fonctionnalisation chimique de la surface

des nanovecteurs ou simplement parce qu'ils sont piégés dans les cellules via des mécanismes d'endocytoses. Cela leur permet de pénétrer dans les cellules et y concentrer les molécules de principe actif alors que, seules, celles-ci ne s'y accumuleraient pas spontanément. Enfin, cette méthode de vectorisation peut être utilisée pour contourner la résistance aux médicaments.(Couvreur, 2021) .

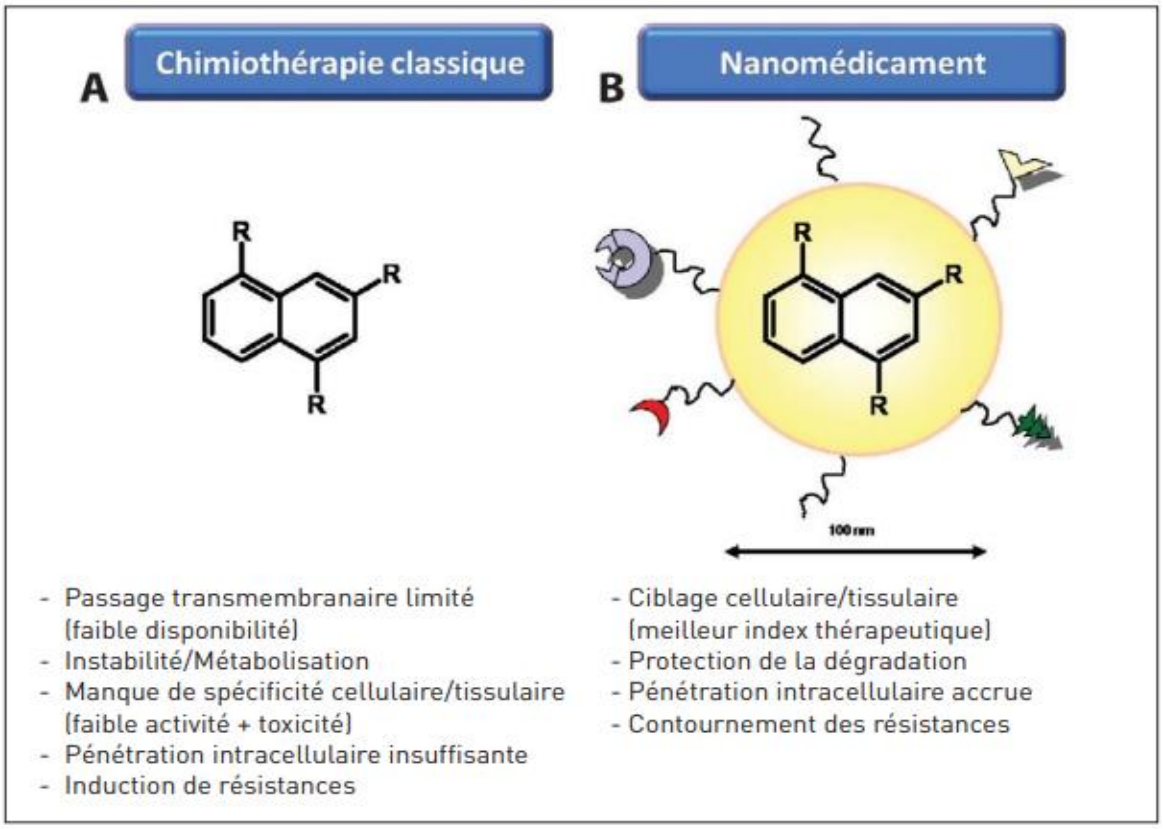


Figure 12 : Des nanovecteurs pour encapsuler les médicaments… A. Un principe actif libre ; B. Ce principe actif est encapsulé dans un nanovecteur équipé de fonctionnalités : c'est un nanomédicament

1.3. Inconvénient des nanoparticules :

Bien que les nanoparticules offrent de nombreuses possibilités et avantages, il existe également des inconvénients et des préoccupations associés à leur utilisation. Voici quelques désavantages des nanoparticules :

- Certaines nanoparticules peuvent présenter des effets toxiques potentiels sur la santé humaine et l'environnement tels que Nanoparticules d'argent (Ag NP) : les Ag NP sont connus pour leurs activités antimicrobiennes, mais des études ont montré qu'elles peuvent également être toxiques pour les cellules humaines, en particulier lorsqu'elles

sont présentes à des concentrations élevées. Elles peuvent causer des dommages cellulaires, des réponses inflammatoires et des effets sur l'ADN. S1278321819303099, n.d.)

- **Impact des NPs sur la fonction de reproduction :**

De nombreuses études expérimentales sur des animaux sont déjà apparues et ont montré un passage transplacentaire de certains NPs et une perturbation du développement embryonnaire.

La majorité des études concernant les effets des NPs sur les cellules germinales porte sur la lignée spermatique

Le tableau regroupant l'ensemble des études semblant démontrer une toxicité (cyto- et génotoxicité) des NPs vis-à -vis des cellules gonadiques masculines – cellules germinales et cellules somatiques impliquées dans la fonction de reproduction – se traduisant par une perturbation de la production de testostérone, une diminution de la prolifération des spermatogonies, ou encore une diminution de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes.(Greco et al., 2015)

Type d'étude	Type de NPs	Résultats observés	Mécanismes en cause
In vitro	NPs d'argent	Inhibition de la prolifération des spermatogonies [45]	Perturbation du signal de prolifération Fyn Kinase
	NPs de zinc/NPs de titane	Génotoxicité dose-dépendante sur les spermatozoïdes humains [46]	
	NPs d'or	Diminution significative de la mobilité des spermatozoïdes humains [47]	Pénétration intracellulaire
	NPs d'or	Altérations chromosomiques [48]	Perturbation de la décondensation chromatinienne des noyaux des spermatozoïdes murins
	NPs titane	Diminution prolifération des cellules de Leydig	Endocytose des NPs
	NPs de carbone	Perturbation de la sécrétion de testostérone [49]	NPs carbone induisent surexpression de StAR après 48 h d'exposition
In vivo	NPs d'or - Exposition par voie intraveineuse	Passage de la barrière hémo-testiculaire [50]	
	NPs de polymethyl methacrylate - Exposition orale	Passage de la barrière hémo-testiculaire [51]	
	NPs de silice	Altération de la spermatogénèse chez le rat [52,53]	Augmentation du stress oxydant = augmentation de l'activité MDA, lipoperoxydation

Figure 13 : Tableau de Résultats des études publiées concernant l'impact des NPs sur la lignée spermatique et le testicule.(Greco et al., 2015)

2. Domaines d'application des nanoparticules :

La taille nanométrique, le rapport surface/volume élevé des nanoparticules, la complexité chimique, la nature et l'extension des surfaces minérales leur confèrent des propriétés magnétiques, de résistance mécanique, de réactivité chimique et de conductivité thermique, ce qui permet de nombreuses applications dans des domaines très différents. Textiles, cosmétiques, alimentation, imagerie diagnostique, administration de médicaments, environnement, électronique, chimie, construction(Greco et al., 2015). . . .Quelques exemples d'application sont répertoriés dans le tableau

Champ d'application	Type de NPs	Propriétés
Transports Revêtements Énergie Vectorisation de médicaments Imagerie	Nanotubes de carbone	Résistance mécanique (60 fois supérieure aux meilleurs aciers) Légèreté Dissipation électrostatique
Industrie électronique	Fullerènes	Supraconductivité
Cosmétique : crèmes solaires, laques	NPs dioxyde de titane	Filtre UV
Peintures		Photocatalytique
Pots d'échappement catalytiques – Accélérations des réactions chimiques dans l'industrie (oxydation du monoxyde de carbone) [13]	NPs d'or	Catalytique
Textiles à usage clinique Pansements Traitement de surfaces	NPs d'argent	Antibactérien
Additif dans les carburants diesel	NPs de dioxyde de cérium	Catalytiques
Dépollution des eaux usées et des sols [2]	NPs de fer, NPs d'aluminium	Membrane « filtrantes », nano-adsorbants
Additif alimentaire	NPs de silices amorphes	Antiagglomérant
Pneumatiques		Modificateur de viscosité
Revêtements voitures, produits d'entretien ménagers	NPs de silice, d'aluminium, zirconium	Propriétés antiabrasives et antiadhésives
Nanomédecine : vecteurs d'antibiotique pour pathogènes intracellulaires, imagerie et ciblage tumoral [14,15]	NPs-PLGA NPs-superparamagnetic iron oxyde	Enrobage biocompatible et biodégradable Propriété magnétique Passage des barrières biologiques

figure 14 : Tableau des Exemples de champs d'application en fonction du type de nanoparticule. (Greco et al., 2015)

En médecine, de grands espoirs diagnostiques et thérapeutiques sont associés à l'utilisation des nanoparticules, notamment dans les maladies inflammatoires chroniques et le cancer. Les nanoparticules peuvent être utilisées comme agents de contraste en radiologie et sont étudiées comme vecteurs pour cibler des pathogènes viraux intracellulaires ou des bactéries. Dans le domaine de la gynécologie, de récentes études animales soulignent le rôle bénéfique des NPs d'oxyde de cérium dans l'endométriose. Il montre que l'injection intrapéritonéale des NPs de

cérium a des effets antioxydants et antiangiogéniques. Les mêmes effets peuvent jouer un rôle positif dans les maladies rétiniennes dégénératives et certains types de cancer. Dans le domaine de l'andrologie, l'équipe de Chen a testé chez l'animal un contraceptif combiné contenant des nanoparticules de cuivre et de silice qui permet une obstruction efficace et réversible sans affecter la spermatogenèse.(Greco et al., 2015)

Ces dernières années, les nanoparticules de polymères biodégradables ont attiré une attention considérable en tant que dispositifs d'administration de médicaments potentiels en raison de leur utilisation dans le contrôle de l'administration de médicaments, de leur capacité à cibler des organes/tissus spécifiques, en tant que porteurs d'oligonucléotides dans la thérapie antisens, en tant qu'ADN dans la thérapie génique et en raison à leur utilisation dans l'administration de médicaments, leur capacité à administrer des protéines, des peptides et des gènes par voie orale. (Bogunia-Kubik & Sugisaka, 2002)

3. Les différents candidats de préparation des nanoparticules :

La synthèse des nanoparticules a déjà été signalée en utilisant de nombreux organismes vivants allons de cellules végétales ou d'extraits biologiques, et de différents matériaux comme les métaux, les oxydes métalliques et des sulfures etc… ils peuvent être classifiés en différents types selon leur composition chimique. On distingue :

- **Les composites :**

Les nanoparticules composites sont des structures nanométriques constituées de deux ou plusieurs matériaux différents, elles sont généralement composées d'une matrice qui est souvent un polymère et de nanoparticules dispersés dans cette matrice. Les nanoparticules peuvent être métalliques céramiques organique ou inorganiques(Hijazi, 2014)

- **Les polymères synthétiques :**

Sont des composés chimiques fabriqués par l'homme, composés de longues chaînes de molécules répétitives appelées monomères. sont produits à partir de matières premières pétrochimiques (X. Wang et al., 2008). L'assemblage des nanoparticules en nanosphères de polymères synthétiques (poly-L-laclide, PEG) permet le transport des substances.(Chuto & Chaumet-Riffaud, 2010)

- **Les biopolymères :**

Les bio-polymères peuvent être des polymères naturels (présents dans la nature), soit des polymères biosourcés qui sont synthétisés artificiellement à partir de ressources naturelles.

Les polymères naturels sont des matériaux largement présents dans la nature ou extraits de plantes ou d'animaux. Les polymères biosourcés sont synthétisés à partir de ressources renouvelables (végétales, animales ou fongiques).(Caillol, 2021).

Ils présentent de nombreux avantages, tels que leur biodégradabilité, leur biocompatibilité et leur origine renouvelable.(Chuto & Chaumet-Riffaud, 2010)

- **Alginate :**

Parmi les biopolymères les plus répondu on trouve les polysaccharides tels que l'alginate qui est l'un des hydrocolloïdes biopolymériques les plus abondants, dérivés principalement d'algues marines.

Les alginates contiennent de nombreux groupes hydroxyle (-OH) et carboxyle (-COOH) libres qui leur permettent de former des liaisons hydrogène intramoléculaires.(Sim et al., 2022)(Riseh et al., 2021).

L'alginate possède des propriétés intéressantes telles que la biocompatibilité, la non-toxicité, la biodégradabilité et la polyvalence fonctionnelle avec diverses matrices et substrats ; Ces propriétés lui offrent la possibilité d'être un candidat pour la formulation de nanoparticules, utilisées dans les secteurs médical, cosmétique, textile, pharmaceutique et l'industrie alimentaire en raison de leurs propriétés rhéologiques. (Riseh et al., 2021)

Vincent Rocher et al. Ont préparé des billes d'alginates encapsulant des nanoparticules magnétiques et du charbon actif qu'ils ont utilisé dans l'adsorption de deux colorants (bleu de méthylène et méthyle orange). Différentes formulations ont été testées en modifiant les quantités de matériaux précurseurs ainsi que le mode de réticulation de l'alginate. Les résultats ont montré que les billes préparées se sont avérées efficaces pour l'adsorption de colorants notamment le bleu méthylène. (Rocher et al., 2008).

- **Gélatine :**

un dérivé collagénique, est un polymère non irritant, faiblement immunogène et antigène, extrêmement sensible à l'eau et soluble dans les milieux aqueux. Elle possède plusieurs groupes fonctionnels dans sa structure chimique permettant son couplage à d'autres composés ; elle est habituellement utilisée comme gélifiant ou films de protection dans le domaine alimentaire ou pour produire des gélules et des nanoparticules dans le secteur pharmaceutique pour transporter des principes actifs (Nevada, 1981)

La gélatine est un polymère biocompatible et biodégradable, La limite majeure de cette famille de polymères est leur sensibilité à l'eau à haute température (phénomène d'hydrolyse)(Hijazi, 2014)

- **La coacervat alginate-gélatine**

Les copolymères alginate-gélatine sont généralement obtenus en combinant l'alginate et la gélatine dans une formulation spécifique. (Devant L'universite & Lyon, 2014)

En combinant l'alginate et la gélatine, on obtient un copolymère avec des propriétés synergiques. Les copolymères alginate-gélatine peuvent former des gels plus résistants et plus stables que les gels d'alginate ou de gélatine seuls. Ils peuvent également offrir des avantages supplémentaires tels qu'une meilleure adhérence aux tissus, une meilleure protection des cellules et une libération contrôlée de médicaments.(Saravanan & Rao, 2010)

4. Les nanoparticules multifonctionnelles :

Les nanoparticules multifonctionnelles sont capables de cibler, d'imagerie et de livrer simultanément une charge utile de médicaments.(Babu et al., 2014)

De nombreux exemples sont actuellement disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de systèmes de nanoparticules multifonctionnels dans l'administration et l'imagerie des médicaments contre le cancer, tels que les liposomes, les nanoparticules lipidiques solides, les nanoparticules polymériques, les nanoparticules d'oxyde de fer, nanoparticules d'or, dendrimères, micelles et nanotubes de carbone.(Torchilin, 2006)

Il existe différents types de nanoparticules, mais les nanoparticules métalliques comme l'or, l'argent, le zinc, le fer et les nanoparticules d'oxydes métalliques se sont avérées d'une grande importance dans l'application biomédicale, non seulement en raison de leur grande surface (ratio surface/volume), mais aussi en raison de leurs propriétés uniques qui montrent l'aspect multifonctionnel de ces particules dans divers domaines.(Prasad et al., 2017)

En plus des agents chimio-thérapeutiques encapsulés ou des gènes thérapeutiques, une grande variété de molécules telles que des ligands de ciblage, des molécules furtives et des agents de contraste d'image sont également liées à la nanoparticule pour la rendre multifonctionnelle (Fig.). Par exemple, Aurimune® (CYT-6091), le premier système multifonctionnel de nanoparticules à entrer dans la clinique, possède des fonctionnalités d'imagerie et thérapeutique.(Ventola, 2012)

Aurimune® est composé d'une nanoparticule colloïdale-or conjuguée au facteur alpha de nécrose tumorale inhibiteur de croissance pour obtenir des propriétés théranostiques.(Babu et al., 2014)

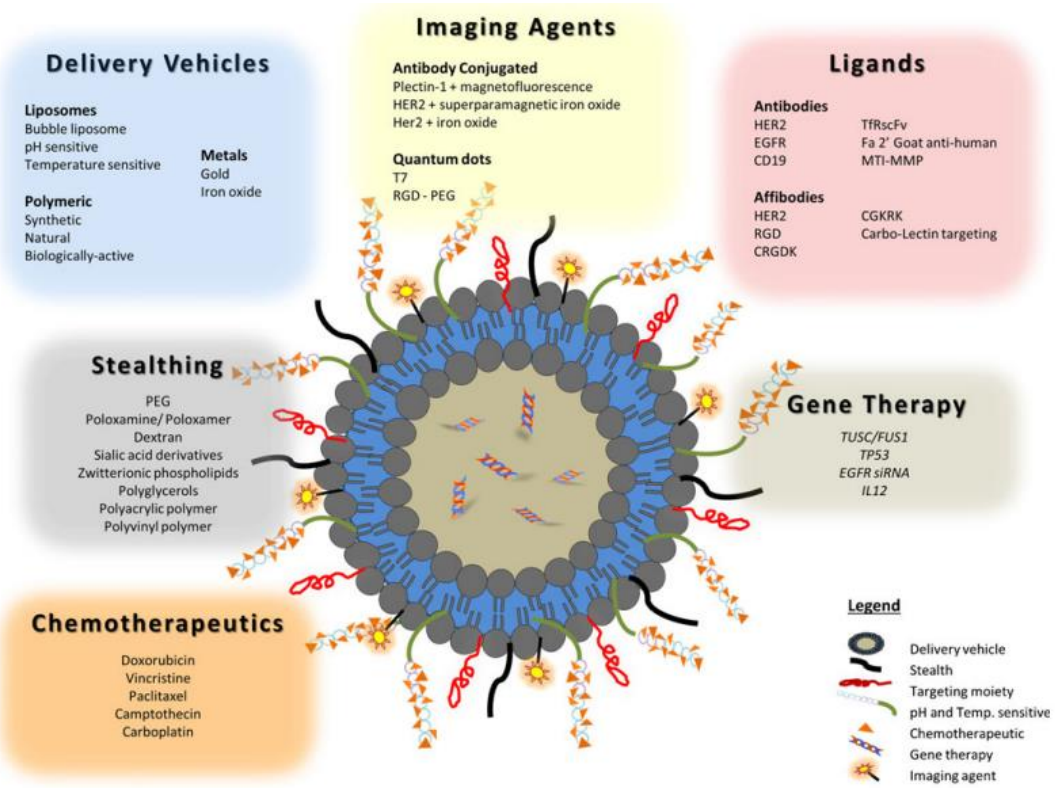


Figure 15: Les systèmes de nanoparticules multifonctionnels peuvent être conçus avec un choix de vecteurs de médicaments, de ligands de ciblage des tumeurs, d'agents d'imagerie moléculaires, de thérapies biologiques et synthétiques et recouverts de propriétés furtives. Le schéma énumère un menu abrégé des options précliniques actuellement disponibles pour composer de nouveaux systèmes de nanoparticules.(Babu et al., 2014)

5. Les nanoparticules et la thérapie anti-tumorale :

Les développements récents en nanotechnologie ont fourni aux chercheurs de nouveaux outils pour l'imagerie et le traitement du cancer. Cette technologie a permis le développement de des dispositifs nanométriques qui peuvent être conjugués à plusieurs molécules fonctionnelles simultanément, y compris des ligands spécifiques à la tumeur, des anticorps, des médicaments anticancéreux et des sondes d'imagerie.

