



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Abbas Laghrour -Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire

présentée pour l'obtention du diplôme de master académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Intitulé

*ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA RELATION DU
POLYMORPHISME NAT2
ET LE CANCER DU NASOPHARYNX*

Présentée et soutenue par :

LAHOUARA Lamis

LAHMARI Chaima

MADI Chahinaz

Encadré par : Pr.
Bendjemana.K

Soutenu le :

jury de soutenance :

Présidente : Mme Sebihi .Fz

MCA

Univ. Abbés Laghrour Khenchela

Examineur : Mme Derouiche. F

MCB

Univ. Abbés Laghrour Khenchela

Encadrante : Mme Bendjemana.K

Pr

Univ. Abbés Laghrour Khenchela

2023 / 2024

ALLAH

Nous exprimons notre sincère gratitude à Allah

Le Tout-Puissant, qui nous a accordé la force et la volonté de mener à bien cette recherche avec succès. La grâce de la patience et de la guidance était présente à chaque étape de notre voyage dans la préparation de ce mémoire.

Nous remercions Allah pour chaque moment et pour

Sa miséricorde infinie qui ne tarit jamais.

REMERCIEMENT

Nous voudrions présenter nos remerciements

A notre Encadrante

« Mme Bendjemana Katia »

Nous tenons à vous exprimer notre plus profonde gratitude pour les efforts considérables que vous avez déployés pour nous guider et nous assister tout au long de la préparation de nos mémoires de fin d'études. Sans votre soutien et vos précieux conseils, nous n'aurions pas pu réussir cette réalisation avec succès.

Votre générosité en accordant du temps et des efforts pour nous aider à comprendre les exigences des mémoires et nous diriger dans la bonne direction a été d'une grande gentillesse de votre part. Votre dévouement et votre intérêt pour notre progrès resteront inoubliables, et nous les porterons avec nous dans nos carrières professionnelles.

On remercie aussi les membres du jury « *Mme Sebihi .Fz* » et « *Mme Derouiche. F* » d'avoir bien voulu nous faire l'honneur d'examiner ce travail.

Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance,
Avec tout notre respect et notre appréciation.

[LAMIS, CHAHINAZ, CHAIMA]





DEDICACE

"وَأَنْ لَيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَىٰ وَأَنَّ سَعْيَهُ سَوْفَ يُرَىٰ ثُمَّ يُجْزَاهُ الْجَزَاءَ الْأَوْفَىٰ"

" À mon chér père Lakhder, qui a tracé mon chemin avec la sueur de son front, peu importe mes efforts pour exprimer ma gratitude, aucun acte ne peut vraiment rembourser ma dette envers toi. C'est pourquoi je te dédie ce modeste travail comme un témoignage de l'expression de mon amour profond pour toi. Que Dieu te protège, te donne la santé et une longue vie, ."

" À ma chère mère Malika, vraiment il n'y a pas de mots pour te décrire. Tu es la mère parfaite, et je suis tellement chanceuse de t'avoir dans ma vie. Tu es mon modèle et la lumière qui illumine ma vie, chaque succès que j'ai connu était grâce à tes prières, je n'oublierai jamais tes sacrifices et ta foi en mes capacités, même dans les moments les plus difficiles. Que Dieu te garde comme une bénédiction dans ma vie et te donne santé et bien-être, mon paradis sur terre."

" À ma chère sœur Juhaina, ma deuxième mère, mon amie fidèle qui me soutient et croit en mes rêves. Même si je ne trouve pas toujours les mots justes pour t'exprimer mes sentiments, mon amour pour toi est infini. Je suis reconnaissante et fière de t'avoir comme sœur. Que Dieu te protège toujours."

" À mes frères, Jihad et Oussama, vous êtes mon bras droit et mon bras gauche, ma fierté et mon honneur envers vous est indescriptible. Vous êtes le soutien et l'épaule sur laquelle je m'appuie sans fléchir. Que Dieu vous protège et vous garde loin de tout mal."

" À la femme de mon frère Randa et mes neveux, Adam et Sorour, mes chérs qui ont embelli ma vie avec le mot "ma tante". Je vous aime, mes papillons du cœur."

" À mon futur mari, tu es la plus belle chose dans ma vie. Je te remercie d'être mon compagnon de route et la vie qui nous attend. Que Dieu rende nos jours à venir joyeux et heureux."

" À ma chère grand-mère, ma cousine Aridj et ma meilleure amie Amani, ainsi qu'à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin. "

" À mes collègues Chaima et Chahinaz, merci pour vos efforts "

"À moi-même, continue, car le meilleur t'attend."

LAHOUARA LAMIS



DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

A mon père : je n'ai jamais oublié tes sacrifices pour moi et ton soutien pour moi, même lorsque je désespérais de tout, tu étais mon espoir, tu n'as jamais quitté ma main et tu as toujours été avec moi dans ce long chemin qui duré 17 ans, sois fier papa car ta fille a réussi, j'espère que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois

A ma mère : A celle qui ma toujours soutenu et toujours cru moi, même lors des moment difficile, j'avoue vraiment que tu es la lumière qui me guide, je me rappelle tous les moments ou tu m'as poussé à continuer malgré toutes les circonstance .que dieu, le tout puissant ,te protège et t'accorder meilleure santé et longue vie

A ma deuxième mère, ma tante (wannasa) ,j'ai toujours senti ton amour et ta peur pour moi ,comme ma mère ,ton conseil était comme une lamp qui brille dans l'obscurité

A mon mari (Ayman) pour votre soutien, vos encouragements et votre confiance toujours dans ma réussite et le partage de mes moments heureux et tristes de la vie

A mon trinômes Lamis et chaima pour les efforts qu'elles a fournis

A mon frère(Kossi) mon petit ange, j'espère que tu grandiras et te verrai aux plus hauts rangs

A tout ma famille pour leur soutien pendant ma parcours universitaire

MADI CHAHINAZ



DEDICACE

(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

Je dédie ce modeste travail à :

pour moi-même, qui a commencé avec ambition et terminé avec succès, puis pour tous ceux qui ont travaillé avec moi pour mener à bien mon parcours académique.

À celle qui m'a soutenu dans ce travail, à celle qui m'a comblé de sa tendresse et de son amour, à ma mère, à qui, quoi que je lui dise, je ne lui rendrai jamais justice, et je lui souhaite bonne santé et bien-être.

À celui qui a été une bougie qui a éclairé mon chemin et à celui qui m'a appris l'assiduité et la persévérance. A mon père bien-aimé, que Dieu prolonge sa vie.

À ma joie et à ma force, qui m'a soutenu avec amour quand j'étais faible, mon soutien et l'épaule sur laquelle je m'appuie toujours, mon frère «khaireddine».

À celles qui sont mortes et qui sont vivantes dans nos cœurs, ma grand-mère, que Dieu ait pitié d'elle et fasse de sa tombe un jardin de paradis.

Aux mains qui m'ont aidé et m'ont aidé à atteindre « mon oncle Farhat, mon oncle Hakim, ma tante Zaeema et la femme de mon oncle Hakim, le Dr Dalal. ».

À mes chers collègues Lamis et Chahinaz pour leurs efforts et leurs patiences .

Merci d'être toujours là pour moi.