Puisque ces nanodispositifs sont 100 à 1000 fois plus petits que les cellules cancéreuses, ils peuvent être facilement transférés par des vaisseaux sanguins qui fuient et interagissent avec des protéines spécifiques à la tumeur ciblées à la fois sur la face et à l'intérieur des cellules cancéreuses. Par conséquent, leur application en tant que vecteurs d'administration spécifiques aux cellules cancéreuses constituera un ajout important à l'armurerie actuellement disponible pour les traitements du cancer et l'imagerie.(X. Wang et al., 2009)

En principe, l'administration de nanoparticules de médicaments anticancéreux aux tissus tumoraux peut être réalisée par un ciblage passif ou actif.(X. Wang et al., 2008)

5.1. Ciblage passif :

Le ciblage passif bénéficier de la taille inhérente des nanoparticules et des propriétés uniques du système vasculaire tumoral, telles que l'effet Enhanced Permeability and Retention (EPR) et le microenvironnement tumoral. Cette approche permet d'améliorer de manière efficace la biodisponibilité et l'efficacité des médicaments.(Gao et al., 2004)(Deryugina & Quigley, 2006)

Effet EPR :

Il y a deux facteurs considérés comme responsables de cet effet.(Gao et al., 2004)

- L'angiogénèse joue un rôle crucial dans l'évolution de la tumeur. Les vaisseaux sanguins angiogéniques des tissus tumoraux, contrairement à ceux des tissus normaux, présentent des écarts aussi grands que 600 à 800 nm entre les cellules endothéliales adjacentes.(Allen & Cullis, 2004)
- Cette architecture vasculaire défectueuse couplée à un mauvais drainage lymphatique induit l'effet de perméabilité et de rétention (l'effet EPR)(Gao et al., 2004)(Edens et al., 2002)(Jain, 1987) qui permet aux nanoparticules d'extravaser à travers ces espaces dans les espaces extra-vasculaires et d'accumuler à l'intérieur des tissus tumoraux.(Cuenca et al., 2006)

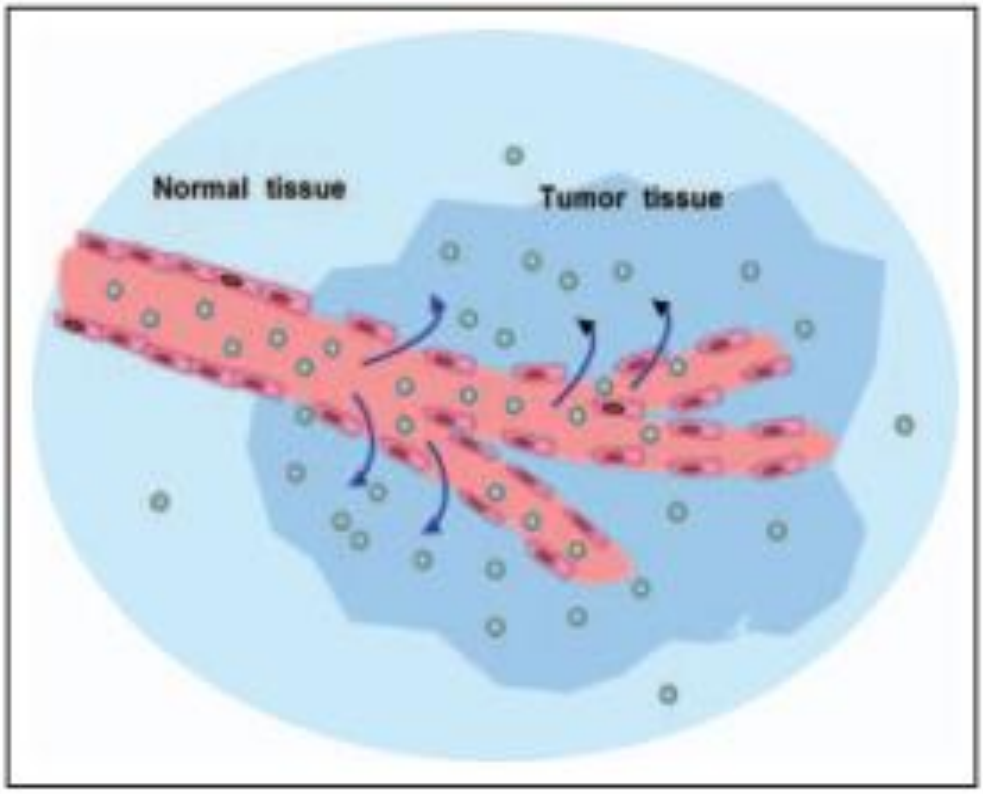


Figure 16 : Ciblage passif des tumeurs avec des nanoparticules. Les nanoparticules thérapeutiques à longue circulation s'accumulent passivement dans les tissus tumoraux solides par l'effet EPR. La vasculature tumorale angiogénique hyperperméable permet le extravasation préférentiel des nanoparticules circulantes.(X. Wang et al., 2008)

En général, l'accumulation de nanoparticules dans les tumeurs dépend de facteurs tels que la taille, les caractéristiques de surface et la demi-vie de circulation de la nanoparticule et le degré d'angiogenèse de la tumeur. Habituellement, moins d'accumulation de nanoparticules est observée dans les tumeurs pré angiogéniques ou nécrotiques.(Allen & Cullis, 2004)

5.2. Le ciblage actif :

Le ciblage actif facilite l'absorption active des nanoparticules par les cellules tumorales elles-mêmes(Bazak et al., 2015)

Sachant que le ciblage actif des récepteurs membranaires par les nanoparticules a le potentiel d'être la stratégie optimale de livraison.(Bazak et al., 2015)

Le ciblage actif est une stratégie présentée en conjuguant un ligand de ciblage ou un anticorps aux nanoparticules.(Gao et al., 2004), En incorporant une molécule de ciblage qui se

lie spécifiquement a un antigène ou un récepteur qui est soit exprimé uniquement ou surexprimé sur la surface des cellules tumorales (Figure 2). (X. Wang et al., 2008)

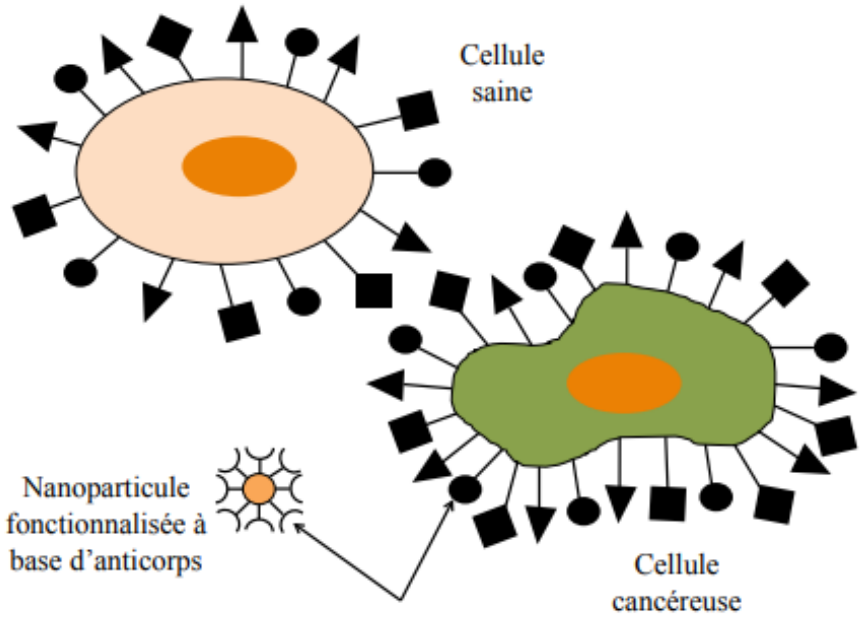


Figure 17 : Ciblage actif de cellules cancéreuses par une nanoparticule d'or fonctionnalisée grâce à des anticorps adaptés à sa surface.(Tranchant, 2015)

1. *Généralité sur l'arsenite :*

L'arsenic (As) est l'un des éléments les plus étudiés dans le domaine de l'intoxication par les métaux après le plomb (Pb).

Est un métalloïde on le trouve dans les roches, les différents compartiments de l'environnement (le sol, l'air, l'eau) et aussi dans les organismes vivants.

Il est utilisé dans l'industrie et dans le domaine thérapeutique, notamment en dermatologie et en hématologie.

Les composés de l'arsenic peuvent être classés en deux formes :

- Organique(les composés organométalloïdiques)
- Inorganique (: les composés purement minéraux)

Les principales formes inorganiques d'arsenic (Asi) comprennent le méta-arsénite trivalent (As3+) et l'arséniate pentavalent (As5+).(Proust et al., 2000)(Flora, 2011)

L'arsenic trivalent est connu pour être plus toxique que la forme pentavalente.(Flora et al., 2009).

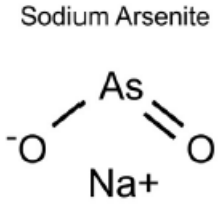


Figure 18 :schéma d'arsenite de sodium .(Zebboudj et al., 2014).

2. La toxicité de l'arsenic :

Des niveaux élevés d'As provoquent une série de problèmes de santé humaine aigus et chroniques.

2.1. Toxicité aigüe :

La toxicité aigüe par inhalation d'arsenic entraine une irritation des voies respiratoires avec une toux, des douleurs inspiratoires et une dyspnée, elle provoque aussi des céphalées, des

vertiges et des douleurs dans les membres. De plus, du fait d'une anémie hémolytique, cela peut donner lieu à une coagulation intravasculaire disséminée, à une acidose métabolique, a un état de choc et a une insuffisance rénale aigue. L'évolution peut conduire rapidement au coma puis au décès par insuffisance circulatoire aigue et défaillance multi-viscérale. (Tournel et al., 2011)(Salomon et al., 2012).

L'analyse histopathologique des poumons a montré qu'une réaction inflammatoire et une hyperplasie des pneumocytes, qui ont entraîné un épaississement des parois alvéolaires. (Barclay, 2018).

L'ingestion d'arsenic provoque des effets gastro-intestinaux, qui se manifestent entre 30 minutes et 2 heures après l'exposition. Les symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées.

Dans les cas graves, la perte de liquide peut être excessive, entraînant une diminution du volume sanguin, une baisse de la pression artérielle, un déséquilibre électrolytique, un choc hypovolémique et une nécrose tubulaire aigue. (Tournel et al., 2011)(Salomon et al., 2012).

Plusieurs études ont mis en évidence des effets hépatiques induits par les dérivés inorganiques de l'arsenic, lors de leur administration par voie orale. Ils se manifestent par une hépatomégalie, des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une indigestion chronique associée à une hypertension portale (Rocca & Andres, 2010).

L'analyse hisopathologique du foie révélant une hyperplasie proéminente, une vacuolisation, une dégénérescence vasculaire et une congestion sur fond de noyaux pyknotiques qui indique des dommages sévères. (I. F. et al., 2020).

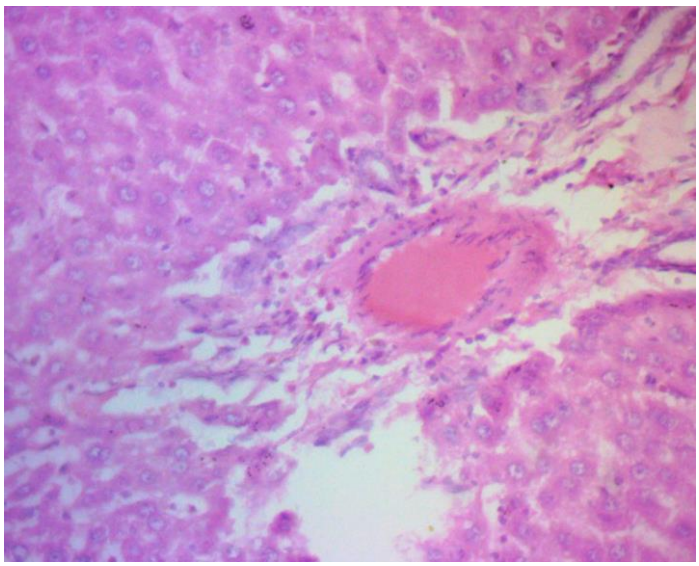


Figure19 : Photomicrographie du foie traité par arsenite de sodium

Enfin la toxicité aigüe au niveau cutané entraine des brulures, des dermites d'irritation et une toxicité systémique possible avec troubles digestifs et polynévrite sensitivomotrice. (Proust et al., 2000)

Des lésions cutanées typiques de l'empoisonnement chronique à l'arsenic peuvent également apparaître : hyperkératose et pigmentation en "gouttes de pluie".

Des lignes blanches transversales simples ou multiples sur les ongles peuvent apparaître plusieurs semaines après l'absorption de l'arsenic. (Norodom & L, 2017)



Figure 20 : Ongle avec des bandes de Mees(Norodom & L, 2017)

2.2. Toxicité chronique :

Effets sur la peau et les muqueuses :

Dans les cas d'intoxication par l'eau de boisson, ces manifestations cutanées, et en particulier les kératoses, sont les signes les plus sensibles et les plus précoces des effets de l'arsenic



Figure 21 : Hyperkératose(Norodom & L, 2017)

Les symptômes varient selon les individus, les zones géographiques, les doses ingérées et le temps de l'exposition.

Les premiers symptômes se manifestent généralement au niveau cutané par des lésions, une mélanodermie sur les zones non découvertes prédominant sur l'abdomen et une hyperkératose .(Ahsan et al., 2000)

Effets pancréatiques - Implication de l'arsenic dans le diabète :

D'autre part Certaines publications récentes font état d'un risque de diabète associé à une consommation d'eau riche en arsenic. (Proust et al., 2000)

La recherche d'une corrélation entre l'exposition à l'arsenic et le diabète de type 2 (non-insulino-dépendant) est fondée au plan physiopathologique, mais n'a donné lieu à des publications que depuis une dizaine d'années. Les travaux portent majoritairement sur des expositions par ingestion d'arsenic. (Rocca & Andres, 2010)

Effets sur le système cardiovasculaire :

Il existe également des atteintes Cardiovasculaires (arythmie, trouble de la conduction, HTA, maladie de Raynaud, maladie des pieds noirs), hématologiques (anémie et leucopénie) et de l'appareil respiratoire (bronchite etemphysème)(Rocca & Andres, 2010)

Effets cancérigènes :

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'arsenic et les composés inorganiques de l'arsenic comme cancérogènes connus pour l'homme.

Le CIRC a déclaré qu'il existe des preuves suffisantes de la cancérogénicité des composés inorganiques de l'arsenic, de l'arséniate de calcium et de l'arsénite de sodium chez les animaux de laboratoire. Diverses tumeurs, notamment des poumons, du foie, des ovaires et des glandes surrénales, ont été observées chez la progéniture de souris ayant reçu de l'arsénite de sodium par voie orale. (Norodom & L, 2017).

L'arsenic a été l'un des premiers composes chimiques reconnus comme cancérigène ; les principaux cancers lies a une exposition à l'arsenic sont cancers de la peau (carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires), hépatiques, des voies respiratoires, des voies urinaires (reins, vessie, prostate).

3. Modalité d'entrer dans les cellules :

Les arsénites pénètrent dans les cellules par diffusion ou par des transporteurs spécifiques.

L'arsenic peuvent aussi pénétrer dans les cellules par les protéines de transport du phosphate et sont ensuite soit réduits en arsénite (As III), soit substitués au phosphate dans des réactions métaboliques telles que la glycolyse, ce qui entraîne une nouvelle perturbation de la phosphorylation oxydative et la perte de la formation d'ATP.

Une fois à l'intérieur, ils réagissent avec les groupes sulfhydrile (-SH) des protéines cellulaires, ce qui peut entraîner la perturbation d'enzymes telles que le pyruvate déshydrogénase, qui joue un rôle clé dans la phosphorylation oxydative. (Barclay, 2018)

4. Effet de l'arsenic sur le cycle cellulaire :

L'arsenic induire un arrêt du cycle cellulaire, principalement en phase G1 ou G2-M.

Des études in vitro sur des lignées cellulaires cancéreuses humaines montrent une diminution induite par l'arsenic des niveaux des complexes CDK/cycline, et l'arsenic provoquant une inhibition de la croissance en induisant un arrêt du cycle cellulaire G2/G2-M. (Hyun Park et al., 2003)

La voie p53 s'est révélée être la principale voie de signalisation dans l'arrêt du cycle cellulaire lié à la toxicité de l'arsenic. Lorsque l'arsenic brise les brins d'ADN, l'accumulation de p53 se produit à la suite de l'activation de p53 par p21. Elle assure l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2M.