LAHMARI CHAIMA

LISTE DE MATIERES

Remerciement.....	I
Dédicace	II
Table des matières	III
Liste des abréviations	IV
Liste des figures.....	V
Liste des tableaux	VI

INTRODUCTION.....	1
I.1- RAPPEL ANATOMIQUE DU NASOPHARYNX :	3
I.1.1.Vascularisation et innervation:	3
I.1.2.Drainage lymphatique :.....	4
I .2. DEFINITION DU CANCER NASOPHARYNX :.....	4
I.3.2.La répartition en fonction du sexe :	6
I.3.3. La répartition en fonction de l'âge :	6
I.4.LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU NASOPHARYNX :	6
I.4.1.Facteurs environnementaux :.....	6
I.4.2.Facteur viral:.....	7
I.4.3.Facteurs génétiques :	8
I.5. LES BASES MOLECULAIRES DANS LE CANCER DU NASOPHARYNX :.....	8
I.5.1.Les oncogènes:.....	8
I.5.2. Gènes suppresseurs de tumeur :.....	9
I.6 /CLASSIFICATION DU CANCER DU NASOPHARYNX :.....	10
I.6.1.Classification histologique :	10
I.6.2.Classification clinicopathologique :.....	10
I.7.LE DIAGNOSTIC DU CANCER DU NASOPHARYNX :	11
I.7.1.Le diagnostic clinique:.....	11
I.8. TRAITEMENT :.....	12
I.8.1.La Chirurgie :	12
I.8.2.La Radiothérapie (RT) :.....	12
I.8.3.La Chimiothérapie :	12
I.1.LES REACTIONS DE LA PHASE :	12

I.2.LES REACTIONS DE LA PHASE II :	13
II-LES GLUTHATION-S-TRANSFERASES:	14
III -LES N-ACETYLTRANSFERASES :	14
III.1.HISTORIQUE :	14
III.2.LA FONCTION DES NATs :	15
III.3.LES GENES CODANT POUR LES NATs:	16
III.4.POLYMORPHISME GENETIQUE :	17
III.4.1.Polymorphisme du gène NAT1:	18
III.4.2.Polymorphisme du gène NAT2:	18
IV-ASSOCIATION DU POLYMORPHISME DE DETOXIFICATION AU CANCER :	19
IV.1.Rôle des enzymes de détoxification dans l'activation des carcinogènes chimiques :	19
IV.2. Association du polymorphisme GST avec le cancer :	19
IV.3.Association du polymorphisme NAT2 avec le cancer :	20
IV.4.Association du polymorphisme CYP 450 avec les cancers :	21
I. MATERIEL ET METHODES:	22
I.1. Recherche documentaire :	22
I.2. Malades et temoins :	22
I.3. Méthodes expérimentales utilisées :	22
I.4.Analyse statistique :	23
I.4.1.Calcul des fréquences alléliques :	23
I.4.2. Test χ^2 :	23
I.4.3.Odds ratio :	23
I.4.4.Intervalle de confiance pour le OR :	24
II.RESULTATS ET DISCUSSION :	25
CONCLUSLION ET PERSPECTIVES.....	29
RESUME:	31
ABSTRACT	32
LISTE DES REFERENCES :	35

LISTE DES ABREVIATION

- **AC INH** : Acétyl isoniazide
- **Acétyl COA** : Acétyl Co Enzyme A
- **CNP** : Cancer du Nasopharynx
- **CIRC** : Centre International de recherche Sur Le Cancer
- **CYP 450** : Cytochrome P450
- **CYP2E1** : Cytochrome P450 2E1
- **CYP1A1** : Cytochrome p450 1A1
- **CCND1** : Cyclin D1
- **EBV** : Virus d'Epstein Barr
- **EGFR** : Epithelial Growth factor receptor
- **Erb B** : Erythroblastose Oncogène B
- **GSTK** : Glutathion –S-Transférase Kappa
- **GSTM** : Glutathion –S- Transférase Mu
- **GSTM1** : Glutathion –S- Transférase Mu1
- **GSTP** : Glutathion-S-Transférase P
- **GSTP1** : Glutathion-S-Transférase p1
- **GSTA1** : Glutathion –S- Transférase A1
- **HCN** : Head And Neck Cancer
- **IC** : Intervalle de confiance
- **INH** : Isoniazide
- **NAT1** : N-Acétyl Transférase de type 1
- **NAT2** : N-Acétyl Transférase de type 2
- **RT** : Radiothérapie
- **RTK** : Récepteur Tyrosine Kinases
- **SNP** : Single Nucleotide Polymorphisme
- **OMS** : Organisation Mondiale de la santé
- **OR** : l'Odds Ratio
- **ORL** : Oto- Rhino –Laryngologie ou otorhinolaryngologie

- **PCR-RFLP** :PCR- Restriction Fragment Length Polymorphime
- **TNFR** : Récepteurs du Facteur de Nécrose Tumorale
- **TNM** : Tumor Node Metastasis
- **TM4SF** :Super Famille Transmembranaire 4
- **UCNT** : carcinome épidermoïde indifférencié du nasopharynx
- **VADS** : Voies Aéro-Digestives Supérieure
- **Vpp** : Valeur Prédictives Positives
- **XPD** : Xeroderma Pigmentosum Groupe D

LISTE DES FIGURES

Figure N° 01 :Anatomie du nasopharynx)7(.....	3
Figure N° 02: La vascularisation du nasopharynx(9)	4
Figure N° 3 : position de la tumeur nasopharyngée(13)	5
Figure N° 4 :Distribution géographique de l'incidence du cancer du cavum(16)	6
FigureN°05: Schéma général du métabolisme des xénobiotiques(49)	12
Figure N° 06: La réaction de monoxgénation de la phase I.(52)	13
FigureN° 07: Réaction de N-acétylation des xénobiotiques par le NAT.(62)	15
Figure N° 08 :Acétylation des composés arylamines (ary-hydrazines et aryl-hydroxylamines)	16
Figure N° 09: Schéma du locus NAT humaine sur le chromosome 8.(67)	17
Figure N° 10: Activation métabolique d'un amine aromatique.(80)	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°1 :classification TNM du cancer du nasopharynx (42)	11
Tableau N°02: formes alléliques du gène NAT2 humain (69).....	19
Tableau N° 03: Tableau de contingence.....	23
Tableau N° 04: Principales caractéristiques des 20 études cas-témoins incluses dans cette méta analyse	25

INTRODUCTION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le cancer du cavum (nasopharynx, rhinopharynx, ou épipharynx) est le cancer le plus fréquente des cancers des VADS (voies aérodigestifs supérieurs)(1). Il se caractérise avec une répartition géographique particulière et spécifique, avec des régions où il est très fréquent et des régions où il reste très rare. Son étiologie multifactorielle incrimine l'interaction de facteurs viraux essentiellement représenté par le virus d'Epstein Barr, des facteurs génétiques par l'intervention de nombreux polymorphismes génétiques et des facteurs environnementaux comme le tabac qui jouerait un rôle dans le processus cancérigène.(2)(3)

En effet, à la suite d'une exposition à des carcinogènes et des xénobiotiques hydrophobes, des voies de biotransformations en deux phase (phase I et phase II) vont être activé afin d'éviter l'accumulation de ces métabolites et de faciliter leur élimination.(4)

Cependant, il arrive qu'il se forme à l'issue de ces biotransformations des métabolites fortement réactifs vis-à-vis de l'ADN pouvant provoquer des mutations et induire l'apparition d'un cancer.

D'autre part, les gènes codant pour ces enzymes, présentent de nombreux polymorphismes concernant plusieurs enzymes des deux phases et provoquant des modifications enzymatiques fonctionnels qui semblent aussi être associé à des différences de susceptibilité au cancer dont le cancer du nasopharynx.

L'enzyme N-acétyl transférase 2 (NAT2) est une des enzymes principales de la phase II de détoxification qui est responsable de la biotransformation des composés cancérigènes tels que les arylamines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques N-hydroxylées, largement présents dans la fumée de cigarette et dont le polymorphisme est impliqué dans la susceptibilité au cancer.

Le gène NAT2 est très polymorphe avec plusieurs formes alléliques conduisant à des acétylations variables, qui peuvent être soit des acétylations lents ou des acétylation rapides des substances toxiques.

INTRODUCTION

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Dans cette étude, notre travail vise à explorer l'implication du polymorphisme génétique des enzymes de la phase II de détoxification, à travers l'étude du gène NAT2 dans la susceptibilité d'apparition du cancer du nasopharynx

Pour cela nous allons établir une étude comparative en utilisant plusieurs recherches cas-témoins effectué sur différentes population dans le but de la démontrer l'association des polymorphismes NAT2 et plus précisément le profil d'acétylations lente et la susceptibilité d'apparition du cancer du nasopharynx

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- RAPPEL ANATOMIQUE DU NASOPHARYNX :

Le nasopharynx constitue la partie supérieure du pharynx, lié au nez, et séparé de la bouche par le palais mou à l'arrière du plafond buccal. La partie supérieure du nasopharynx est délimitée par la base du crâne. Les trompes d'Eustache relient le nasopharynx à la partie centrale de chaque oreille, avec des ouvertures de chaque côté du nasopharynx (5).

La dimension antéro-postérieure moyenne du nasopharynx chez l'adulte est de 2 à 3 cm et les diamètres transversal et vertical, mesurent environ 3 à 4 cm (6).

Plusieurs parois entourent le nasopharynx, paroi pharyngée supérieure, inférieure, latérale, antérieure et postérieure. Il est revêtu d'un épithélium respiratoire ou cylindrique cilié(6).

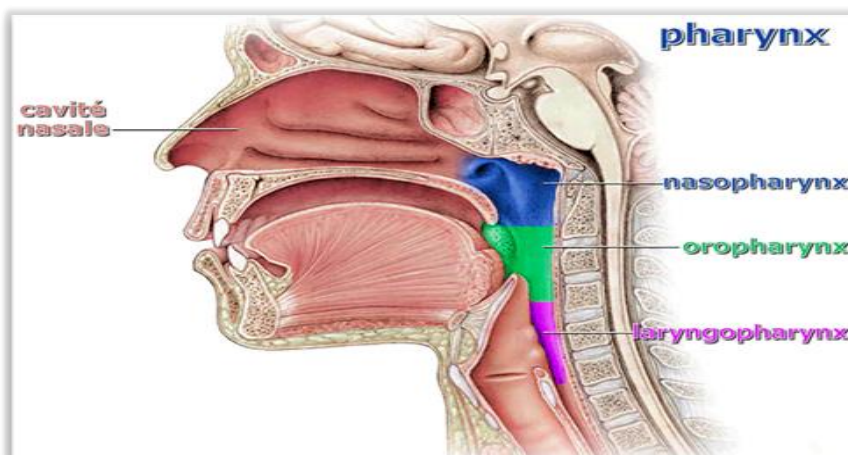


Figure N° 01 :Anatomie du nasopharynx(7)

I.1.1.Vascularisation et innervation:

Le nasopharynx reçoit son irrigation sanguine principalement du système carotidien externe, notamment par l'artère pharyngienne ascendante. Cette artère alimente un réseau sous-muqueux abondant, comprenant des ramifications de l'artère maxillaire et de l'artère faciale.

Concernant l'innervation, le nasopharynx reçoit son innervation du plexus pharyngien, composé des nerfs IX (glossopharyngien), X (vague), et des branches du ganglion cervical supérieur du système sympathique. De plus, le nerf maxillaire (V2) contribue à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx (8).

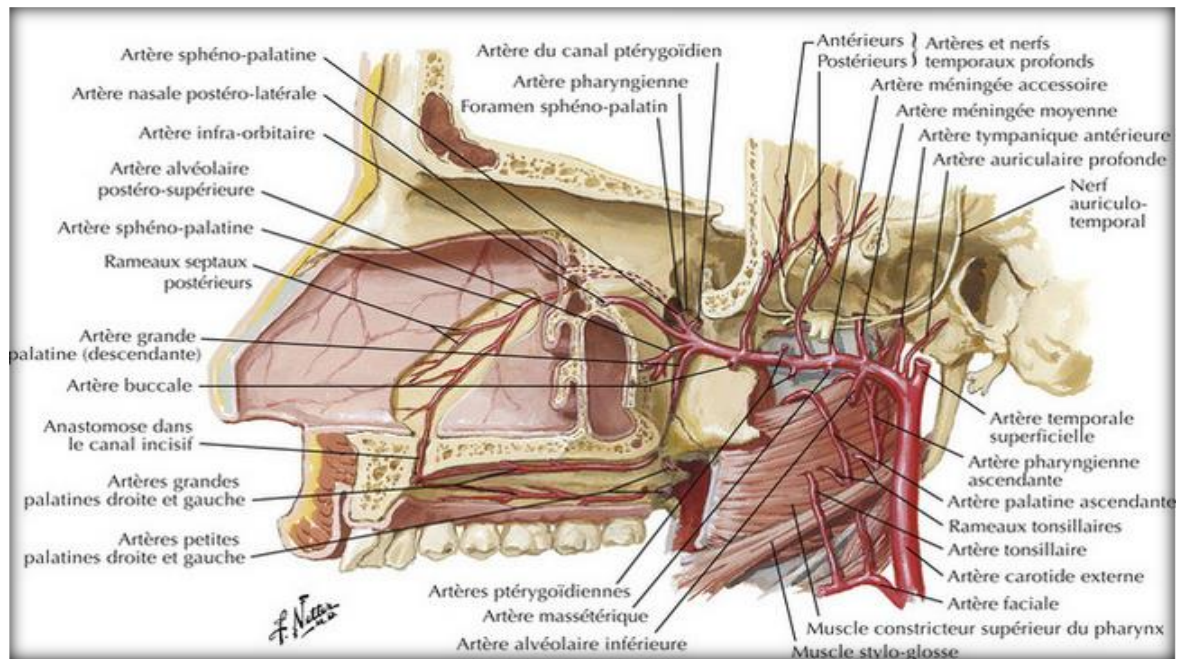


Figure N° 02: La vascularisation du nasopharynx(9)

I.1.2.Drainage lymphatique :

Le nasopharynx possède un réseau lymphatique dense sous-muqueux, ce qui le rend très susceptible à un envahissement ganglionnaire précoce et fréquent (75 à 90 %). Ce réseau lymphatique est étroitement lié à celui des cavités nasales, drainant vers divers niveaux du cou, avec une concentration notable au niveau du toit et des parois latérales du cavum (10).

I.2. DEFINITION DU CANCER NASOPHARYNX :

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), également appelés cancers ORL (oto-rhino-laryngologie) ou cancers de la tête et du cou, sont principalement des carcinomes épidermoïdes provenant de divers sites anatomiques, tels que la cavité buccale, le pharynx, le larynx et le nasopharynx (11).

Le cancer du nasopharynx est un type de cancer qui se développe dans les cellules de la partie supérieure du pharynx, également connue sous le nom de cavum ou rhinopharynx. Ce cancer constitue une entité particulière vu ses caractéristiques cliniques, épidémiologiques, histopathologiques et son traitement. Il se distingue des autres cancers ORL par sa relation avec le virus Epstein Barr (EBV) et par ses causes génétiques et environnementales (12).

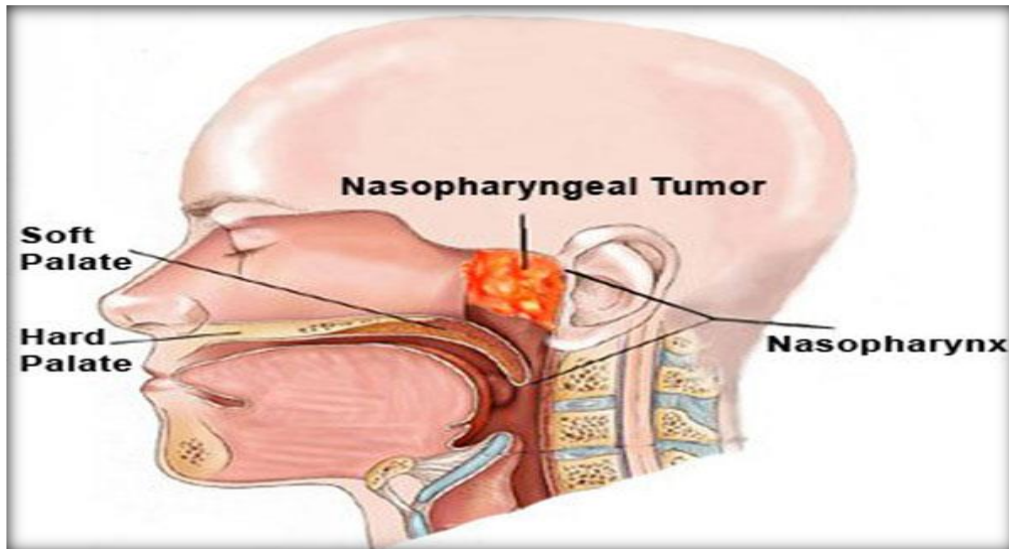


Figure N° 3 : position de la tumeur nasopharyngée(13)

I.3.EPIDEMIOLOGIE DU CARCINOME DU NASOPHARYNX :

Le carcinome nasopharyngé est en effet l'un des cancers les plus courants de la tête et du cou, et son incidence varie selon la géographie et les groupes raciaux. Il a été signalé dans de nombreuses régions du monde, avec un taux d'incidence relativement constant selon l'âge et indépendamment du sexe (14). Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), il y a eu environ 133 354 nouveaux cas de cancer du nasopharynx en 2020, ce qui représente seulement 0,7% de tous les cancers diagnostiqués (15).