Dans le processus d'induction lié à l'arsenic, l'évaluation de la phosphorylation du site de la sérine 15 de p53 a montré que ce site est spécifique pour la phosphorylation par ATM qui est un membre de la protéine kinase alliée à la PI3 kinase. (Hyun Park et al., 2003)(Medda et al., 2021)

Selon d'autres données provenant l'arsenic peut provoquer l'arrêt à l'état G1 où la signalisation de p53 est obligatoire.

La p53 régule indirectement le gène cdc25A responsable de l'arrêt du cycle cellulaire en phase S par l'intermédiaire de l'ATF3. Le gène cdc25A actif permet à cdk2 de recruter les facteurs nécessaires à l'initiation de la synthèse de l'ADN par la phosphorylation inhibitrice de la cyclineE-cdk2. (Medda et al., 2021).

5. Les voies de signalisation de l'arsenic :

Les principales voies affectées comprennent le système de phosphorylation de la tyrosine, les (MAPK) et les familles de facteurs de transcription NF-κB et AP-1 :

Le système de phosphorylation de la tyrosine est médier par une interaction compliquée entre deux grands types de protéines tyrosine kinases, les récepteurs tyrosine kinases (RTK) et les tyrosines kinases non réceptrices (NTK).

Les RTK comprennent les récepteurs de facteurs de croissance, telle que (EGFR), (VEGF).

Les NTK comprennent des membres de la de la famille Src. (Flora, 2011).

5.1. Voie de signalisation de MAPK :

L'activation de l'EGFR provoque la phosphorylation de la voie de transduction du signal MAPK. ce dernier divisent en trois familles : extracellular signal regulating kinases (ERK 1/2), cJun N terminal kinase (JNKs) et p38.

Les voies MAPK traduisent des signaux qui conduisent à diverses réponses cellulaires telles que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la cancérogenèse.

Les effets de l'arsenite peuvent être stimulés l'activation des ROS. Les ROS activent également la cascade MAPK. (ERK ; JNK ; P38), toutes ces voies activent directement ou indirectement des facteurs de transcription (NF-KB). Ces facteurs de transcription, ainsi activent des cytokines pro- ou anti-inflammatoires qui pourraient jouer un rôle important dans la carcinogenèse. (Flora, 2011)(Suzuki & Tsukamoto, 2006)(Morel & Berenbaum, 2004).

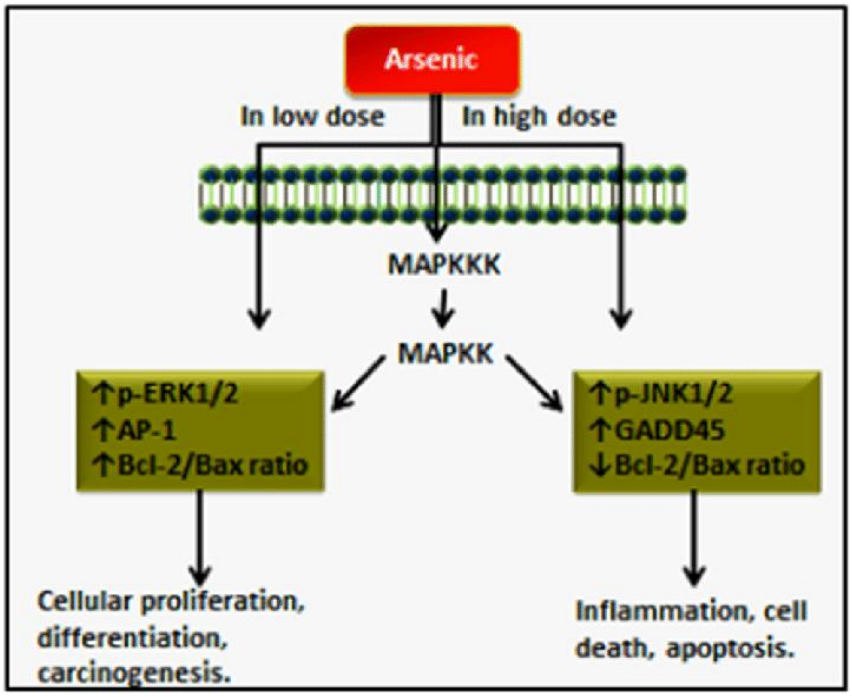


Figure 22 : voie de signalisation de MAPK induit par l'arsenic.(Medda et al., 2021)

5.2. Voie de signalisation de NF-κB :

Le NF-κB joue un rôle clé dans la prolifération cellulaire et les interactions cellulaires ; Il est inactif dans le cytoplasme, étant lié à son inhibiteur IκB, qui est généralement régulé par la famille IKK.

Les effets de l'arsenic sur NF-κB dépendent de la dose/concentration, durée d'exposition et dépendent du type de cellule. Alors que les ROS induits par l'arsenic sont considérés comme la principale cause de l'activation de NF-κB.

Les ROS activent le complexe IκB, qui est phosphorylée par la protéine IkB kinase(IKK) ; Les molécules IkB phosphorylées se regroupent par ubiquitination avant d'être dégradées dans le protéasome 26S. Lorsque NF-kB est dissocié de IkB, il migre dans le noyau, se fixe sur l'ADN de la région promotrice des gènes et active leur transcription pour provoquent l'apoptose.

L'arsenic active également p53 déclenche l'apoptose en endommageant l'ADN. (Flora, 2011) (Morel & Berenbaum, 2004)

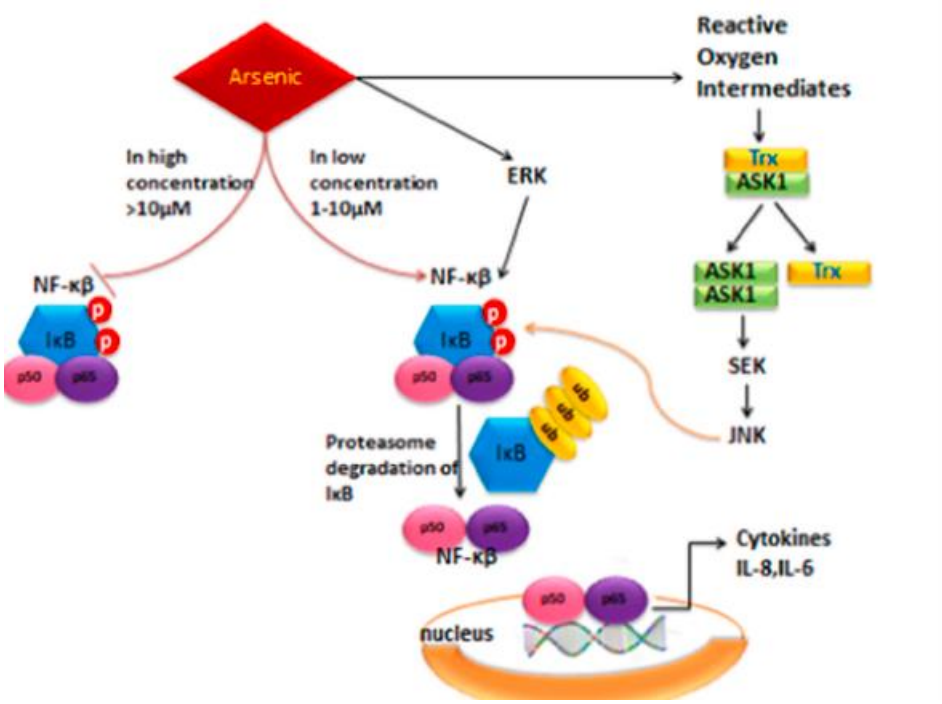


Figure23: Activation et inhibition de NF-κβ à différentes concentrations d'arsenic. .(Medda et al., 2021)

5.3. Voie de signalisation Nrf2 :

Le facteur de transcription Nrf2 (Nuclear factor Erythroid 2 (NF-E2) related transcription factor) ; joue un rôle majeur dans la réponse cellulaire au stress oxydant.

Les mécanismes d'activation de la voie Nrf2 par l'arsenic ne sont pas encore totalement élucidés. L'arsenic pourrait agir de manière indirecte via la génération d'EAO qui activerait la voie de signalisation Nrf2(Rennes et al., 2013)

Nrf-2 est très important pour l'adaptation à l'environnement du stress oxydatif. En général, Nrf-2 reste lié à keap-1, mais en cas d'exposition à l'arsenic ou à des électrophiles induits par l'arsenic, Nrf2 se libère de keap1 et contribue à la transcription des gènes antioxydants. (Zhang, 2006)

L'activation de Nrf-2 est tout à fait bénéfique pour maintenir l'homéostasie en réduisant la toxicité, mais la surexpression ou l'activation constitutive de Nrf-2 est également bénéfique pour les cancérogènes liés à l'arsenic. (Medda et al., 2021)

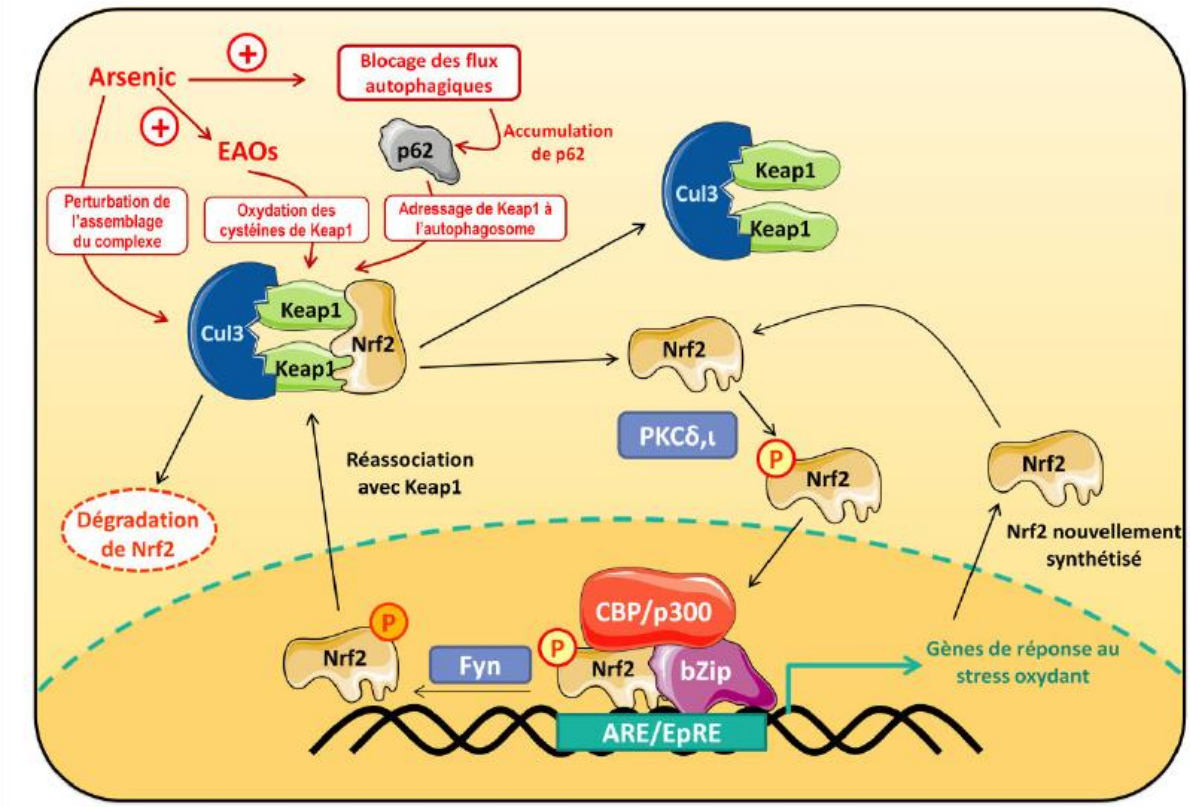


Figure 24 : Voie de signalisation Nrf2 activer par l'arsenic.(Rennes et al., 2013)

6. Arsenic dans l'univers thérapeutique :

En Chine et en Inde, certains traitements à base d'arsenic sont encore utilisés, ce qui peut entraîner des intoxications. L'homéopathie industrielle n'exposerait les consommateurs qu'à des doses infinitésimales, sans danger pour la santé. Des cas d'intoxications ont été rapportés lors de la consommation de produits homéopathiques de fabrication artisanale. (Proust et al., 2000)

Dans le domaine pharmaceutique, l'arsenic a été utilisé pendant des décennies pour préparer les médicaments qui permettaient de traiter : la syphilis, l'amibiase, le psoriasis, la maladie du sommeil, etc. (Mitra et al., 2020)

Des études prospectives ont permis de valider l'efficacité du trioxyde d'arsenic dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire. Le mode d'action thérapeutique de l'arsenic associé à l'acide rétinoïque (métabolite actif de la vitamine A) a été élucidé.(El Hajj et al., 2015)

Le trioxyde d'arsenic a été employé en France par les chirurgiens-dentistes. En effet, il existe des pâtes pour usage dentaire composées de lidocaïne, d'éphédrine et de trioxyde d'arsenic pour dévitaliser de façon indolore la pulpe dentaire.(Norodom & L, 2017)

L'arsenic constitue l'un des plus anciens traitements pour une variété de troubles humains.) Utilisé depuis l'Antiquité pour le traitement de multiples maladies.

Agents antiviraux à base d'arsenic

En plus de l'utilisation des arsenicaux pour lutter contre les agents pathogènes et comme agents chimio-thérapeutiques contre le cancer, leur potentiel en tant qu'agents antiviraux est également à l'étude. (Paul et al., 2022)

Il a été démontré que l'arsenic inhibe la réplication du de l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) par la modulation du système redox du glutathion et du stress oxydatif ; et prolonger l'activité antivirale à des doses qui n'entraînaient pas de toxicité cellulaire.(Hwang et al., 2005)(Kuroki et al., 2009)

il a été démontré que l'arsénite de sodium inorganique réactive l'expression génétique et la réplication virale du génome latent du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV1).(Preston & Nicholl, 2008)

Dans une étude sur le rôle des corps nucléaires de la PML dans la latence de l'EBV, le traitement par l'arsenic à faible dose ont inhibé l'expression des gènes lytiques de l'EBV Zta, Rta et BMRF1 qui favorisant la mort cellulaire dans diverses cellules de latence EBV positives de manière dépendante de la dose.(Paul et al., 2022)

Autre étude Avec autre lignée cellulaire, le traitement à l'arsénite de sodium conduit également à la mort cellulaire mais par un mécanisme différent, l'apoptose dépendante des caspases . Les résultats démontrent que l'arsenite de sodium a le potentiel d'être des agents thérapeutiques pour le lymphome associé à l'EBV. (Zebboudj et al., 2014)

Agents chimio-thérapeutiques anticancéreux arsenicaux :

Les arsenicaux sont utilisés depuis longtemps comme agents chimio-thérapeutiques anticancéreux, étaient un des composés préférés de la médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans. (Bentley & Chasteen, 2002)

L'arsenite était le pilier du traitement anti-leucémique jusqu'à l'avènement de la radiothérapie au début du vingtième siècle, Malgré sa toxicité, l'arsenic est resté utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise.(Hoonjan et al., 2018)

Depuis que l'arsenic a été approuvé comme médicament efficace pour le traitement clinique des hémopathies malignes, y compris la LPA et le myélome multiple, son mécanisme d'action en tant qu'agent anticancéreux a fait l'objet de recherches actives. Le mécanisme d'action de l'arsenic n'est pas clair et il existe un certain nombre de cibles potentielles. Comme la plupart des arsenicaux, il peut se lier aux thiols des métabolites tels que le glutathion, aux paires de thiols vicinaux dans le lipoamide et dans les protéines telles que la lipoamide déshydrogénase, ce qui inhibe la production d'énergie cellulaire et augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène intracellulaire.(Emadi & Gore, 2010)

Perspectives futures :

Le développement de futurs médicaments à base d'arsenic s'appuieront sur la chimie et les propriétés des médicaments à base d'arsenic dont l'efficacité a déjà été prouvée.

La réapparition de l'arsenic comme traitement de première ligne de la LPA montre qu'il est possible de développer de nouveaux arsenicaux plus efficaces sur le plan thérapeutique et moins toxiques.

L'As2O3 est connu pour être un inducteur efficace de l'apoptose chez les patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA). (Paul et al., 2022)

Matériels et méthode :

1. ***Produits chimiques***

- Saline.
- Nanoparticules à base d'alginate de sodium et gélatine préparées par simple émulsion.
- Nanoparticules à base d'alginate de sodium et gélatine préparées par simple émulsion conjuguées avec l'arsénite de sodium.
- L'arsénite de sodium pur.

2. **Présentation du travail :**

C'est un travail qui consiste en une étude rétrospective sur des patients atteints de cancer de Nasopharynx (cavum) suivis pour traitement ou observation au niveau de service d'oncologie de l'hôpital Frantz Fanon de Blida, Pendent la période allant de 02 février à 02 avril 2023.

3. **Etude rétrospective :**

Il s'agit d'une analyse rétrospective et descriptive des profils épidémiologique, de 276 patients atteints de NPC, sous chimiothérapie dans le service d'oncologie CAC (centre anti-cancer) de Frantz Fanon de Blida, pendant la période 2013-2023. Elle a inclus des cas de cancers primitif d'âges compris entre 15 et 84 ans et résidant dans différentes wilayas de l'Algérie.

4. **Etude histologique :**

Notre travail a porté sur vingt (20) souris de souche BALB-C de six (06) semaines avec un poids qui varie entre 20 et 23 g, provenant de de l'institut pasteur d'Alger. Tous les animaux étaient logés dans des cages en polycarbonate à 22 2 °C, à 85 % d'humidité relative et à 12 h de cycle lumière-obscurité. Les souris ont été divisées en 3 groupes suivant :

Groupes	**Doses**	**Nombre de souris**
Témoin	Saline	02
Nanoparticules chargées de NaAsO2	Alg/Gel (2,5 µM de NaAsO2)	02
	Alg/Gel (5µM de NaAsO2)	02
	Alg/Gel (10 µM de NaAsO2)	02
NaAsO2	2,5 (µM)	02

	5 (µM)	02
	10 (µM)	02
Nanoparticules vides	Alg/Gel (0 µM de NaAsO2)	02
	Alg/Gel (0 µM de NaAsO2)	02
	Alg/Gel (0µM de NaAsO2)	02

- **Sacrifices :**

Après 48 h de l'injection ; les souris sont anesthésies par le chloroforme inhalé.