I.3.1.-La répartition géographique :

La distribution géographique spécifique de ce cancer est liée à l'interaction complexe des multiples facteurs. On observe trois principales zones distinctes à travers le monde :

- **Des zones à haut risque :** incluant la mer de Chine méridionale, le sud-est asiatique (Philippines, Indonésie, Malaisie, Singapour), le Groenland et l'Alaska, où le nombre de nouveaux cas par an varie de 20 à 50 pour 100 000 habitants par an.

- **Des zones à risque intermédiaire:** comprenant les pays du Nord de l'Afrique, notamment les pays du Maghreb et les régions côtières méditerranéennes, où le taux d'incidence se situe entre 3 et 10 cas pour 100 000 habitants par an.

- **Des zones à faible risque :** où l'incidence est inférieure à 1 pour 100 000 habitants par an, et elles englobent le reste du globe (15).

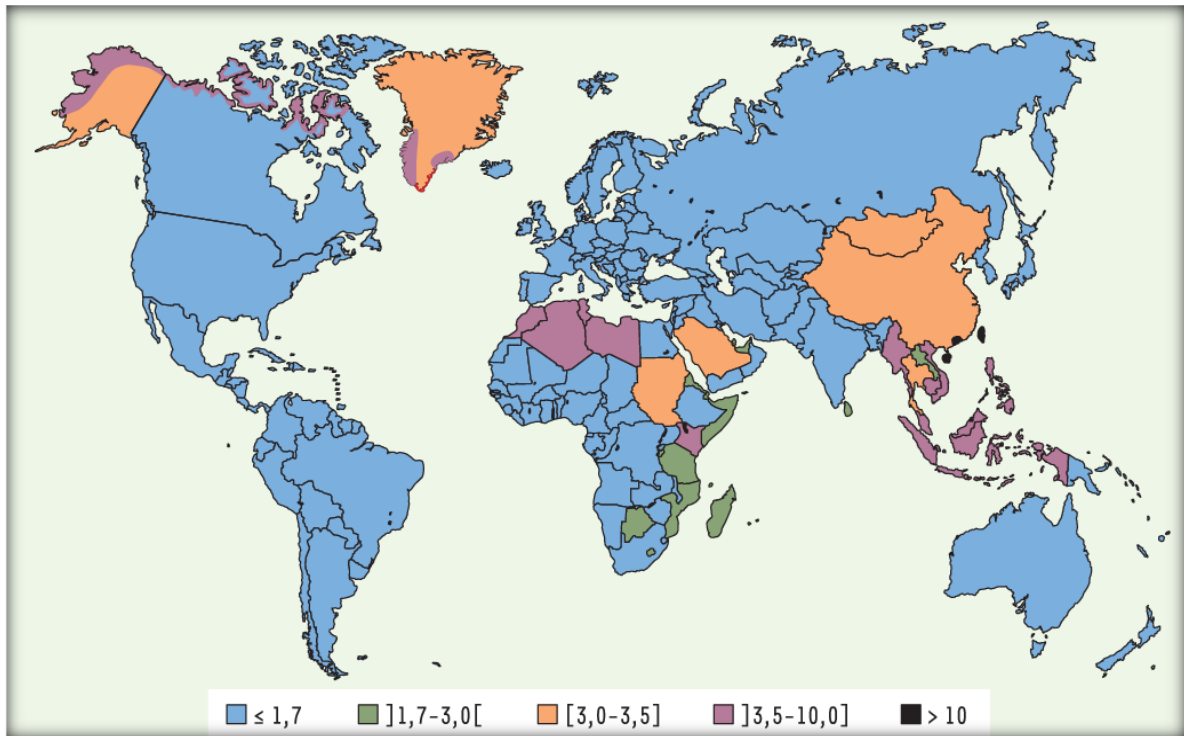


Figure N°4 :Distribution géographique de l'incidence du cancer du cavum(16)

I.3.2.La répartition en fonction du sexe :

La répartition en fonction du sexe montre que le cancer du cavum est plus fréquent chez les sujets de sexe masculin avec un sex-ratio de 2 à 3 (15).

I.3.3. La répartition en fonction de l'âge :

Le cancer nasopharyngée se rencontre à tous les âges et l'âge moyen de sa survenue varie selon la zone géographique et le type histologique. Il survient à un âge plus jeune que les autres carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures, et se caractérise globalement, par une répartition bimodale avec deux pics d'incidence. Un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième pic aux alentours de 50 ans. L'âge moyen est d'environ 40 ans.

Dans les pays à haut risque, comme la Chine, le maximum de fréquence se situe aux alentours de 50 ans. Alors que dans les pays à risque intermédiaire, la répartition est bimodale.

Cependant, dans les pays à risque faible, l'âge moyen est en général supérieur à 50 ans (15).

I.4.LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU NASOPHARYNX :

Les facteurs de risque du cancer du nasopharynx sont multiples et complexes. L'étiologie de ce cancer incrimine principalement trois types de facteurs: les facteurs environnementaux, le facteur viral et les facteurs génétiques.

I.4.1.Facteurs environnementaux :

De nombreuses études ont prouvé que de nombreux facteurs de risque environnementaux interviennent dans le développement de ce type de cancer (17). Parmi ces facteurs, les facteurs alimentaires, L'intoxication alcoolo-tabagique, la consommation de drogues, l'exposition professionnelle à des substances chimiques et toxiques

tel que les poussières de bois et de ciment et les engrais utilisés en agriculture (17).

- **Facteur alimentaire:**

C'est le mode de conservation traditionnelle des aliments qui est inadéquat et peut être dangereux et en rapport avec l'apparition du cancer. Les viandes séchées, salées, épicées, cuites et conservées dans un mélange d'huile et de graisses fondues (khlii) ont été décrites comme pouvant être un facteur de risque pour le cancer du nasopharynx (18)

En vérité, ce sont les nitrosamines qui se trouvent dans les viandes et poissons salés qui forment un large groupe de carcinogènes chimiques génotoxiques et jouent un rôle étiologique dans l'oncogénèse. Ce risque augmente chez les personnes qui en consomment depuis la petite enfance (19).

Une étude récente réalisée à Ouargla (2021-2023) a prouvé que les habitudes alimentaires telles que la consommation de Smen, Harissa et d'eau non contrôlée comme l'eau de source, de citerne et de puits représentent des facteurs de risque pour ce cancer (20).

- **Facteur alcool-tabagique:**

La relation entre le tabagisme et le cancer du nasopharynx reste incertaine et contradictoire. Dans le monde, certains chercheurs confirment cette relation, notamment en Algérie. Cependant, la majorité des études indiquent qu'il n'existe aucun lien entre la consommation d'alcool et le développement du cancer du nasopharynx (18)(21).