On prélevé rapidement les organes suivants : foie, rien, surrénal, cœur, poumon, pancréas et cerveau, pour éviter leur autolyse qui s'effectue après quelques instants de la mort ; puis plongés dans le liquide fixateur : formol à fin de préserver les structures tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

- ***Technique histologique :***

Ces techniques histologiques permettent de réaliser des observations microscopiques et sont utilisés pour une étude morphologique et fonctionnelle des composants tissulaires chez les souris.

- **Préparation des tissus pour coupes en paraffine :**

Cette technique permet d'étudier la structure des organes dans des conditions expérimentales. Les étapes à suivre sont les suivantes :

- **Fixation :**

Une fois prélevés, les organes sont fixés par immersion dans un formol (pendent 24h) pour l'examen histologique. Ensuite, les pièces doivent être lavées à l'eau courante jusqu'à ce que l'eau de rinçage soit claire (environ 15 min) pour éliminer toute trace de liquide fixateur.

- **Déshydratation :**

Le but de cette opération consiste à retirer toute l'eau des organes. Ceci est fait progressivement en passant les pièces graduellement dans trois bains d'alcool à des degrés croissants (70 % pendent 20 min, 96 % pendent 20 min et 100 % pendent 45 min) à température ambiante.

Par la suite, les organes ont été mis dans un bain de xylène pendant 15 min.

- **Imprégnation :**

Cette étape consiste à préserver les organes dans des blocs solides, afin que l'échantillon soit déshydraté, l'imprégnation se fait dans 2 bains de paraffine pure (1 h 30 min pour chacun) dans l'étuve à 60 °C. Le principe est de donner une rigidité aux tissus, afin de d'obtenir une bonne coupe histologique.

- **Inclusion :**

Les organes traités ont inclus dans de paraffine pure. Cette opération est effectuée à l'aide de barres Leuckart placées de manière à former un moule dans lequel la paraffine fondue sera versée. Quand la paraffine commence à durcir sur les bords, on saisit l'organe avec une pince, Puis on remplit le reste de paraffine. Après le refroidissement, on mit les blocs dans le réfrigérateur (de 12 à 24h).

- **Confection des coupes et étalement :**

Le bloc de paraffine ensuit est mis sur le microtome de type SLEE (médical) an orgenteccompany afin que les bords des faces soient parallèles à ceux du rasoir. Puis on réaliser des coupes d'une épaisseur de 5µm pour avoir des coupes tissulaires sous forme de ruban recueilli à l'aide de pinces dans un bain marie chauffé à 40°C Contenant de l'eau distillée, puis les rubans sont répartir sur les lames et séchés sur une plaque chauffante à 40 °C pendent 24 h.

- **Coloration des coupes :**
- **Déparaffinage et réhydratation** :

Les coupes exigent de la réhydratation. Elle débute par un déparaffinage dans deux bain de xylène pendant 10 min à chacun, puis la réhydratation effectuée en passant par des bains d'alcool à des concentration décroissants (100%, 96% ,70%) pendant 2 min pour chaque bain , et rincer à l'eau distillée pendant 2 minutes.

- **Coloration HE :**

La coloration topographique à l'hématoxyline éosine (HE) permet de coloré les noyaux en bleu ou violet et le cytoplasme en rose, la coloration (HE) se fait par le passage des lames dans un bain de hématoxyline pendant 2 min après on rincé avec l'eau de robinet et on mit la lame dans un bain de l'éosine pendant 30 seconds, Par la suite en rincer les lames avec l'eau distillée pendent quelque seconde.

- **Montage et observation :**

Après la coloration on déshydraté encore une fois par le passage dans les bains d'alcool (70°, 96°, 100°) pendant quelque secondes et suivis d'un bain de xylène pendent 1 min. Puis à l'aide d'un baume d'inclusion (Eukit), ont monté les lamelles sur les lames. A la fin de cette étape, on obtient des lames prêtes à être exploitées pour les observé et photographiées avec un microscope photonique (Zeiss-axio-plan).

Résultats et discussion :

1. Résultat de l'étude rétrospective :

L'étude épidémiologique rétrospective analytique sur 276 patients atteints de **NPC** au niveau de service d'oncologie de CAC (centre anti- cancer) à l'hôpital de Franz Fanon de Blida.

Nous avons étudié et analysé les dossiers médicaux des patients ente la période 2013-2023.

1.1. Caractéristiques de l'échantillon d'étude :

- L'année
- La wilaya d'origine
- Le sexe
- L'âge
- ATCDs personnels
- ATCDs familials
- Habitude alimentaires
- Habitude toxique
- Les signes révélateurs
- Localisation de tumeur
- Degré de la différenciation
- Stade de la tumeur

1.1.1 Selon l'année :

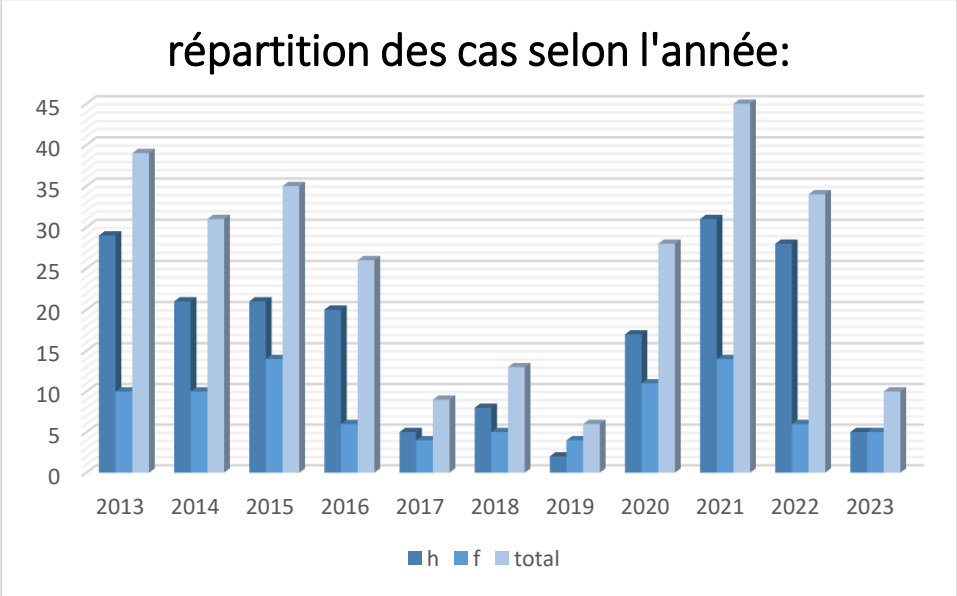


Figure 25 : répartition des cas selon l'année.

Notre étude concerne 276 dossiers médicaux durant 10 ans, pour les deux sexes, nous notons que le plus grand pourcentage de patients a été enregistré en 2021 avec un pourcentage de 17%, et en 2013, nous avons enregistré 39 cas avec 15%,puis suivi en 2015 avec 35 cas avec un pourcentage de 13 %, en 2022, 34 cas avec 12%, en 2014, 31 cas avec un pourcentage de 11% puis 2020 avec 28 cas avec un pourcentage de 10%, en 2016 avec 26 cas avec 9%, en 2018 avec 13 cas avec 4%, et en 2017 ,2019 et 2023 avec faible pourcentage 3%,1%,et 3%.

La baisse du nombre des patients hospitalisés entre 2017-2019 pourrait être expliquée par l'ouverture des nouveaux centres anti-cancéreux (CAC) à l'image du CAC d'Oran et Tizi-Ouzou. Juste après cette période (2020-2022), il y avait une augmentation du nombre des patients recrutés. Durant ces années, l'Algérie était en pleine pandémie de COVID19 où quelques CAC du centre de l'Algérie ont été convertis en centres anti-COVID, ce qui fait du CAC de Frantz Fanon une destination pour les patients qui suivent leur traitement dans ces centres reconvertis.

Pour les femmes, le pourcentage le plus élevé était en 2015 et 2021 avec 14 cas, et le pourcentage le plus bas en 2019 et 2017 avec 4 cas.

Pour les hommes, nous avons enregistré le taux les plus élevés en 2021 (11 %) et le plus bas en 2019, avec 2 cas (figure).

1.1.2. Selon l'origine :

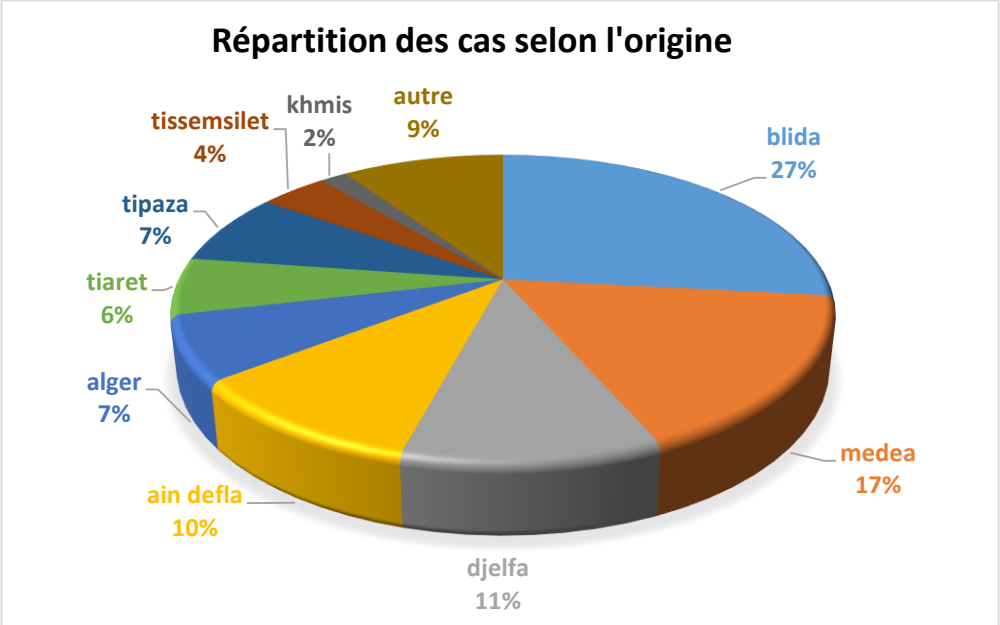


Figure 26 : Répartition des cas selon l'origine

Selon les résultats obtenus (figure) nous avons trouvé la wilaya de Blida est le plus fréquent avec (27%), suivie par la wilaya de Médéa avec (17 %), puis la wilaya de Djelfa (11 %), ensuite la wilaya de Ain Defla (10%), et après les autres wilayas

La wilaya de Médéa arrive en deuxième position après Blida, la wilaya du centre, vu qu'elle est une wilaya limitrophe de Blida.

1.1.3. Selon le sexe :

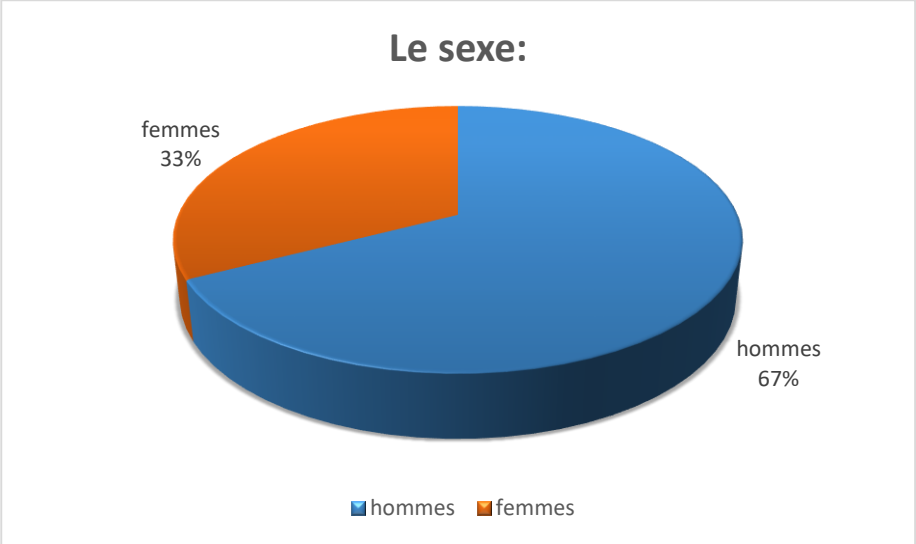


Figure 27 : La répartition du cancer de nasopharynx selon le sexe.

Dans notre étude, la répartition du **NPC** selon le sexe montre que La population masculins est légèrement plus touché avec un nombre de 186 hommes sont atteints (67%) et 90 femmes sont atteints (33%). (Figure18).

Nos résultats sont identiques à celles obtenues par (Fleury et al., 2010), les hommes sont environ 2à3 foie plus fréquemment que les femmes dans les régions endémiques(sud de la chine). Et les pays de Maghreb. (International Agency for Research on Cancer, 2020).

Une caractéristique commune des taux d'incidence de NPC dans toutes les populations est la prédominance masculine. Dans la plupart des populations, le rapport hommes/femmes du taux d'incidence des NPC est d'environ 2/1 Une telle prédominance masculine dans l'incidence des NPC peut s'expliquer en partie par les différences entre les sexes dans la prévalence de certains facteurs de risque environnementaux, tels que le tabagisme et les expositions

professionnelles dangereuses comme l'exposition permanente à la poussière de métaux, de textiles, de ciment ou de charbon ; échappement ou fumée de diesel. Il est également possible que certaines expositions intrinsèques, telles que les hormones sexuelles, expliquent la prédominance masculine observée par un effet protecteur des œstrogènes endogènes, mais cette hypothèse a été rarement examinée.(Y. Chen et al., 2021)

Dans l'étude épidémiologique de (Bendjemana et al., 2011) montre que les hommes sont significativement plus touchés par le NPC que les femmes, Où le sex-ratio varie entre 2 et 3,5 en faveur des hommes.

La prédominance masculine dans notre étude s'accorde avec les données de la littérature recueillies sur plusieurs décennies en Algérie.(Mehadji, 1984)(Yamouni, 2004)

Au Maghreb où la sex-ratio varie de 2,2 à 2,3 selon les études. (Toumi et al., 2018)(Frikha et al., 2018).

Cette sex-ratio diffère par la très forte prédominance masculine en Asie du Sud-est qui est de 4 hommes pour 1 femme, rapporté dans les séries chinoises.(Zeng et al., 2018)

1.1.4. Selon l'âge :

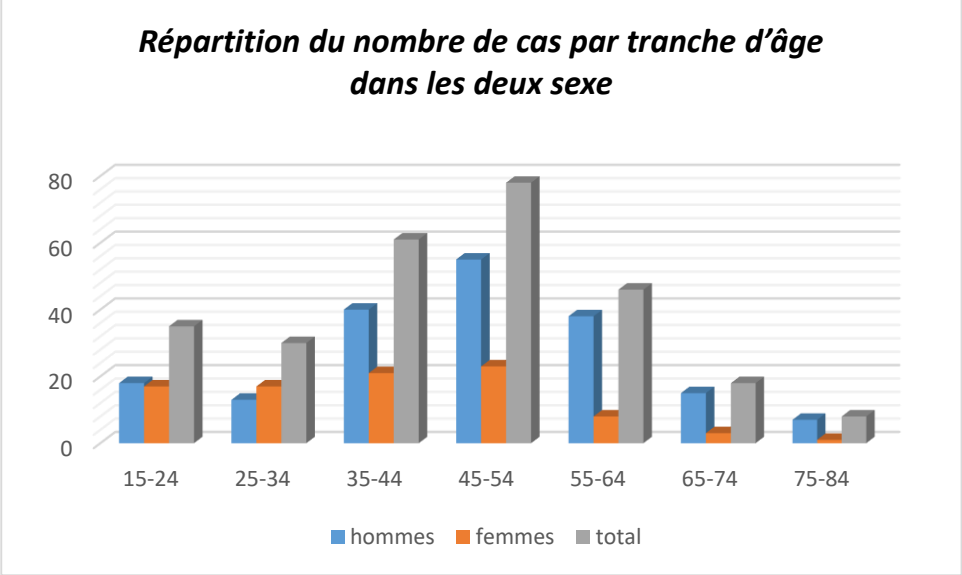


Figure 28 : Répartition du nombre de cas par tranche d'âge dans les deux sexes

Notre étude compte des cas de **NPC** dont l'âge varie entre 15 et 84 ans. L'échantillon est subdivisé selon des classes d'âge d'une amplitude de 10 ans.

Résultats et discussion :

Selon les résultats, le risque d'atteinte d'un cancer de nasopharynx dans les deux sexes concerne toutes les classes d'âge.

On remarque que la tranche d'âge la plus dominante est de [45-54]. (Figure28).

Nos résultats sont identiques à celles obtenues par (Tsao et al., 2014) ; Parmi la population à haut risque, l'incidence des CPN est maximale entre 45 et 54 ans

Dans les groupes à haut risque, l'incidence est maximale entre 50 et 59 ans et diminue par la suite (Chang & Adami, 2006).

Dans une enquête épidémiologique antérieure réalisée au nord-est algérien, précisément sur les wilayets de Khenchla et Batna et sur une population de 160 patients atteint d'UCNT. Les résultats illustrent une distribution bimodale avec un pic d'incidence précoce à 10–20 ans et un second entre 40 et 60 ans (Bendjemana et al., 2011). La mise en parallèle entre les deux résultats illustre l'impact du régime alimentaire et culturel à savoir la consommation excessive d'une part des aliments épicés et d'autre part des aliments ayant recours aux techniques de conservation traditionnelle (quadid et Khliee) dans l'est de l'Algérie

Une étude épidémiologique était réalisée au service d'oncologie médicale de l'EHU d'Oran sur une période de deux ans, allant d'Octobre 2015 au 31 Décembre 2017, montre une courbe selon les tranches d'âge unimodale, avec un pic de fréquence au niveau de la tranche de 40 49 ans.(Fouatih, 2019).

Dans une étude franco-chinoise concernant la population asiatique, l'âge médian était autour de 49 ans. Cet âge varie entre 42 ans et 48 ans dans les zones endémiques selon les différentes études. (Ou et al., 2016).

1.1.5. Selon ATCD personnel :

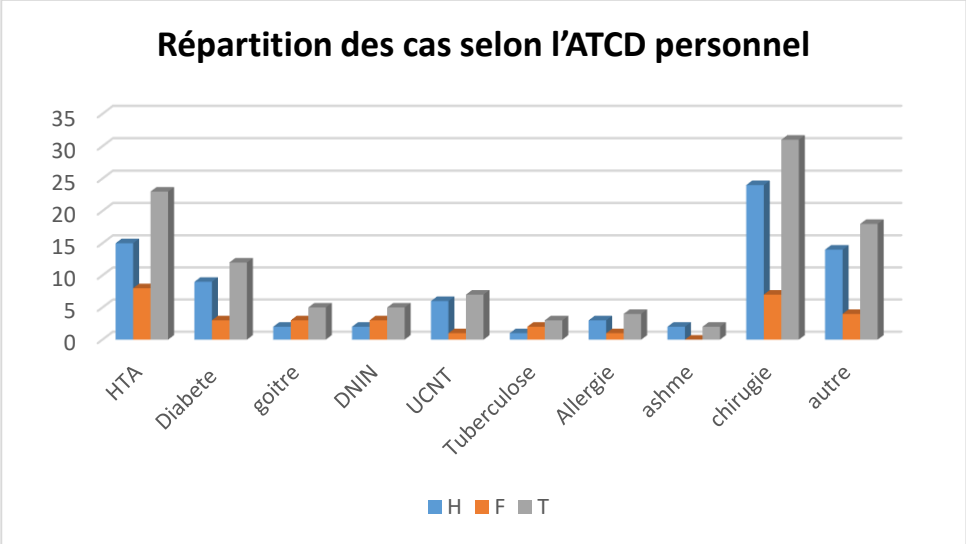


Figure 29 : Répartition des cas selon l'ATCD personnel

Selon la (figue29) L'antécédent personnel médicaux le plus dominent est l'HTA avec (8%) des cas qui étaient soit traité ou sous traitement, suivie par (4%) des cas étaient diabétiques et (2%) des cas ont avait même type de cancer.

Et Concernent les antécédents personnels chirurgicaux représente (11 %), des cas qui ont un cholécystectomie, une appendicectomie et hernie.

L'hypertension artérielle (HTA) est la comorbidité la plus courante avec une prévalence de 38% et la prise des antihypertensives seraient un facteur de risque de développer un cancer https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&as_vis=1&q=10.1016%2Fj.ancard.2022.08.003&btnG=.

Parmi les pistes envisagées pour dévoiler la relation entre le NPC et les personnes hypertendues, l'expression tissulaire du VEGF (vascular endothelial growth factor) ou la concentration sérique du VEGF dans le développement et le pronostique. https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=10.3389%2Ffonc.2018.00486&btnG=. Cependant l'explication ou l'illustration de cette relation reste encore incertain.

Des études épidémiologiques suggèrent que les personnes diabétiques sont à risque élevé de divers types de cancers, tels que le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome, l'adénocarcinome du canal pancréatique, le cancer gastrique, le cancer colorectal, le carcinome rénal,le cancer de la vessie et le cancer du sein. (La Vecchia et al., 1994).

Une méta-analyse a montré que l'atteint de diabète augmente le risque du NPC. Des niveaux élevés d'insuline (y compris l'utilisation d'insuline exogène) peuvent activer les récepteurs associés à la prolifération cellulaire qui augmentent le risque de développement d'un cancer.
https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=10.2147%2FOTT.S152217&btnG=

1.1.6. Selon ATCD familiale :

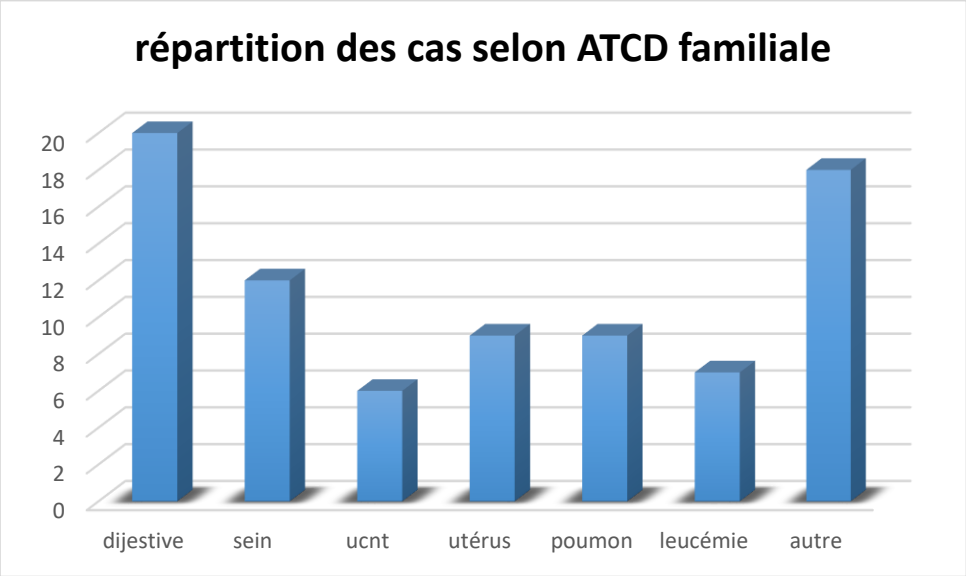


Figure 30 : répartition des cas selon antécédents familial

Selon nos résulta ; 70% des patients ne présentent pas un NPC dans leurs famille, et 29% ont un cancer dans la famille. Seulement 2% avait un antécédent familial de même type de cancer. Par ailleurs 7% des cas ont un cancer digestif 4% cancer du sein ; 3% cancer de l'utérus et du poumon et 6% d'autre cancer) (Figure30)

Dans les études épidémiologiques de (Chang & Adami, 2006) , l'excès de risque était généralement de 4 à 10 fois plus élevé chez les personnes dont un parent du premier degré était atteint de CPN que chez celles qui n'avaient pas d'antécédents familiaux..

Le risque de cancer des glandes salivaires et du col de l'utérus peut également être élevé chez les membres de la famille des personnes atteintes de CPN. (Chang & Adami, 2006).

Dans d'autres populations, les patients atteints de NPC familiaux sont cliniquement et histologiquement similaires à ceux qui ne le sont pas non familiaux.

1.1.7. Selon les habitudes alimentaires :

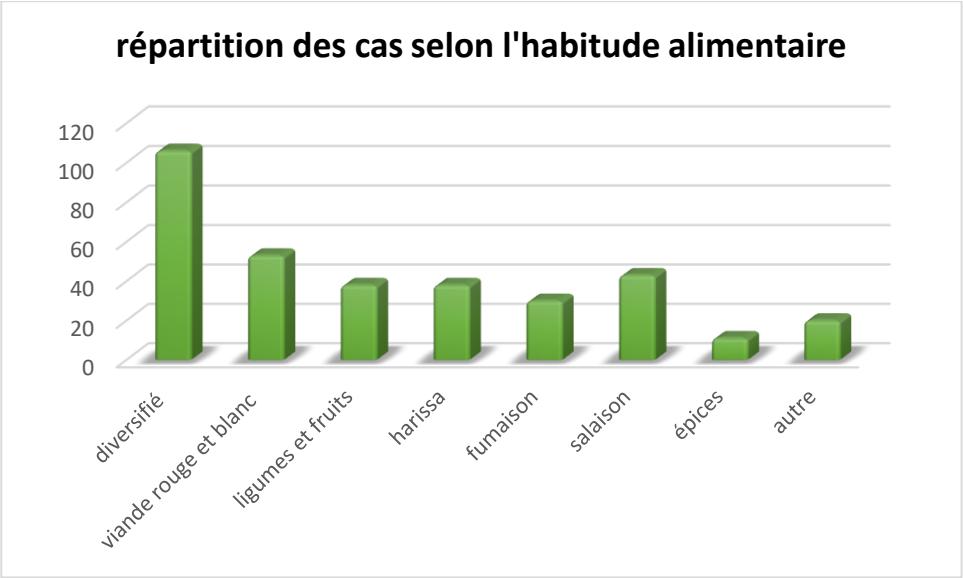


Figure 31 : répartition des cas selon l'habitude alimentaire

Selon nos résultat (figure31) en remarque que (38%) leur alimentation est variée ; (19%) et (13 %), consommaient des viandes rouge et blancs et fruits, légumes ;(15%) des cas leur alimentation riche en salaisons et (13%) en harissa ; (10%) consommaient des fumaisons.

Dans des études portant sur des populations chinoises, le risque relatif de CPN associé à une consommation des aliments conservés, y compris les viandes, les œufs, les fruits et les légumes. Les aliments conservés dans le sel sont un aliment de base dans toutes les populations endémiques de la CPN.(Chang & Adami, 2006).

Alors que les aliments conservés traditionnellement dans les pays de Maghreb sont les plus incriminés. (Bendjemana et al., 2011). Cela pourrait confirmer la différence du régime alimentaire entre la zone centre et est du pays qui influence, probablement sue la tranche d'âge atteinte

1.1.8. selon les signes révélateurs *:*

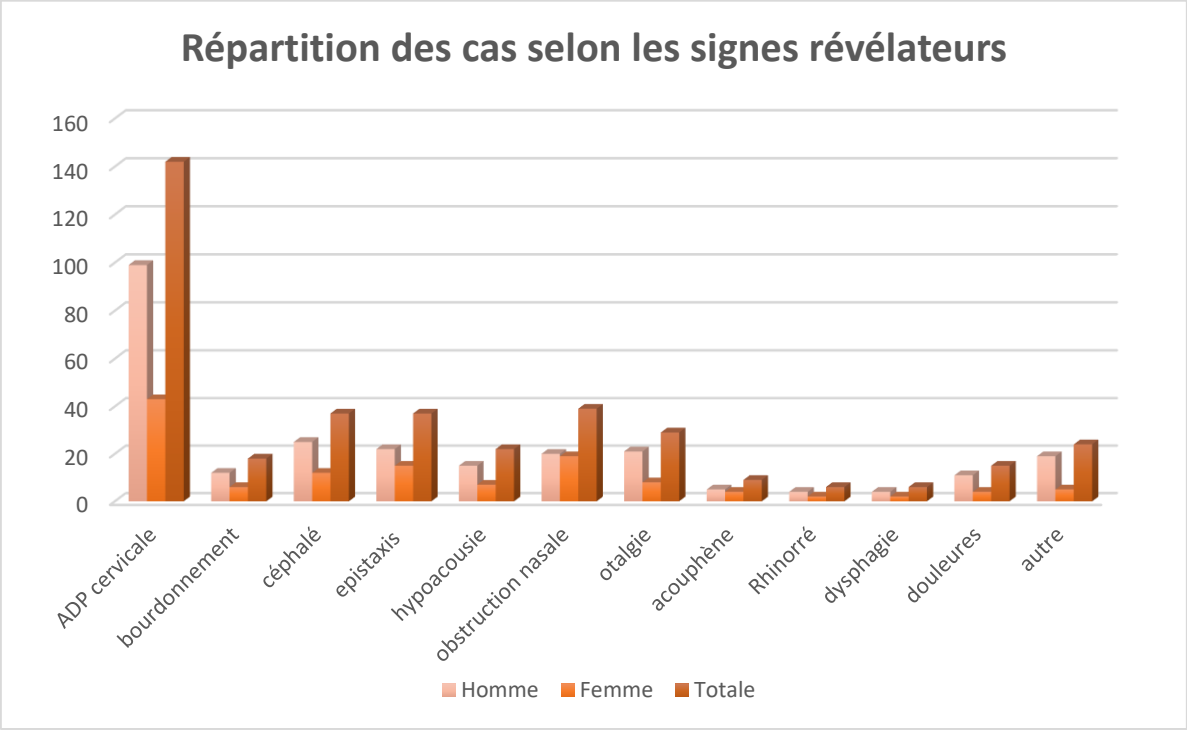


Figure 32: Répartition des cas selon les signes révélateurs

Nos résultats indiquent l'apparition des adénopathies chez 142 cas, il représente le signe majeur de notre étude avec (51%), suivie par obstruction nasale chez (14%) des cas, puis céphalée et épistaxis chez (13%) des cas et (10%) des cas ont otalgie.

Elle est marquée par des adénopathies cervicales hautes aux stades précoces ou basses ou bilatérales dans plus de 60 % des cas. Les signes révélateurs sont atypiques par extension aux structures de voisinage, otologiques, rhinologiques ou neurologiques.(Boussen, Bouaouina, Mokni-baizig, et al., 2005)

Dans une grande étude rétrospective à Hong Kong sur 5000 patients, les symptômes les plus trouvés à l'admission étaient : L'atteinte ganglionnaire chez 76% des patients, le dysfonctionnement auditifs chez 62% et neurologiques chez 46% des cas (Petersson, 2015)

Dans la littérature, au moment du diagnostic, 70% à 80% des patients présentent une atteinte ganglionnaire cervicale. (Rivera et al., 2005)

Dans étude de (Fouatih, 2019), 82% des patients se présentaient avec des ADP uni ou bilatérales. Des signes otologiques étaient retrouvés dans 75% des cas, les signes rhinologiques dans 68,4% des cas et neurologiques dans 50% des cas.

Cette hétérogéniste des signes révélateurs est due principalement à la direction du développement tumorale bien que la tumeur trouve de l'espace dans la cavité où elle se propage pour évaluer d'une façon silencieuse et asymptomatique. Le tableau clinique d'UCNT varie en fonction de l'extension locale de la tumeur, si l'extension est antérieure (fosses nasales) on aura les obstructions nasale et les épistaxis alors que l'extension inferieure de la tumeur est caractérisée par l'apparition des adénopathies cervicales.(Boussen et al., 2005).

1.1.9. Selon l'habitude toxique *:*

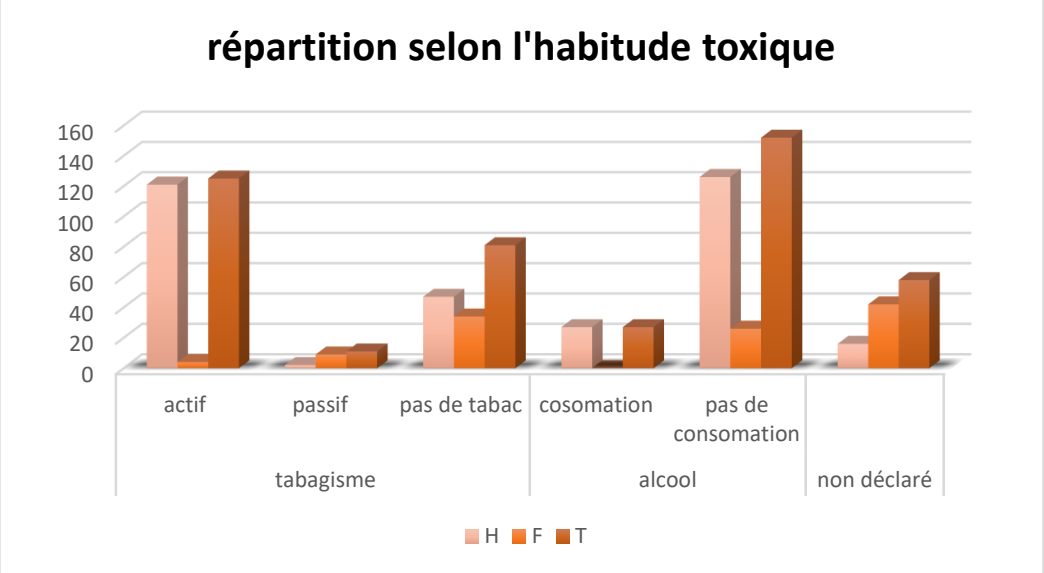


Figure 33: Répartition des cas selon l'habitude toxique

Dans notre étude de l'habitude alimentaire ; la consommation de tabac actif est plus fréquent dans la population masculin avec (43 %), et chez les femmes est très faible avec (1 %).

La consommation de tabac passif est indiqué beaucoup plus les femmes que les hommes avec (3%) et (0.72%), qui représente un influence indirect sur le développement du cancer.

Les patients qui boivent l'alcool sont représentées (9%) pour les hommes et nulle chez les femmes.

Dans deux méta-analyses portant sur plus de 20 études montrant un risque environ 60 % plus élevé chez les personnes ayant déjà fumé que chez celles qui n'ont jamais fumé.

Et autre méta-analyse sur la base de 5 études cas-témoins) l'excès de risque de CPN dû au tabagisme actif et l'absence d'association significative avec le tabagisme passif (Chang et al., 2017)

Une augmentation de 24 à 30 % du risque de CPN en association avec le tabagisme passif pendant l'enfance.

Aux États-Unis, seuls les carcinomes nasopharyngés différenciés sont clairement associés à une consommation élevée de tabac. Une forte relation dose–réponse entre la consommation de cigarettes et le risque de carcinome nasopharyngé différencié a été observée.(Sandstrom, 1995)(Zhu et al., 1995)

1.1.10. Selon le stade :

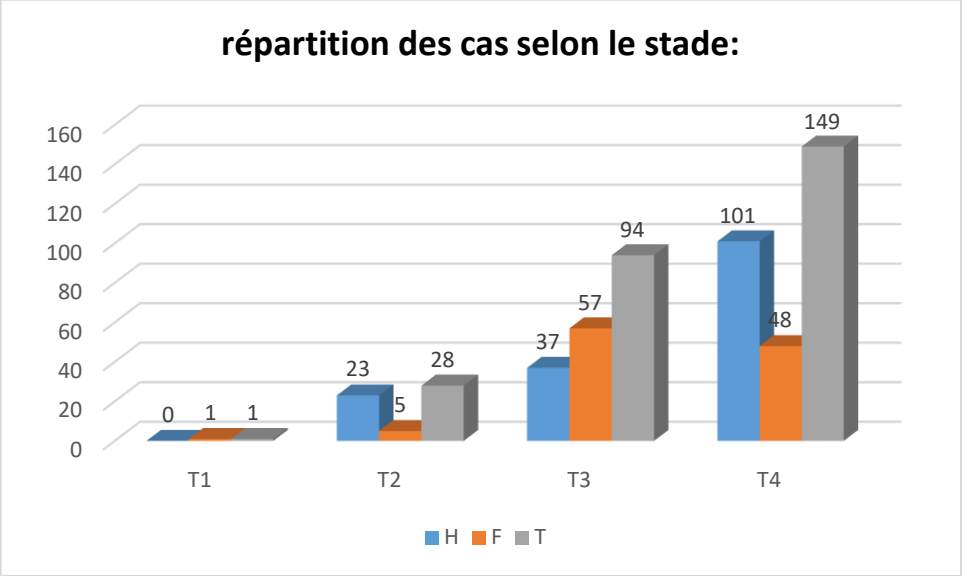


Figure 34 : Répartition des cas selon le stade de la tumeur

Les résultats montre que le stade IV est le plus fréquent dans notre étude avec (53%) puis le stade III avec (34%), après le stade II avec (10%) et enfin le stade I avec une faible concentration (0.40%).