- **Exposition professionnelle:**

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a récemment classé le formaldéhyde comme cancérigène en relation avec l'apparition du cancer du nasopharynx. Cela a été confirmé par des études de cohorte de travailleurs exposés de par leur profession au formaldéhyde et ayant présentées une augmentation significative des décès dus aux cancers du nasopharynx. Le formaldéhyde est en réalité, un produit chimique généré par les moteurs d'automobiles, mais il est aussi le produit de beaucoup d'industries tel que les industries utilisant le bois pressé, la colle et les adhésifs, le papier, le textile et autres. Il est aussi un des composants de la fumée de tabac (21).

I.4.2. Facteur viral:

La relation entre le virus Epstein-Barr (EBV) et le cancer du nasopharynx a été prouvée essentiellement avec les carcinomes épidermoïdes indifférenciés.

Ce cancer est associé à une élévation du taux d'anticorps Epstein Barr qui s'abaisse après un traitement radio-thérapeutique et réapparaît en cas de récurrence. Ce taux d'anti EBV constitue donc un excellent élément de diagnostic et de surveillance (22).

La présence de l'ADN viral de l'EBV au niveau des cellules tumorales du CNP montre que c'est le même ADN dans chaque cellule épithéliale maligne, témoignant ainsi de la monoclonalité de cette prolifération tumorale (22)

La présence du virus dans toutes les cellules tumorales indique que le virus aurait un rôle dans la transformation cellulaire et pourrait offrir des opportunités pour développer de nouvelles approches thérapeutiques et diagnostiques.

I.4.3. Facteurs génétiques :

Effectivement, le CNP peut se présenter sous forme héréditaire ou sporadique. Cependant, la distinction entre les gènes impliqués dans ces deux formes n'est pas toujours clairement établie. L'observation de cas familiaux de cancer du cavum suggère une prédisposition génétique (23).

Plusieurs études ont aussi mis en évidence des anomalies chromosomiques courantes dans le CNP, telles que les gains et les pertes de matériel génétique, et peuvent impliquer à la fois des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur dans le développement et la progression tumorale (23) (24). Parmi les gains ceux impliquant les chromosomes 1q, 3q, 8q, 12p et 12q et les pertes au niveau des chromosomes 1p, 3p, 9p, 9q, 11q, 13q, 14q et 16q (24).

Les spécificités antigéniques et alléliques de HLA classe I et II semblent aussi être associées à un risque accru de CNP variable selon l'aire géographique (25). Les études cas-témoins sur les antigènes de classes I et II du système HLA ont identifié différents marqueurs de susceptibilité pour le carcinome nasopharyngé (NPC), avec des allèles distincts entre l'Extrême-Orient (HLA A2, HLA B46 et HLA DRB1*03) et l'Afrique du Nord (HLA B13, HLA A23 et HLA DRB1*05). Cette variation suggère l'implication de gènes récessifs liés à la région HLA dans le risque de CNP (26)

I.5. LES BASES MOLECULAIRES DANS LE CANCER DU NASOPHARYNX :

Comme pour les autres pathologies tumorales, le développement du CNP implique l'accumulation de mutations génétiques multiples qui affectent certains gènes suppresseurs de tumeur et oncogènes favorisant ainsi l'évolution clonale de la cellule néoplasique.

I.5.1. Les oncogènes:

•EGFR (epithelial growth factor receptor)

Il s'agit d'un groupe de récepteurs protéique monomérique du facteur de croissance épidermique transmembranaire (EGFR) qui appartient à la famille érythroblastose oncogène B (ErbB) des récepteurs tyrosine kinases (RTK) de type I. Ce groupe exerce des fonctions essentielles dans la physiologie des cellules épithéliales. Ils sont responsables de la prolifération, la différenciation et l'angiogenèse (27)

Bien que son rôle dans le CNP ne soit pas tout à fait clair, des études prouvent qu'il existe une association entre l'expression de l'EGFR et le volume tumoral primaire du carcinome du nasopharynx. (28)

•CCND1 (Cyclin D1)

La cycline D1 est un oncogène situé sur le chromosome humain 11q13. La protéine exprimée contrôle la transition du cycle cellulaire de G1 à S (29). La surexpression de CCND1 et les événements moléculaires associés, soutiennent l'infection latente par l'EBV et facilitent le développement des CNP. Elle pourrait être le biomarqueur pronostique du cancer de nasopharynx (30).

•PIK3CA

PIK3CA est un oncogène situé sur le chromosome 3q26.32. Ce gène joue un rôle essentiel dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaires. L'amplification et la surexpression de PIK3CA ont été fréquemment détectées dans CNP (31).

• LTβR

LTβR est une protéine transmembranaire unique de type 1, membre de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR). Il est localisé en 12p13. Il est impliqué dans de multiples voies de signalisation kinase. La surexpression de LTβR dans les cellules épithéliales nasopharyngées a déjà été démontrée par plusieurs études. (32)

I.5.2. Gènes suppresseurs de tumeur :**•P53**

Le gène de P53 localisé sur le chromosome 17p13 est un gène suppresseur de tumeur, facteur de transcription, ayant un rôle important dans la régulation négatif du cycle cellulaire, la stabilité du génome et la prévention de la carcinogenèse. Il est très souvent muté dans les cancers. La substitution de la base G en C au niveau du codon 280 de l'exon 8, ainsi que la substitution au niveau du codon 72 ont été identifiées dans une lignée cellulaire du CNP (33)

•RASSF1A

Il s'agit de l'isoforme A du domaine d'association de la famille Ras localisé sur le chromosome 3p21.3. Ce gène pourrait être impliqué dans divers mécanismes cellulaires, notamment l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Son altération a été associée à la pathogenèse d'une variété de cancers, notamment le cancer du nasopharynx. La méthylation de son promoteur a été décrite comme un événement précoce et fréquent dans la tumorigenèse de CNP (34)

• KAI1 / CD82

Ce gène appartient à la superfamille transmembranaire 4 (TM4SF), et est situé sur le chromosome 11p11.2. Il présente une fonction inhibitrice vis-à-vis des métastases puisqu'il a été constaté que les niveaux de la protéine KAI1/CD82 étaient en corrélation avec les caractéristiques métastatiques des lignées cellulaires CNP. Le taux d'expression positive de KAI1/CD82 dans le CNP était inférieur à celui des tissus nasopharyngés normaux, ce qui indique que ce gène présente une fonction dans la survenue, le développement et les métastases du carcinome nasopharyngé (35).

•nm23

Le gène nm23 est l'un des gènes suppresseurs des métastases tumorales. L'expression positive du gène nm23 dans le cancer du nasopharynx était étroitement liée au pronostic des patients, et les patients avec un faible taux d'expression de ce gène avaient un très mauvais pronostic vital (36).

•Wip1

La protéine Wip1 est une protéine codée par un gène situé sur le chromosome 17q22. C'est une phosphatase sérine / thréonine impliqué dans de nombreux processus biologiques de prolifération, d'apoptose, et d'invasion cellulaires. Le niveau d'expression de Wip1 s'est avéré significativement plus élevé dans les tissus cancéreux que dans les tissus normaux (37)

•Les Micro RNA

Les miARN sont une classe de molécules d'ARN non codantes qui mesurent généralement entre (22 et 25 nucléotides). Leur fonction est largement influencée par l'expression de leurs principales cibles. Certains miARN favorisent la tumorigenèse dans certains types de cellules et la suppriment dans d'autres. La classification d'un miARN comme oncogène ou suppresseur de tumeur nécessite donc de connaître le type de cellule dans laquelle il agit. Dans les NPC, il a été rapporté que les miARN étaient exprimés de manière aberrante et exerçaient des effets essentiels en modifiant l'expression de leurs cibles spécifiques d'ARNm (38).