Dans l'étude de (Fouatih, 2019) , L'extension tumorale locorégionale était de l'ordre de 74 % en l'occurrence le T3 et T4, avec une nette prédominance des T4 (plus de 59%), reflétant le diagnostic tardif.

Pour les pays non endémiques, telle que les USA (Californie), le taux des T1 et T2 était plus élevé, 63% quel que soit le type histologique, cela peut être mis sur le compte d'une meilleure éducation sanitaire (K. H. Wang et al., 2017)

Dans les études chinoises sur le carcinome du nasopharynx localement avancé, le stade III occupait la première place soit avec un taux très élevé comme le montre l'étude de Lee (71%) ou l'étude de Fangzheng (62%) soit avec un taux similaire comme rapporté dans l'étude de phase II de Kong (51%). (Lee et al., 2015)(Fangzheng et al., 2017)(Kong et al., 2010).

Généralement, le diagnostic tardif de ce carcinome est dû à son développement dans une cavité profonde, d'accès difficile, et à une symptomatologie d'emprunt diverse, liée à l'atteinte des structures voisines, les patients peuvent souffrir au moment du diagnostic d'un ou de plusieurs symptômes dont aucun n'est typique, ce qui rend leur interprétation souvent difficile.(Soumia et al., 2003)(GUELLOUDA et al., 2020)

1.1.11. Selon localisation métastatique :

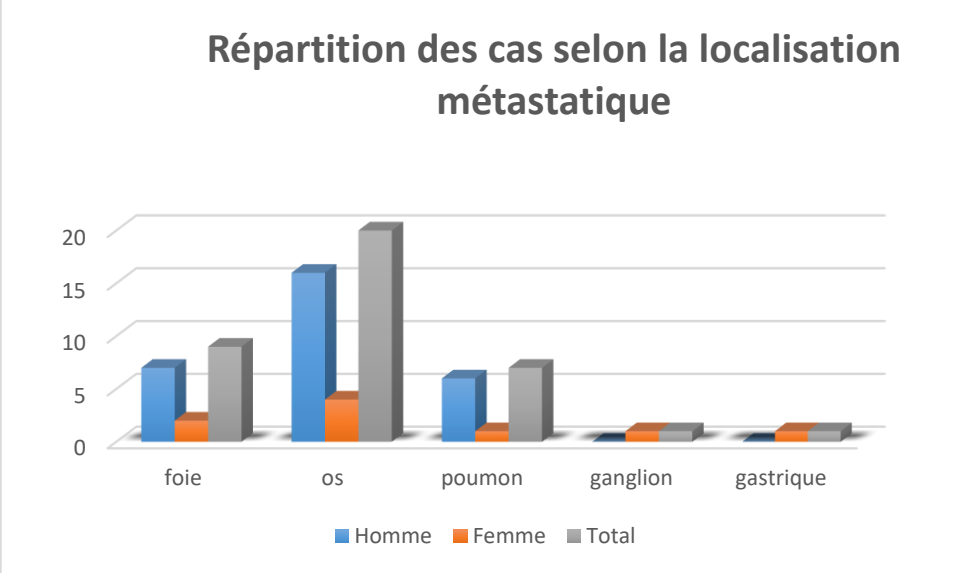


Figure 35 : Répartition des cas selon la localisation métastatique

Parmi nos résultats (figure) ; 38 cas ont une localisation métastasique pour les deux sexes.

On observe une dominance osseuse avec (7 %), suivie par la localisation hépatique (3%), localisation pulmonaire avec (2%), puis la localisation gastrique et ganglionnaire avec faible pourcentage.

Cinq à 10 % des patients atteints de CNP ont des métastases inaugurales, surtout osseuses. (Boussen, Bouaouina, Mokni-baizig, et al., 2005)

Des métastases à distance apparaissent chez 5 à 10 % des patients lors de la présentation initiale ; les os, y compris la moelle osseuse, le foie et les poumons sont les sites les plus fréquemment touchés.(Weber et al., 2003).

Dans une étude rétrospective de 95 patients atteints d'un cancer du nasopharynx ; Il s'agissait de 34 cancers d'emblée métastatiques et de 61 secondairement métastatiques et les métastases osseuses étaient les plus fréquentes.(Khanfir et al., 2006)

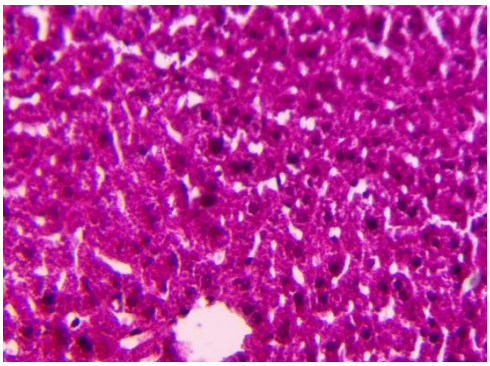
Autre étude de (Foo et al., 2002) sur 52 cas atteints du NPC , il ont montrent que

20 patients présentaient plusieurs sites de métastases au moment du recrutement : 15 avaient des métastases hépatiques, 17 des métastases pulmonaires et 15 des métastases osseuses. Deux (8%), deux (8%) et un (4%) patient(s) avaient un seul site métastatique dans les os, les poumons et le foie, respectivement.

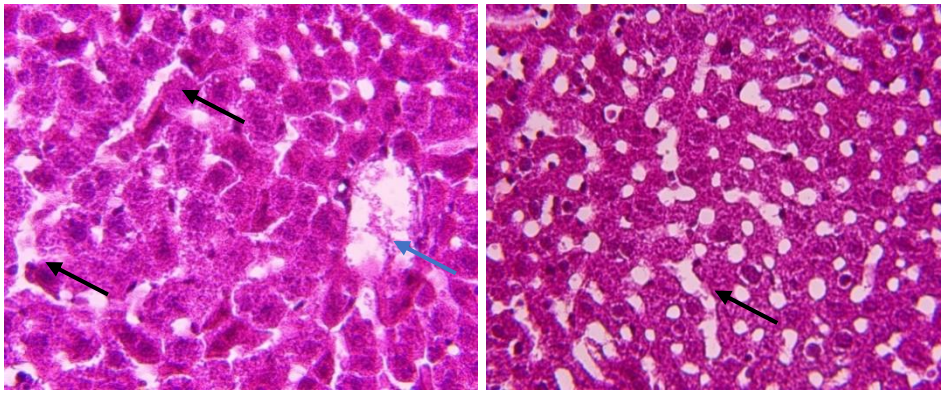
2. Les résultats de l'étude histologique :

L'évaluation histologique du foie des souris injectés par des différentes concentrations de l'arsénite de sodium pur, des nanoparticules vides et des nanoparticules chargées de l'arsénite de sodium montre les résultats suivants :

2.1. Nanoparticules vides :

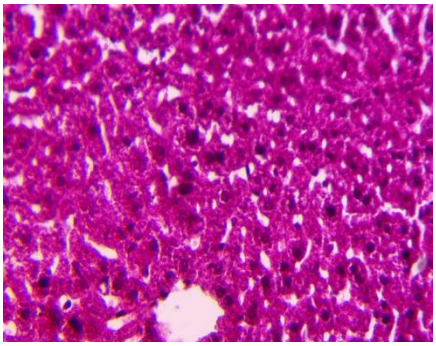


Témoin

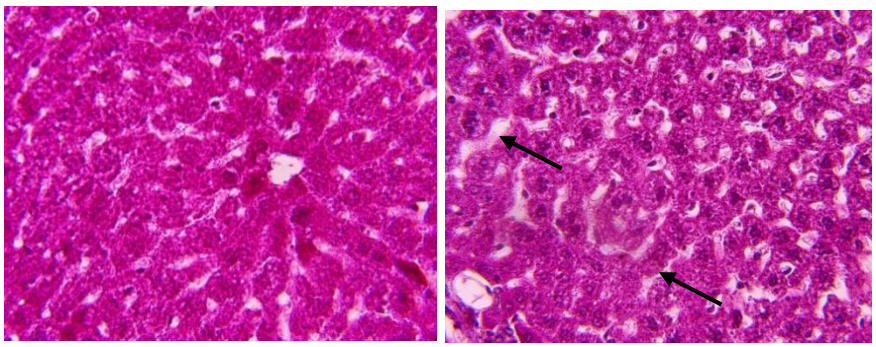


Souris (a) **souris (b)**

Figure 36: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose 1) GX 40

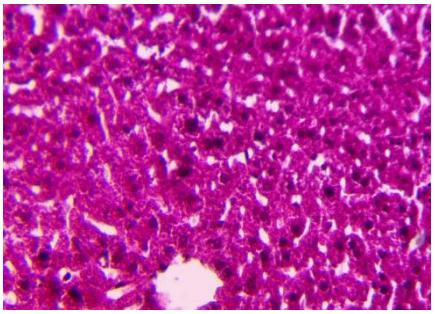


Témoin

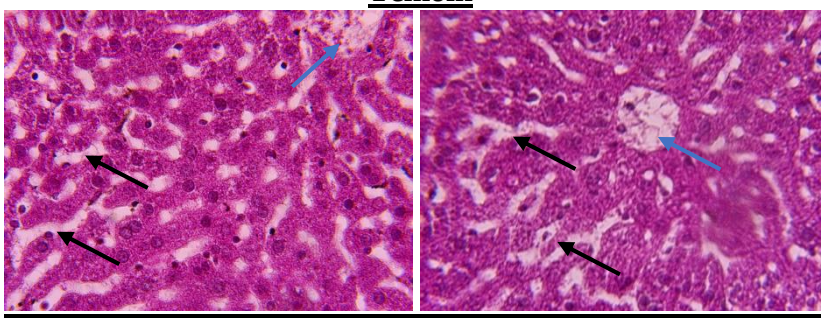


Souris (a) **souris (b)**

Figure 37: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose2) GX 40



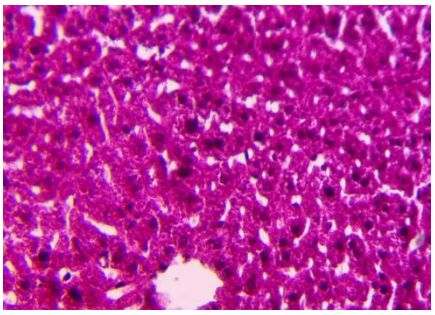
Témoin



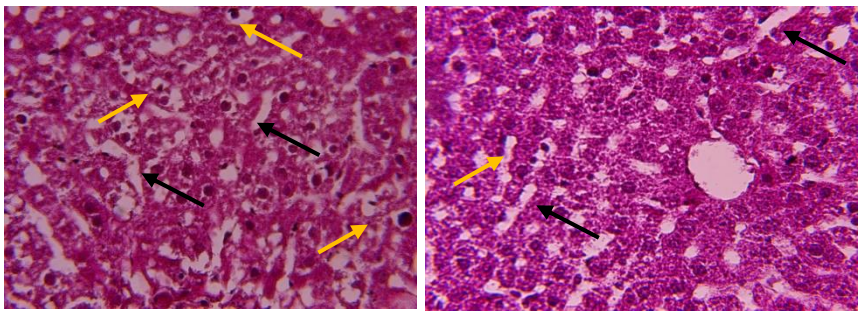
Souris (a) **souris (b)**

Figure 38: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par les nanoparticules vides (dose3) GX 40

2.2. Arsénite de sodium pur

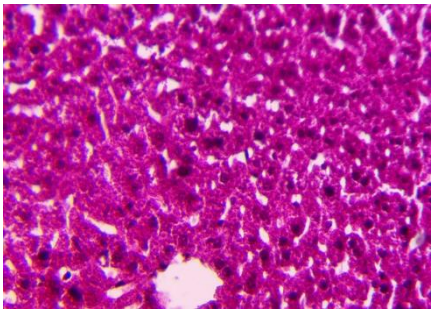


Témoin

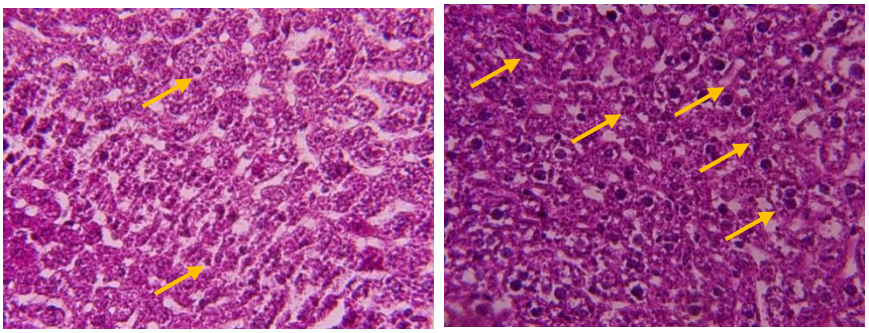


Souris (a) **souris (b)**

Figure 39: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose1) GX 40

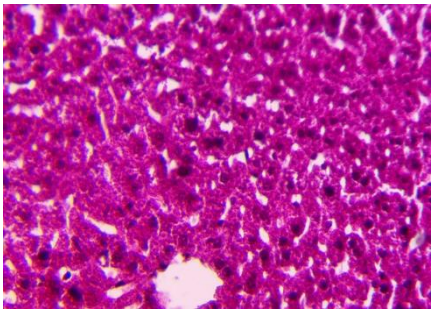


Témoin

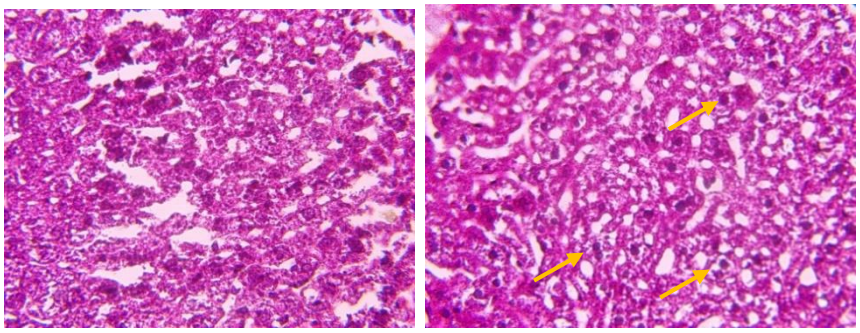


Souris (a) **souris (b)**

Figure 40: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose2) GX 40



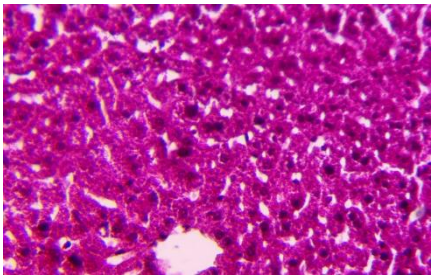
Témoin



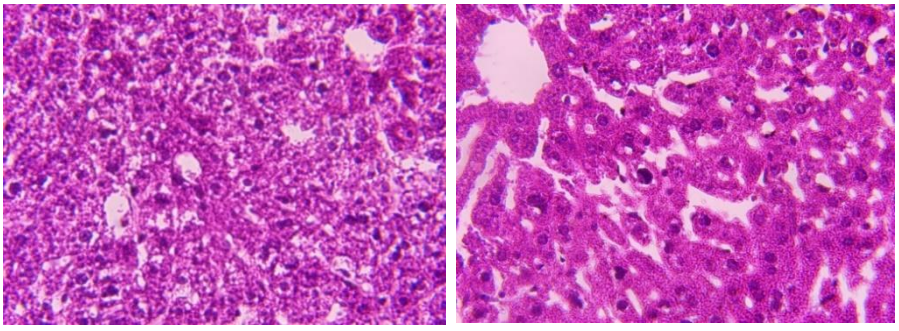
Souris (a) **souris (b)**

Figure 41: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par $NaAsO_2$ (dose3) GX 40

2.3. Nanoparticules chargées de $NaAsO_2$

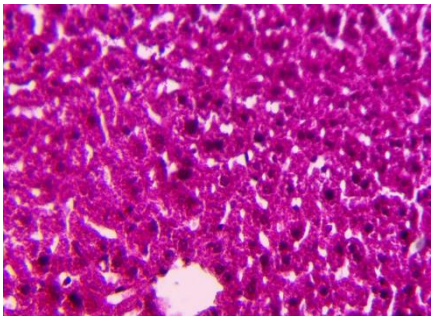


Témoin

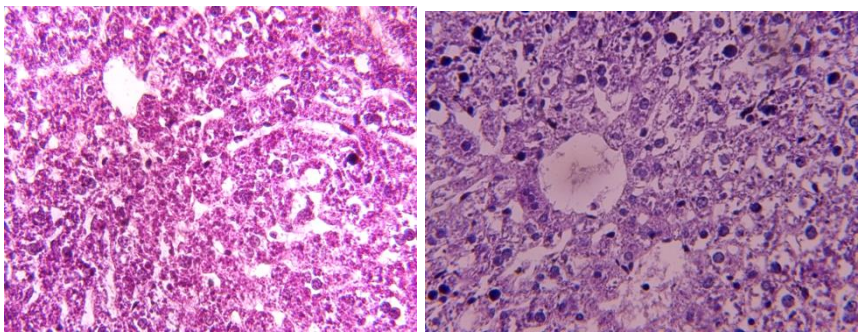


Souris (a) **souris (b)**

Figure 42: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose1) GX 40

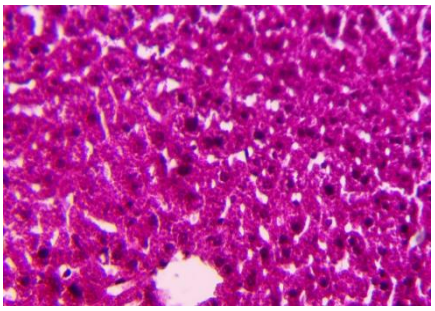


Témoin

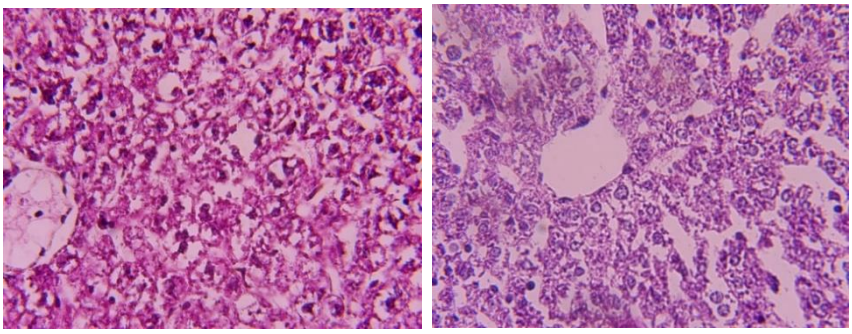


Souris (a) **souris (b)**

Figure 43: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose2) GX 40

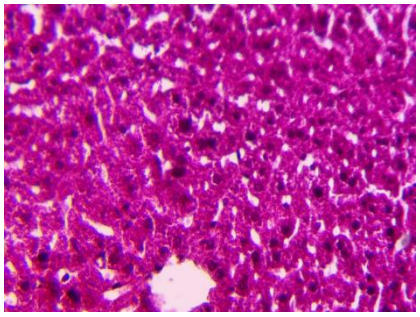


Témoin

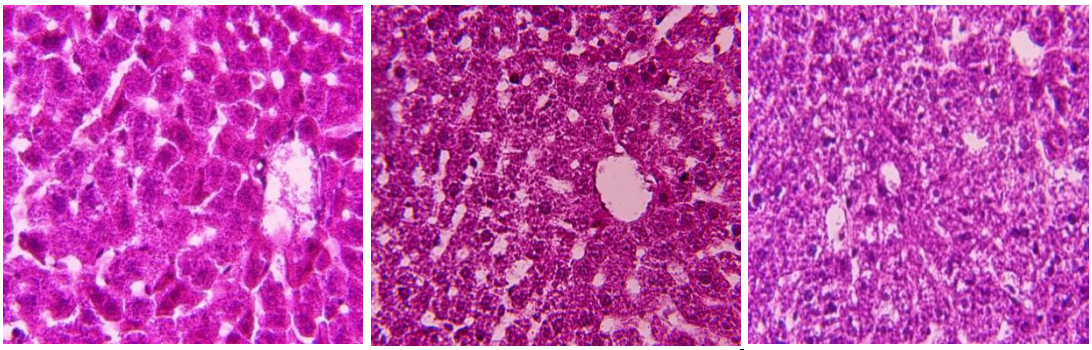


Souris (a) **souris (b)**

Figure 44: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par nanoparticules chargées de $NaAsO_2$ (dose3) GX 40

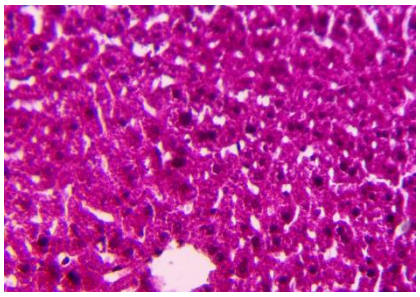


Témoin

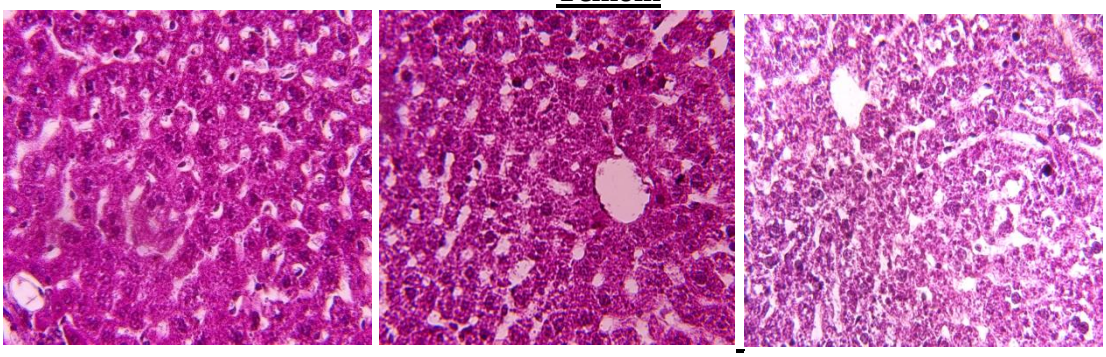


Nanoparticules vides | **$NaAsO_2$** | **Nanoparticules chargées de $NaAsO_2$**

Figure 45: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 1) GX 40



Témoin



Nanoparticules vides | **$NaAsO_2$** | **Nanoparticules chargées de $NaAsO_2$**

Figure 46: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 2) GX 40

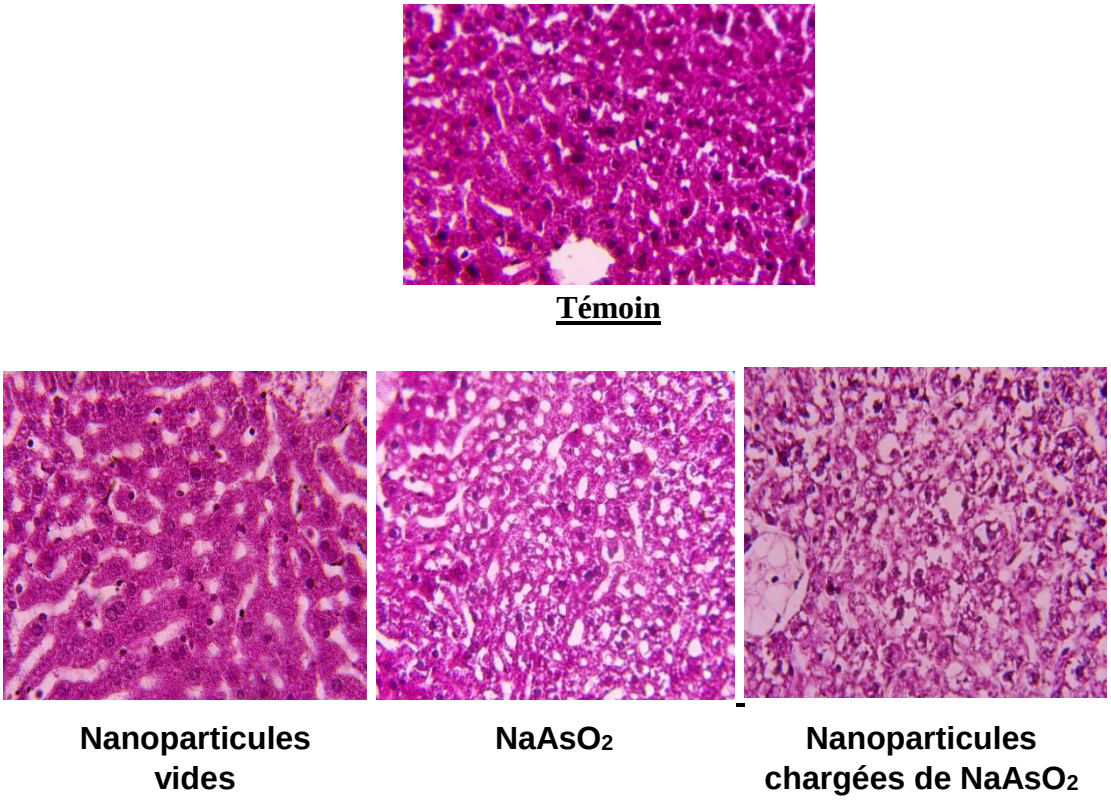


Figure 47: Coloration d'hématoxyline et d'éosine du foie du témoin et des souris injectés par la (dose 3). GX 40

Bien que les nanoparticules aient été préparées par des biopolymères, l'étude histologique du foie a montré que l'injection intrapéritonéale des nanoparticules vides entraine une augmentation légère de l'espace interhépatocytaire (sinusoïdes) (figure 36,37 et 38, flèches noires) et une congestion disséminée légère (flèche bleue).

Cette toxicité est due principalement aux traces du solvant (dichlorométhane) restant dans le produit lors de la préparation de ces nanoparticules (Owumi & Najophe, 2019).

En parallèle et comme le montrent Erdinç Turk et al 2018 (Turk et al., 2019) l'administration de l'arsénite de sodium pur provoque en plus d'espacement des sinusoïdes (flèches noires), des dégénérescences hydropiques (flèches jaunes). Ces lésions s'aggravaient en fonction de la concentration administrée du $NaAsO_2$ (figure 39,40 et 41).

L'arsenic inhibe les fonctions biologiques de diverses protéines en réagissant avec leurs groupes sulfhydrile, Une exposition aiguë à l'arsenic peut causer des lésions profondes aux reins, au foie, à l'intestin et même au cerveau. (Liu et al., 2000). Les reins et le foie sont les

principales cibles de la toxicité induite par l'arsenic, où le niveau d'arsenic le plus élevé est détecté dans le foie que dans les reins. (Nandi et al., 2006). L'arsénite de sodium augmente la perméabilité de la membrane cellulaire ce qui favorise la libération du contenu cytoplasmique cela contribué à la création des zone vide autour du noyau ce qui explique l'apparition des dégénérescences hydropiques

En outre, l'administration du $NaAsO_2$ encapsulé par les nanoparticules d'alginate de sodium et de la gélatine augmente de façon remarquable la toxicité (figue 42,43 et 44) allant jusqu'à la destruction totale du parenchyme hépatocytaire. Cette augmentation de toxicité est due à l'effet de l'encapsulation de l'arsénite de sodium, cette encapsulation entraine l'accumulation des nanoparticules dans le cytoplasme des hépatocytes par endocytose, (Jiang et al., 2022)(Sarika & James, 2016) ce qui provoque par la suite une augmentation de la concentration cytoplasmique du $NaAsO_2$.

Conclusion :

Le carcinome du nasopharynx (CNP) représente un des cancers les plus importants dans notre pays avec un taux d'incidence classé dans la zone intermédiaire, ce taux est lié généralement au diagnostic tardif de cette tumeur, en effet, la majore partie des maladies se trouve lors de diagnostic dans des stades avancé.

Le virus d'Epstein Barr est le facteur étiologique le plus important, impliqué dans la carcinogenèse de NPC, il est associé de manière systématique dans les régions endémiques.

Sur le plan épidémiologique, nos résultat sont montre que le NPC touche l'adulte jeune avec un âge entre 45 et 54 ans et une prédominance masculin (le ratio homme/femme est de 2/1.). Les habitudes alimentaires entre les zones de l'Algérie peuvent influence les tranche d'âge atteinte.

Ce cancer a plusieurs traitements et plusieurs molécules utilisé dans la chimiothérapie, bien que l'arsénite de sodium ait été utilisé dans le passé dans le traitement de certains cancers, cette utilisation est basée sur les propriétés cytotoxiques de l'arsenic, qui peut induire l'apoptose des cellules cancéreuses.

L'hépatotoxicité dépend de la concentration et l'encapsulation de l'arsénite de sodium administré du sort que l'encapsulation de $NaAsO_2$ amplifiée sa toxicité.

Les références :

Ahsan, H., Perrin, M., Rahman, A., Parvez, F., Stute, M., Zheng, Y., Hasnat Milton, A., Brandt-Rauf, P., Van Geen, A., & Graziano, J. (2000). Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *42*(12), 1195–1201. https://doi.org/10.1097/00043764-200012000-00016

Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2004). Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science*, *303*(5665), 1818–1822. https://doi.org/10.1126/science.1095833

Anamnèse. (n.d.).

Babu, A., Templeton, A. K., Munshi, A., & Ramesh, R. (2014). Nanodrug delivery systems: A promising technology for detection, diagnosis, and treatment of cancer. *AAPS PharmSciTech*, *15*(3), 709–721. https://doi.org/10.1208/s12249-014-0089-8

Barclay, C. (2018). Key points. *Practitioner*, *262*(1814), 25. https://doi.org/10.4324/9780203994559-14

Bazak, R., Houri, M., El Achy, S., Kamel, S., & Refaat, T. (2015). Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *141*(5), 769–784. https://doi.org/10.1007/s00432-014-1767-3

Bendjemana, K., Satta, D., Adjabi, K., Miali, A., Aiddoudi, S., & Kadri, A. (2011). Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien. *Journal Africain Du Cancer/African Journal of Cancer*, *1*(3), 59–62.

Bentley, R., & Chasteen, T. G. (2002). Arsenic curiosa and humanity. *The Chemical Educator*, *7*, 51–60.

Bogunia-Kubik, K., & Sugisaka, M. (2002). From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. *BioSystems*, *65*(2–3), 123–138. https://doi.org/10.1016/S0303-2647(02)00010-2

Boussen, H., Bouaouina, N., Daldoul, O., Benna, F., Gritli, S., & Ladgham, A. (2010). Update on medical therapies of nasopharyngeal carcinomas. *Bulletin Du Cancer*, *97*(4), 417–426. https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1091

Boussen, H., Bouaouina, N., Mokni-baizig, N., Gamoudi, A., & Chouchane, L. (2005). *Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles Nasopharyngeal carcinoma . Recent data*. *53*, 45–51. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.01.006

Les références :

Boussen, H., Bouaouina, N., Mokni-Baizig, N., Gamoudi, A., Chouchane, L., Benna, F., & Ladgham, A. (2005). Nasopharyngeal carcinoma. Recent data. *Pathologie Biologie*, *53*(1), 45–51. https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.01.006

Caillol, S. (2021). *Special Issue "Natural Polymers and Biopolymers II."* 10–12.

Calugaru, V., Magné, N., Hérault, J., Bonvalot, S., Le Tourneau, C., & Thariat, J. (2015). Nanoparticles and radiation therapy. *Bulletin Du Cancer*, *102*(1), 105–112. https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2014.10.002

Chang, E. T., & Adami, H. O. (2006). The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *15*(10), 1765–1777. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0353

Chang, E. T., Liu, Z., Hildesheim, A., Liu, Q., Cai, Y., Zhang, Z., Chen, G., Xie, S. H., Cao, S. M., Shao, J. Y., Jia, W. H., Zheng, Y., Liao, J., Chen, Y., Lin, L., Ernberg, I., Vaughan, T. L., Adami, H. O., Huang, G., … Ye, W. (2017). Active and Passive Smoking and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Case-Control Study in Southern China. *American Journal of Epidemiology*, *185*(12), 1272–1280. https://doi.org/10.1093/aje/kwx018

Chen, Y., Chang, E. T., Liu, Q., Cai, Y., Zhang, Z., Chen, G., Huang, Q.-H., Xie, S.-H., Cao, S.-M., Jia, W.-H., & others. (2021). Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: A population-based case-control study. *Cancer*, *127*(15), 2724–2735.

Chen, Y. P., Chan, A. T. C., Le, Q. T., Blanchard, P., Sun, Y., & Ma, J. (2019). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, *394*(10192), 64–80. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30956-0

Chua, M. L. K., Wee, J. T. S., Hui, E. P., & Chan, A. T. C. (2016). Nasopharyngeal carcinoma. *The Lancet*, *387*(10022), 1012–1024. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00055-0

Chuto, G., & Chaumet-Riffaud, P. (2010). Les nanoparticules. *Medecine Nucleaire*, *34*(6), 370–376. https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2010.03.003

Couvreur, P. (2021). Chapitre 6 : Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères. *La Chimie et La Santé*, 105–124. https://doi.org/10.1051/978-2-7598-0934-9.c009

Cuenca, A. G., Jiang, H., Hochwald, S. N., Delano, M., Cance, W. G., & Grobmyer, S. R. (2006). Emerging implications of nanotechnology on cancer diagnostics and therapeutics. *Cancer*, *107*(3), 459–466. https://doi.org/10.1002/cncr.22035

Deryugina, E. I., & Quigley, J. P. (2006). Matrix metalloproteinases and tumor metastasis.

Cancer and Metastasis Reviews, *25*(1), 9–34. https://doi.org/10.1007/s10555-006-7886-9

Du, C., Wen, B., Li, D., Lin, Y., Zheng, Y., Peng, X., Hong, C., Chen, J., Lin, W., Hong, X., Xie, L., & Wu, M. (2006). Downregulation of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 by arsenic trioxide in nasopharyngeal carcinoma cells. *Tumori*, *92*(2), 140–148. https://doi.org/10.1177/030089160609200210

Edens, H. A., Levi, B. P., Jaye, D. L., Walsh, S., Reaves, T. A., Turner, J. R., Nusrat, A., & Parkos, C. A. (2002). Neutrophil Transepithelial Migration: Evidence for Sequential, Contact-Dependent Signaling Events and Enhanced Paracellular Permeability Independent of Transjunctional Migration. *The Journal of Immunology*, *169*(1), 476–486. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.476

El Hajj, H., Dassouki, Z., Berthier, C., Raffoux, E., Ades, L., Legrand, O., Hleihel, R., Sahin, U., Tawil, N., Salameh, A., & others. (2015). Retinoic acid and arsenic trioxide trigger degradation of mutated NPM1, resulting in apoptosis of AML cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, *125*(22), 3447–3454.

Emadi, A., & Gore, S. D. (2010). Arsenic trioxide—an old drug rediscovered. *Blood Reviews*, *24*(4–5), 191–199.

Fangzheng, W., Chuner, J., Lei, W., Fengqin, Y., Zhimin, Y., Quanquan, S., Tongxin, L., Min, X., Peng, W., Bin, L., & others. (2017). Addition of 5-fluorouracil to first-line induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin before concurrent chemoradiotherapy does not improve survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, *8*(53), 91150.