I.6 /CLASSIFICATION DU CANCER DU NASOPHARYNX :

I.6.1.Classification histologique :

L'organisation mondiale de la santé OMS a classé le cancer du nasopharynx en trois principales formes histologiques reposant sur le degré de différenciation des cellules malignes et la présence ou l'absence de ponts intercellulaire et de kératine

- **carcinome épidermoïde différencié kératinisant bien différencié ou OMS type I**

Ce type histologique rend compte de 30% à 40% des carcinomes du nasopharynx (CNP) survenant dans les zones présentant une faible incidence (39). Il est caractérisé par une différenciation squameuse évidente avec des ponts intercellulaires et des dépôts kératine d'aspect perlé. Ce type est moins sensible à la radiothérapie (39)

- **carcinome épidermoïde différencié non kératinisant bien différencié ou OMS type II**

Il est principalement associé à une infection par le virus d'Epstein Barr. La différenciation squameuse n'est pas nette. Les cellules tumorales présentent un arrangement stratifié non syncytial. Les cellules néoplasiques ont des contours réguliers et nets avec un aspect pavimenteux, avec absence de sécrétion de mucine ou de différenciation cellulaire (35). Ce type est fréquent dans les zones géographiques à haut risque et à risque intermédiaire (39).

- **carcinome épidermoïde indifférencié de type nasopharyngé ou OMS type III**

Il s'agit du type le plus fréquent avec environ 70% des cancers du cavum. l'aspect histologique est particulier avec des grandes cellules tumorales aux limites indistinctes et des noyaux clairs et de grandes tailles (40). La tumeur apparaît sous forme syncytiale. Les éléments lymphoïdes non néoplasiques sont nombreux au sein des UCNT (39).

I.6.2.Classification clinicopathologique :

Il s'agit du système de classification TNM le plus fréquemment utilisé et basée sur 3 éléments essentiels (41):

- la taille et la localisation de la tumeur primitive (T)
- le nombre et la taille des nodules ganglionnaires cervicaux (N).

-les éléments en faveur de métastases à distance (M).

Cette classification permet une stadification du cancer en cinq stades du stade 0 (carcinome in situ) au stade IV (cancer avec métastases) (**tableau N°01**).

Tableau N°1 :classification TNM du cancer du nasopharynx (42)

Stade	Tumeur T	Ganglions N	Métastases M
0	Tis		
I	T1	N0	
II	T2	N0-1	M0
	T1	N1	
	T2	N0-1	
	T0	N1	
III	T1-T3	N2	
	T3	N0-1	
	T3	N0-1	
	T0-2	N0-2	
	T3	N2	
IVA	T4	N0/N1/N2	M0
IVB	Tout T	N3	M1
IVC	Tout T	Tout N	M1

I.7.LE DIAGNOSTIC DU CANCER DU NASOPHARYNX :

I.7.1.Le diagnostic clinique:

Généralement dans les premiers stades, le cancer du nasopharynx est asymptomatique et le diagnostic est souvent tardif. La durée entre les premiers signes cliniques et le diagnostic clinique est d'environ 8 à 10 mois (**43**)

• Les symptômes:

Le signe le plus courant du cancer du nasopharynx est une masse indolore et visible dans le cou, cette adénopathie cervicale est souvent haute et postérieure et assez volumineuse. Les autres symptômes apparaissent à des stades avancés de la maladie telle que les signes rhinologiques dans 20% à 30% des cas et qui sont représentés par une obstruction nasale permanente, une sinusite et une épistaxie unilatérale (**44**). Les signes otologiques (hypoacousie, otalgies) sont aussi présents dans 40% à 60% des cas, les signes neurologiques sont plus rares avec 10% à 15% des cas et se traduisent par des céphalées et des névralgies faciales (**44**)

I.7.2.Examen clinique :

L'endoscopie nasopharyngée combinée à l'examen histopathologique des lésions suspectées fournit de bons indices. Cependant, cette méthode est applicable aux patients suspectés de NPC et ne convient pas au dépistage précoce et en particulier au dépistage à grande échelle. De plus, bien que les tests sanguins de laboratoire actuels (dépistage des anticorps anti-EBV et les tests ADN de l'EBV) puissent fournir une spécificité et une sensibilité élevées, ils ont toujours de faibles valeurs prédictives positives (VPP) et produisent davantage de résultats faussement positifs, ce qui conduit à un examen endoscopique nasal répété, une biopsie et un suivi (**45**).

Chez tous les patients suspectés d'avoir un NPC, un examen complet de la tête et du cou doit être effectué. Le cou est soigneusement palpé pour détecter des ganglions cervicaux. La cavité nasale est aussi inspectée avec un spéculum nasal pour détecter toute extension tumorale à la cavité nasale; Chez un patient présentant une masse cervicale, une biopsie du ganglion doit être effectuée. Cette biopsie est essentielle pour diagnostiquer définitivement le NPC (**46**).

I.8. TRAITEMENT :

Le traitement sera déterminé après une évaluation clinique et des examens complémentaires, en prenant en considération le stade TNM de la tumeur, l'état de santé général et l'âge du patient.

I.8.1.La Chirurgie :

En raison de la position anatomique du NPC et de sa tendance à présenter des métastases ganglionnaires cervicales, il ne se prête pas toujours à une intervention chirurgicale.

I.8.2.La Radiothérapie (RT) :

La radiothérapie (RT) est le pilier du traitement et constitue un élément essentiel du traitement à visée curative des NPC non disséminés. La maladie de stade I est traitée par RT seule, tandis que les maladies de stade II, III, et IV sont traitées par RT avec une chimiothérapie concomitante. La RT est ciblée sur la tumeur primitive et les régions adjacentes considérées comme présentant un risque de propagation microscopique à partir de la tumeur, ainsi que sur les deux côtés du cou (46).

I.8.3.La Chimiothérapie :

La chimiothérapie à base de cisplatine-5FU, administrée en trois cycles adjuvants, est souvent intégrée à de nombreux protocoles de chimioradiothérapie concomitante, bien que son bénéfice soit incertain et ses effets toxiques importants. Il a été démontré que la chimiothérapie d'induction à base de cisplatine améliore la survie et peut être envisagée dans les maladies localement avancées (46).

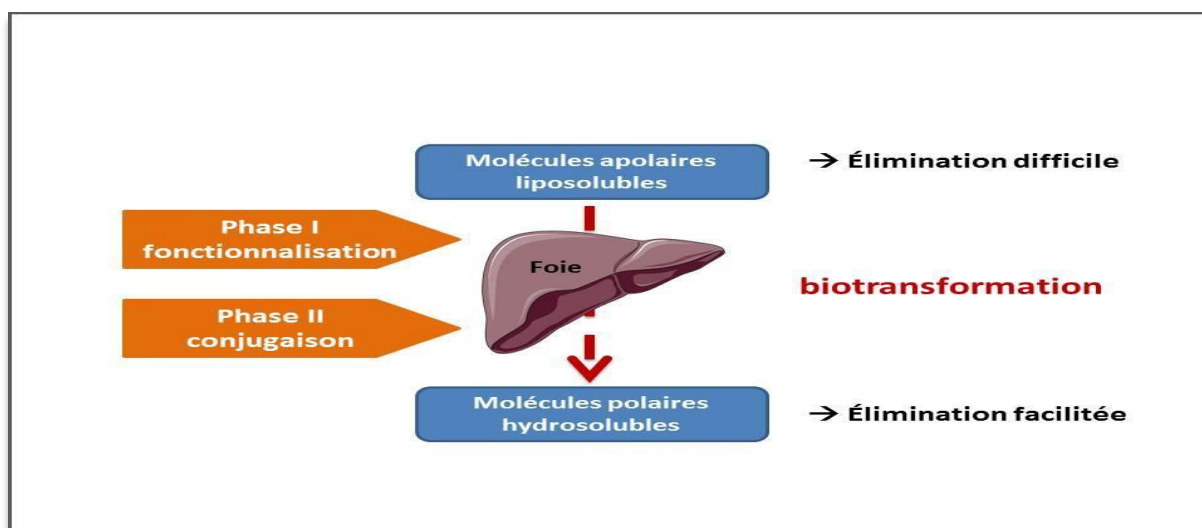
I-LES VOIES DE BIOTRANSFORMATION DES XENOBIOTIQUES :

Les xénobiotiques sont des substances étrangères à l'organisme vivant et peuvent inclure une gamme de composés chimiques d'origines industriels, ou des médicaments, en passant par des substances naturelles. Certains sont sans danger, tandis que d'autres peuvent être toxiques voir même néfastes (47).

Afin d'éviter l'accumulation toxiques de ces substances, les organismes vivants ont développé spécifiquement des systèmes de biotransformation ou de détoxification pour faciliter l'élimination de ces xénobiotiques, qui sont souvent hydrophobes (47).

Cette biotransformation implique un système enzymatique existant dans plusieurs organes tel que les poumons, les reins et les intestins. Cependant le foie reste l'organe qui métabolise majoritairement les xénobiotiques, pour les rendre plus hydrosolubles et donc plus facilement éliminables.

Deux types de réactions enzymatiques interviennent lors de ce processus : les réactions enzymatiques de phase I et celles de phase II (48).



FigureN°05: Schéma général du métabolisme des xénobiotiques(49)

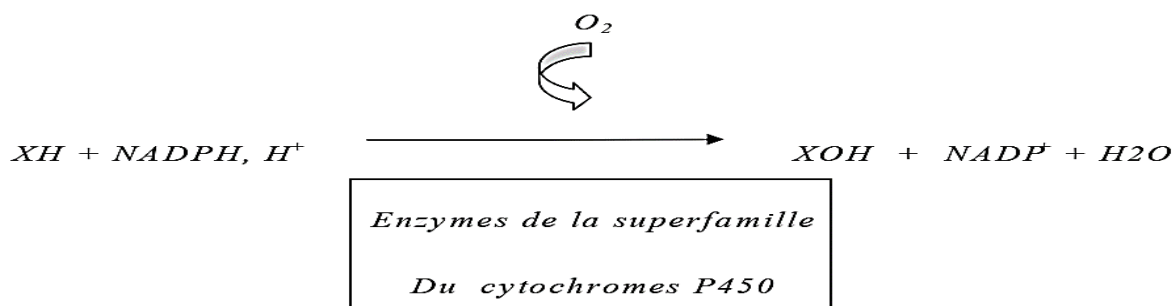
I.1.LES REACTIONS DE LA PHASE :

Ce sont des processus de métabolisation hépatique des substances étrangères, où les réactions de dégradation et de fonctionnalisation sont principalement des oxydations microsomaux hépatiques. Cela conduit à la formation de métabolites qui sont soit directement éliminés, soit soumis à des réactions de la phase II impliquant une deuxième série d'enzymes pour les rendre plus solubles (50).

La phase I permet de rendre les substrats hydrophobes plus hydrophiles en introduisant une fonction chimique d'ancrage grâce à l'oxygène atmosphérique. Cela prépare le terrain pour la fixation ultérieure d'un groupement généralement polaire lors de la phase II (51).

Ces réactions sont principalement assurées par les enzymes de la superfamille des cytochromes P450. Ces enzymes sont des hémoprotéines oxydases

exprimées dans le foie, et d'autres tissus et qui réalisent à eux seuls environ 90 % des réactions de cette phase (51).



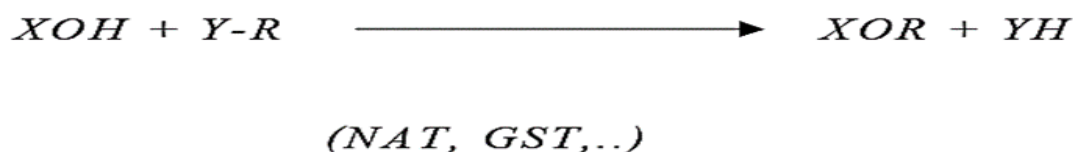
XH: xénobiotique hydrophobe
XOH: composé intermédiaire hydrophile

Figure N° 06: La réaction de monoxygénation de la phase I.(52)

Bien que la fonction principale du CYP soit de transformer un composé actif en un composé inactif excrété dans l'urine, il participe également aux processus d'activation métabolique, de sorte que les composés inertes et peu réactifs soient convertis en d'autres composés avec une grande réactivité chimique (53).

I.2.LES REACTIONS DE LA PHASE II :

La phase II également appelée phase de conjugaison, succède à la phase I. Les enzymes de la phase II catalysent la conjugaison des métabolites résultants de la phase I avec des substrats endogènes tels que le glutathion, les acides glucuroniques, les sulfates ou les acides aminés. Cette conjugaison rend les métabolites plus faciles à excréter. La réaction générale réalisée durant cette phase est :



Cette réaction est souvent catalysée par des transférases qui agissent dans le cytosol ou les microsomes cellulaires. Il s'agit d'enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe fonctionnel d'une molécule à une autre. Elles sont souvent classées en fonction du type de composé endogène utilisé et du type de substrat conjugué, ce qui détermine leur spécificité et leur fonction dans les voies métaboliques. Par exemple, la glutathion-S-transférase (GST) utilise le glutathion comme composé endogène pour conjuguer principalement les époxydes et les dérivés nitrés, tandis que la N-acétyltransférase utilise l'Acétyl CoA pour conjuguer des arylamines.

Bien que le métabolisme de la phase II vise généralement à rendre les composés plus hydrophiles et donc plus faciles à éliminer, il existe des situations où ces réactions ne conduisent pas à la détoxification attendue. Dans certains cas rares, les métabolites résultants peuvent en fait

être plus toxiques que le composé initial, ce qui est souvent attribué à des réactions métaboliques inattendues ou à la formation de métabolites réactifs. Ces incidents sont considérés comme des anomalies dans un système normalement efficace de transformation des xénobiotiques en métabolites non réactifs **(54)**.

II-LES GLUTATHION-S-TRANSFERASES:

Les glutathion S-transférases (GST) (EC 2.5.1.18) sont des enzymes de détoxification de la phase II, qui sont présentes dans la plupart des formes de vie.

Ces enzymes sont vitales pour le maintien de l'homéostasie cellulaire **(55)**. Ils jouent un rôle cytoprotecteur principalement en catalysant la réaction de conjugaison du glutathion réduit (GSH) et des électrophiles réactifs générés par le métabolisme du cytochrome P450, pour former des conjugués GSH qui sont soit excrétés par la bile, soit transportés vers le rein **(56)**.

Chez l'homme, la famille des glutathion S-transférases (GST) est composée de huit classes enzymatiques en fonction de leurs séquences d'acides aminés et de leur spécificité de substrat.



Ces classes sont : alpha (A), kappa (K), mu (M), oméga. (O), pi (P), sigma (S), thêta (T) et zêta (Z) **(55)**. Chaque classe est représentée par un nombre précis de gènes. La classe alpha (GSTA) est représenté par 5gènes (GSTA1, A2, A3, A4 et A5). La classe thêta par 2 gènes GSTT1 et GSTT2.

La classe mu comprend 5 gènes: GSTM1, M2, M3, M4 et M5. Un seul gène a été décrit dans chacune des classes kappa (GSTK) et pi (GSTP), nommés respectivement, GSTK1 et GSTP1. La classe sigma reste mal connu **(57)**.

En fonction de leurs emplacement subcellulaire, elles peuvent être cytoplasmiques (GSTA, P, M, S, T, Z), mitochondriales (GSTK) ou liées à la membrane **(58)**.

Ces protéines présentent une similitude structurelle remarquable et un certain degré de fonctionnalités qui se chevauchent. Elles assurent leur fonction de conjugaison grâce à l'existence de deux sites enzymatiques de liaison: un site de liaison pour le glutathion appelé G-site et un site de liaison pour le substrat appelé H-site **(58)**.