Fleury, B., Biston, M. C., Montbarbon, X., & Pommier, P. (2010). Cancers du cavum de l'adulte. *Cancer/Radiotherapie*, *14*(SUPPL. 1), S23–S33. https://doi.org/10.1016/S1278-3218(10)70005-6

Flora, S. J. S. (2011). Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radical Biology and Medicine*, *51*(2), 257–281. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.008

Flora, S. J. S., Flora, G., & Saxena, G. (2009). Arsenicals: Toxicity, their use as chemical warfare agents, and possible remedial measures. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 109–133. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374484-5.00009-2

Foo, K.-F., Tan, E.-H., Leong, S.-S., Wee, J. T. S., Tan, T., Fong, K.-W., Koh, L., Tai, B.-C., Lian, L.-G., & Machin, D. (2002). Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Annals of Oncology*, *13*(1), 150–156.

Fouatih, Z. A. (2019). *Revue des Sciences Médicales d ' Oran*.

Les références :

Frikha, M., Auperin, A., Tao, Y., Elloumi, F., Toumi, N., Blanchard, P., Lang, P., Sun, S., Racadot, S., Thariat, J., & others. (2018). A randomized trial of induction docetaxel--cisplatin--5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Annals of Oncology*, *29*(3), 731–736.

Gao, X., Cui, Y., Levenson, R. M., Chung, L. W. K., & Nie, S. (2004). In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nature Biotechnology*, *22*(8), 969–976. https://doi.org/10.1038/nbt994

Greco, F., Courbière, B., Rose, J., Orsière, T., Sari-Minodier, I., Bottero, J. Y., Auffan, M., & Perrin, J. (2015). Toxicity of nanoparticles on reproduction. *Gynecologie Obstetrique et Fertilite*, *43*(1), 49–55. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.11.014

GUELLOUDA, I., SAHNOUNE, C., & BOUROUBA, M. (2020). *LE ROLE DU LMP1 DANS LE PROCESSUS CARCEROGENE DU CARCINOME NASOPHARYNGE*.

Gurumurthy, B., Bierdeman, P. C., Janorkar, A. V, Lyons, D., Bidwell, G. L., Kramer, W. H., Raucher, D., Correia, J. J., Pasquali-Ronchetti, I., Bressan, G. M., Fornieri, ~ C, Baccarani-Contri, ~ M, Castellani, ~ I, Volpin~, D., Despanie, J., Dhandhukia, J. P., Hamm-Alvarez, S. F., MacKay, J. A., Skopinska-Wisniewska, J., … Bai, S. W. (2018). No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における　健康関連指標に関する共分散構造分析Title. *Biomaterials*, *12*(02), 359–371. https://doi.org/10.1016/S1044

Hansen, J. T. (2014). Netter's Clinical Anatomy. In *Medicine & Science in Sports & Exercise* (Vol. 44, Issue 5).

Hijazi, N. (2014). *Développement de composites nanostructurés à base de biopolyesters et de nanoparticules de chitosane générées par des procédés assistés par CO2 supercritique*.

Hoonjan, M., Jadhav, V., & Bhatt, P. (2018). Arsenic trioxide: insights into its evolution to an anticancer agent. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, *23*, 313–329.

Hwang, D. R., Lin, R. K., Leu, G. Z., Lin, T. Y., Lien, T. W., Yu, M. C., Yeh, C. T., & Hsu, J. T. A. (2005). Inhibition of hepatitis C virus replication by antimonial compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *49*(10), 4197–4202. https://doi.org/10.1128/AAC.49.10.4197-4202.2005

Hyun Park, W., Hee Cho, Y., Won Jung, C., Oh Park, J., Kim, K., Hyuck Im, Y., Lee, M. H., Ki Kang, W., & Park, K. (2003). Arsenic trioxide inhibits the growth of A498 renal cell carcinoma cells via cell cycle arrest or apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *300*(1), 230–235. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12480548

I. F., U., H. D., A., Etukudo, A. N., I. S., E., & E. U., U. (2020). Sodium arsenite induced

hepatotoxicity and the ameliorative effects of combined extracts of Allium sativum and Gongronema latifolium in rats. *International Journal of Research Publications*, *56*(1), 79–97. https://doi.org/10.47119/ijrp100561720201310

International Agency for Research on Cancer. (2020). Globocan 2020 Global Cancer Observatory Fact Sheet: Nasopharynx. *World Health Organization*, 0–5. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf

Jain, R. K. (1987). Transport of molecules across tumor vasculature. *Cancer and Metastasis Reviews*, *6*, 559–593.

Jaumann, M. P., & Steiner, W. (1971). Original Contributions. *The Australian Journal of Optometry*, *54*(2), 36–37. https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.1971.tb00039.x

Jiang, Y., Zheng, W., Tran, K., Kamilar, E., Bariwal, J., Ma, H., & Liang, H. (2022). Hydrophilic nanoparticles that kill bacteria while sparing mammalian cells reveal the antibiotic role of nanostructures. *Nature Communications*, *13*(1), 1–17. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27193-9

Khanfir, A., Frikha, M., Ghorbel, A., Karray, H., Drira, M. M., & Daoud, J. (2006). Metastatic nasopharyngeal carcinoma: clinical study and therapeutic results of 95 cases. *Cancer Radiotherapie: Journal de La Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique*, *10*(8), 545–549.

King, A. D., Vlantis, A. C., Bhatia, K. S. S., Zee, B. C. Y., Woo, J. K. S., Tse, G. M. K., Chan, A. T. C., & Ahuja, A. T. (2011). Primary nasopharyngeal carcinoma: Diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. *Radiology*, *258*(2), 531–537. https://doi.org/10.1148/radiol.10101241

Kong, L., Zhang, Y., Hu, C., & Guo, Y. (2010). Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, *29*(5), 551–555.

Kuroki, M., Ariumi, Y., Ikeda, M., Dansako, H., Wakita, T., & Kato, N. (2009). Arsenic Trioxide Inhibits Hepatitis C Virus RNA Replication through Modulation of the Glutathione Redox System and Oxidative Stress. *Journal of Virology*, *83*(5), 2338–2348. https://doi.org/10.1128/jvi.01840-08

La Vecchia, C., Negri, E., Franceschi, S., D'avanzo, B., & Boyle, P. (1994). A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *British Journal of Cancer*, *70*(5), 950–953.

Lee, A. W. M., Ngan, R. K. C., Tung, S. Y., Cheng, A., Kwong, D. L. W., Lu, T.-X., Chan, A. T. C., Chan, L. L. K., Yiu, H., Ng, W.-T., & others. (2015). Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to

induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fr. *Cancer*, *121*(8), 1328–1338.

Liu, J., Liu, Y., Goyer, R. A., Achanzar, W., & Waalkes, M. P. (2000). Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected inorganic arsenicals. *Toxicological Sciences*, *55*(2), 460–467.

Manfrini, M. (2019). Giant cell tumor. *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions: Clinical, Radiological and Histological Correlations - the Rizzoli Case Archive*, 101–105. https://doi.org/10.1007/978-3-030-29676-6_22

Marandas, P. (2011). Les cancers des VADS dans l'histoire. *Annales Francaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale*, *128*(2), 116–121. https://doi.org/10.1016/j.aforl.2010.12.004

McNeil, S. E. (2005). Nanotechnology for the biologist. *Journal of Leukocyte Biology*, *78*(3), 585–594. https://doi.org/10.1189/jlb.0205074

Medda, N., De, S. K., & Maiti, S. (2021). Different mechanisms of arsenic related signaling in cellular proliferation, apoptosis and neo-plastic transformation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *208*(December 2020), 111752. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111752

Mehadji, M. (1984). *Les carcinomes du nasopharynx dans l'Ouest Algérien*. Thèse de doctorat en Sciences Médicales. Oran.

Mitra, A., Chatterjee, S., & Gupta, D. K. (2020). Environmental arsenic exposure and human health risk. *Arsenic Water Resources Contamination: Challenges and Solutions*, 103–129.

Morel, J., & Berenbaum, F. (2004). Signal transduction pathways: New targets for treating rheumatoid arthritis. *Revue Du Rhumatisme (Edition Francaise)*, *71*(12), 1104–1113. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2004.03.012

Nandi, D., Patra, R. C., & Swarup, D. (2006). Oxidative stress indices and plasma biochemical parameters during oral exposure to arsenic in rats. *Food and Chemical Toxicology*, *44*(9), 1579–1584.

Nevada. (1981). 済無No Title No Title. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *53*(9), 1689–1699.

Norodom, B., & L, B. N. (2017). *L ' arsenic , un poison d ' actualité To cite this version : HAL Id : dumas-01495360 par*.

Ou, D., Blanchard, P., El Khoury, C., De Felice, F., Even, C., Levy, A., Nguyen, F., Janot, F., Gorphe, P., Deutsch, E., & others. (2016). Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy or

chemoradiotherapy alone in locally advanced non-endemic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, *62*, 114–121.

Owumi, S. E., & Najophe, E. S. (2019). Dichloromethane and ethanol co-exposure aggravates oxidative stress indices causing hepatic and renal dysfunction in pubertal rats. *Toxicology Research and Application*, *3*, 239784731985528. https://doi.org/10.1177/2397847319855285

PANG, L. Q. (1960). Cancer of the nasopharynx. *Hawaii Medical Journal*, *19*, 529–532. https://doi.org/10.5005/jp/books/10206_16

Paul, N. P., Galván, A. E., Yoshinaga-Sakurai, K., Rosen, B. P., & Yoshinaga, M. (2022). Arsenic in medicine: past, present and future. *BioMetals*, *36*(2), 283–301. https://doi.org/10.1007/s10534-022-00371-y

Pérez-herrero, E., & Fernández-medarde, A. (2015). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Advanced targeted therapies in cancer : Drug nanocarriers , the future of chemotherapy*. *March*. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018

Petersson, F. (2015). Nasopharyngeal carcinoma: a review. *Seminars in Diagnostic Pathology*, *32*(1), 54–73.

Prasad, R., Kumar, V., & Kumar, M. (2017). Nanotechnology: Food and environmental paradigm. *Nanotechnology: Food and Environmental Paradigm*, *January 2018*, 1–344. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4678-0

Preston, C. M., & Nicholl, M. J. (2008). Induction of cellular stress overcomes the requirement of herpes simplex virus type 1 for immediate-early protein ICP0 and reactivates expression from quiescent viral genomes. *Journal of Virology*, *82*(23), 11775–11783.

Proust, N., Guéry, J., & Picot, A. (2000). Toxicologie de l'arsenic et de ses composés : Importance de la spéciation. *Actualite Chimique*, *14*(6), 3–11. https://doi.org/10.1016/S1877-7856(19)66488-3

Rennes, D. E., De, D., Rennes, D. E., & Travail, E. (2013). *Mélinda Macoch Impact de l ' arsenic inorganique sur la physiologie in vitro des cellules dendritiques humaines*.

Richardo, T., Prattapong, P., Ngernsombat, C., Wisetyaningsih, N., Iizasa, H., Yoshiyama, H., & Janvilisri, T. (2020). Epstein-barr virus mediated signaling in nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis. *Cancers*, *12*(9), 1–23. https://doi.org/10.3390/cancers12092441

Rickinson, A. B., & Lo, K. W. (2019). Nasopharyngeal carcinoma : A history. *Nasopharyngeal Carcinoma: From Etiology to Clinical Practice*, 1–16. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814936-2.00001-8

Les références :

Riseh, R. S., Skorik, Y. A., Thakur, V. K., Pour, M. M., Tamanadar, E., & Noghabi, S. S. (2021). *Encapsulation of Plant Biocontrol Bacteria with Alginate as a Main Polymer Material*.

Rivera, S., Keryer, C., Busson, P., & Maingon, P. (2005). Les carcinomes du nasopharynx: de la biologie à la clinique. *Cancer/Radiothérapie*, *9*(1), 55–68.

Rocca, B. L. A., & Andres, N. H. S. (2010). *Arsenic et ses derives inorganiques*. 1–124.

Rocher, V., Siaugue, J.-M., Cabuil, V., & Bee, A. (2008). Removal of organic dyes by magnetic alginate beads. *Water Research*, *42*(4–5), 1290–1298.

Salehiniya, H., Mohammadian, M., Hashejani, A., & Mahdavifar, N. (2018). Nasopharyngeal Cancer in the World: Epidemiology, Incidence, Mortality and Risk Factors. *World Cancer Research Journal*, *5*(1), 1–8.

Salomon, A., Detave, M., Fievet, A., Ammirati, C., & Dupont, H. (2012). À Propos D'Un Cas D'Intoxication Volontaire À L'Arsenic. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, *31*(11), 928–929. https://doi.org/10.1016/j.annfar.2012.07.021

Sandstrom, T. (1995). Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *European Respiratory Journal*, *8*(6), 976–995.

Saravanan, M., & Rao, K. P. (2010). Pectin-gelatin and alginate-gelatin complex coacervation for controlled drug delivery: Influence of anionic polysaccharides and drugs being encapsulated on physicochemical properties of microcapsules. *Carbohydrate Polymers*, *80*(3), 808–816. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.12.036

Sarika, P. R., & James, N. R. (2016). Polyelectrolyte complex nanoparticles from cationised gelatin and sodium alginate for curcumin delivery. *Carbohydrate Polymers*, *148*, 354–361. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.073

See, H., Yap, Y., Yip, W., & Seow, H. (2008). Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 (LMP-1) 30-bp deletion and Xho I-loss is associated with type III nasopharyngeal carcinoma in Malaysia. *World Journal of Surgical Oncology*, *6*, 1–10. https://doi.org/10.1186/1477-7819-6-18

Sim, G., Lin, S., Cher, C. Y., Goh, Y. H., Zhun, D., Chan, K., Karobari, M. I., Chang, J., Lai, H., & Noorani, T. Y. (2022). *An Insight into the Role of Marine Biopolymer Alginate in Endodontics : A Review*. 1–12.

Soumia, A., Abdellatif, B., Annie, H., & Mohamed, C. (2003). Approche épidémiologique du cancer du rhino-pharynx dans la région de Marrakech. *Antropo*, *5*, 39–47.

Suzuki, T., & Tsukamoto, I. (2006). *Arsenite induces apoptosis in hepatocytes through an enhancement of the activation of Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein*

kinase caused by partial hepatectomy. *165*, 257–264. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.05.004

Tang, F., Wang, H., Yin, L., Tang, M., H-H. Gu, Deng, X., & Cao, Y. (2003). Epstein - Barr virus LMP1 triggers the expression of inhibitor of apoptosis protein survivin via NFkB and AP-1 signaling pathways in nasopharyngeal carcinoma. *Experimental Oncology*, *25*(1), 28–32.

Tao, Q., & Chan, A. T. C. (2007). Nasopharyngeal carcinoma: Molecular pathogenesis and therapeutic developments. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, *9*(12), 1–24. https://doi.org/10.1017/S1462399407000312

Thérapeutiques, O. (2020). *Cours de résidanat Sujet : 12 Cancer du cavum*. 1–21.

Torchilin, V. P. (2006). Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *58*(14), 1532–1555. https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009

Toumi, N., Kridis, W. Ben, Mnejja, W., Bouzguenda, R., Khanfir, A., Ghorbel, A., Daoud, J., & Frikha, M. (2018). TPF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: long term results of a Tunisian series. *Cancer/Radiothérapie*, *22*(3), 216–221.

Tournel, G., Houssaye, C., Humbert, L., Dhorne, C., Gnemmi, V., Bécart-Robert, A., Nisse, P., Hédouin, V., Gosset, D., & Lhermitte, M. (2011). Acute Arsenic Poisoning: Clinical, Toxicological, Histopathological, and Forensic Features. *Journal of Forensic Sciences*, *56*(SUPPL. 1). https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01581.x

Tranchant, L. (2015). *Transferts radiatifs de champ proche guidés : nanostructures à phonon-polaritons de surface*. *April*.

Tsao, S. W., Tsang, C. M., & Lo, K. W. (2017). Epstein-barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1732). https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0270

Tsao, S. W., Yip, Y. L., Tsang, C. M., Pang, P. S., Lau, V. M. Y., Zhang, G., & Lo, K. W. (2014). Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*, *50*(5), 330–338. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.02.006

Turk, E., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Caglayan, C., Kucukler, S., & Kuzu, M. (2019). Protective Effect of Hesperidin on Sodium Arsenite-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity in Rats. *Biological Trace Element Research*, *189*(1), 95–108. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1443-6

Ventola, C. L. (2012). The nanomedicine revolution: part 2: current and future clinical applications. *Pharmacy and Therapeutics*, *37*(10), 582.

Les références :

Wang, K. H., Austin, S. A., Chen, S. H., Sonne, D. C., & Gurushanthaiah, D. (2017). Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients. *Permanente Journal*, *21*(3).

Wang, X., Wang, Y., Chen, Z. G., & Shin, D. M. (2009). Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology. *Cancer Research and Treatment*, *41*(1), 1. https://doi.org/10.4143/crt.2009.41.1.1

Wang, X., Yang, L., Chen, Z., & Shin, D. M. (2008). Application of Nanotechnology in Cancer Therapy and Imaging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *58*(2), 97–110. https://doi.org/10.3322/ca.2007.0003

Weber, A. L., Al Arayedh, S., & Rashid, A. (2003). Nasopharynx: Clinical, pathologic, and radiologic assessment. *Neuroimaging Clinics of North America*, *13*(3), 465–483. https://doi.org/10.1016/S1052-5149(03)00041-8

Yamouni, M. (2004). *Etude de l'association Docétaxel-Cisplatine dans le traitement des carcinomes indifférenciés du cavum localement évolués stade IVA, IVB*. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Année.

Zebboudj, A., Maroui, M. A., Dutrieux, J., Touil-Boukoffa, C., Bourouba, M., Chelbi-Alix, M. K., & Nisole, S. (2014). Sodium arsenite induces apoptosis and Epstein-Barr virus reactivation in lymphoblastoid cells. *Biochimie*, *107*(PB), 247–256. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.09.002

Zeng, Z., Yan, R.-N., Tu, L., Wang, Y.-Y., Chen, P.-R., Luo, F., & Liu, L. (2018). Assessment of concurrent Chemoradiotherapy plus induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: Cisplatin, fluorouracil, and Docetaxel versus gemcitabine and Cisplatin. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–9.

Zhang, D. D. (2006). Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metabolism Reviews*, *38*(4), 769–789. https://doi.org/10.1080/03602530600971974

Zhu, K., Levine, R. S., Brann, E. A., Gnepp, D. R., & Baum, M. K. (1995). A population-based case-control study of the relationship between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer (United States). *Cancer Causes \& Control*, *6*, 507–512.