III -LES N-ACÉTYLTRANSFERASES :

III.1.HISTORIQUE :

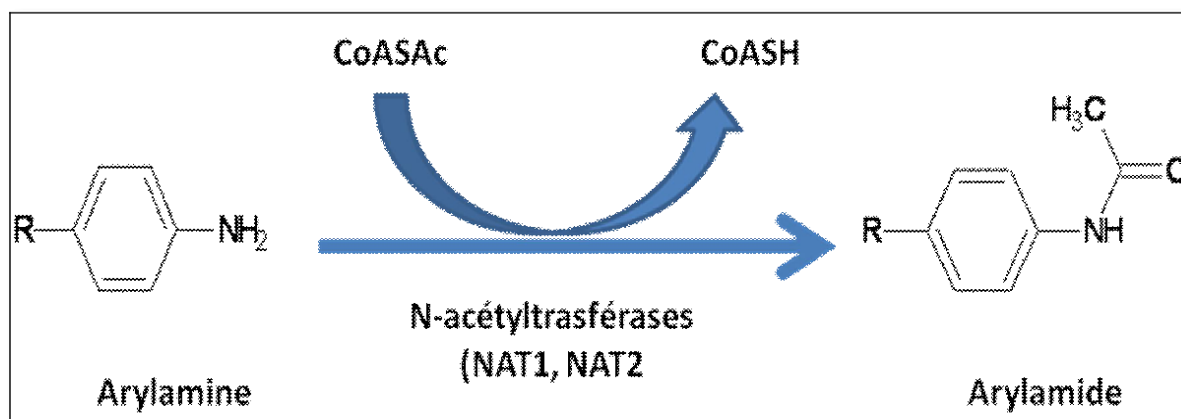
Le polymorphisme des N-acétyltransférases représente l'un des exemples de variation pharmacogénétique découvert au début des années 50, parallèlement à la découverte du traitement de la tuberculose (INH) **(59)**.

L'administration de l'isoniazide chez les malades entraîne des variations du temps d'élimination du traitement sous forme de dérivés conjugués inactif. Grâce à cette différence les patients ont été classés selon leur profil d'acétylation, en deux groupes fondamentaux, les uns sont les acétyleurs rapides, avec une activité enzymatique normale, et les autres sont les acétyleurs lents, avec une activité enzymatique diminuée.

Plus tard, les études ont confirmées que cette différence est liée principalement aux polymorphismes des gènes codant pour l'enzyme N-acétyltransférase (EC 2.3.1.5). Cette enzyme dont le rôle principale est la conjugaison cytosolique de phase II, intervient dans la désactivation de l'isoniazide (60). Ce polymorphisme a été appelé « polymorphisme d'acétylation de l'isoniazide » pendant de nombreuses années, jusqu'à ce que l'on découvre que l'effet de ce polymorphisme ne se limite pas à l'isoniazide mais il intervient aussi dans le métabolisme et l'élimination d'autres médicaments (dapsoné, sulfamides) et de substances chimiques pouvant être cancérigènes (60).

III.2.LA FONCTION DES NATs :

Les N-acétyltransférases (NAT) sont une famille d'enzymes de la phase II de biotransformation des xénobiotiques. Ils acétylent les composés arylamines, aryl-hydrazines et aryl-hydroxylamines, en utilisant l'acétylcoenzyme A (acétyl CoA) comme cofacteur (Figure 3). Ces enzymes catalysent donc le transfert d'un groupement acétyle issu de l'acétyl coenzyme A, sur l'azote du groupement amine primaire (-NH₂) ou hydrazine (-NH-NH₂) d'une molécule aromatique ou arylamine receveuse. La substance finale de cette réaction est une arylamide (61).



FigureN° 07: Réaction de N-acétylation des xénobiotiques par le NAT.(62)

Les NATs sont aussi capables de catalyser la O-acétylation de substrats aromatiques N-hydroxylés, ainsi que la N-O-trans-acétylation intramoléculaire de composés N- hydroxylés et N-acétylés. La N-acétylation est considérée comme exerçant une détoxification relative des arylamines puisque cette réaction les rend moins actives, alors que la O-acétylation est plutôt activatrice (61) (FigureN°08).

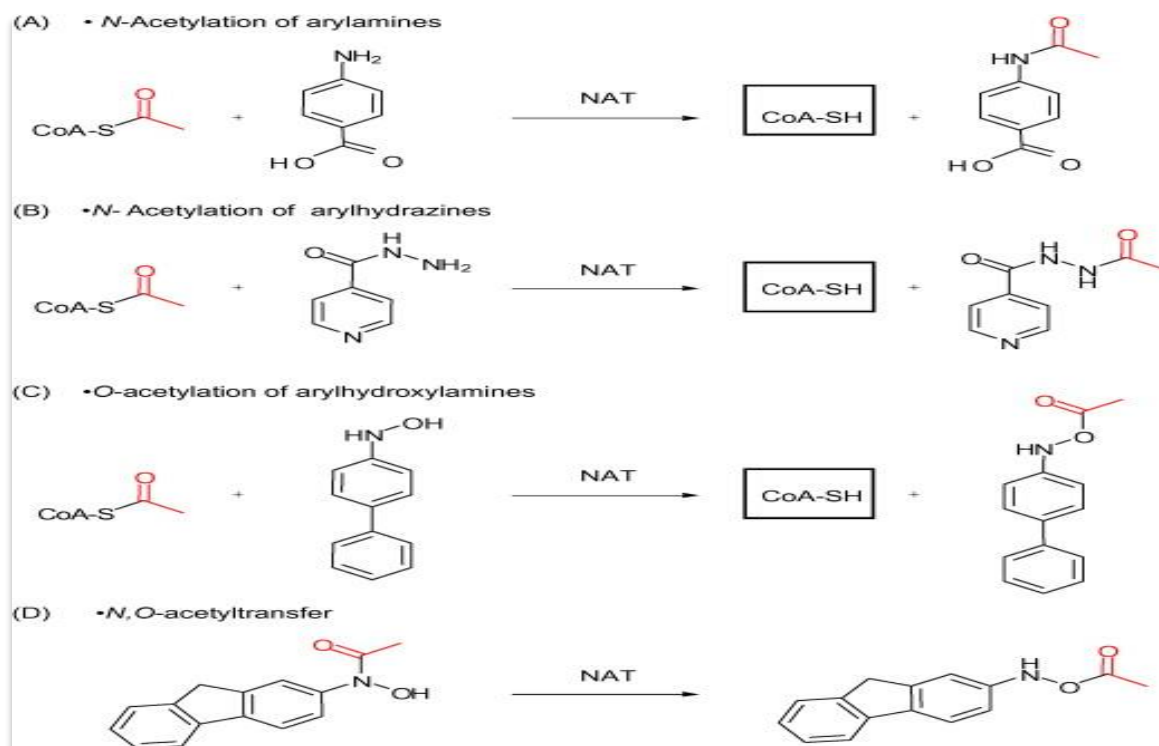


Figure N° 08 :Acétylation des composés arylamines (aryl-hydrazines et aryl-hydroxylamines).(63)

Il existe deux formes de NAT, NAT1 et NAT2. L'expression de NAT2 est essentiellement hépatique et substantiellement gastro-intestinal (colon, pancréas et l'œsophage), au contraire, l'enzyme NAT1 est bien plus exprimée et a été détectée dans de nombreux tissus extra hépatiques (64).

III.3.LES GENES CODANT POUR LES NATs:

Les N-acétyltransférases comprennent deux gènes NAT1 et NAT2, pour les deux formes enzymatiques, plus un pseudogène (NATp) qui n'est pas transcrit en protéine. Ces gènes ont été décrits chez l'homme pour la première fois par Grant et collaborateur en 1981(65).

Les deux gènes sont localisés sur le bras court du chromosome 8, et plus précisément dans la région 8p22. Ils sont séparés par 25 kb et partagent 87% d'homologie nucléotidique. Le pseudogène NATp est aussi situé sur le chromosome 8, et présente 79 à 80% d'identité nucléotidique avec les NAT1 et NAT2 respectivement. Il renferme plusieurs mutations expliquant le défaut d'expression (66).

La taille du gène NAT1 est environ de 33KDa, alors que le gène NAT2 a une taille de 31KDa, avec deux exons dont seul l'exon 2 de 870pb est codant.

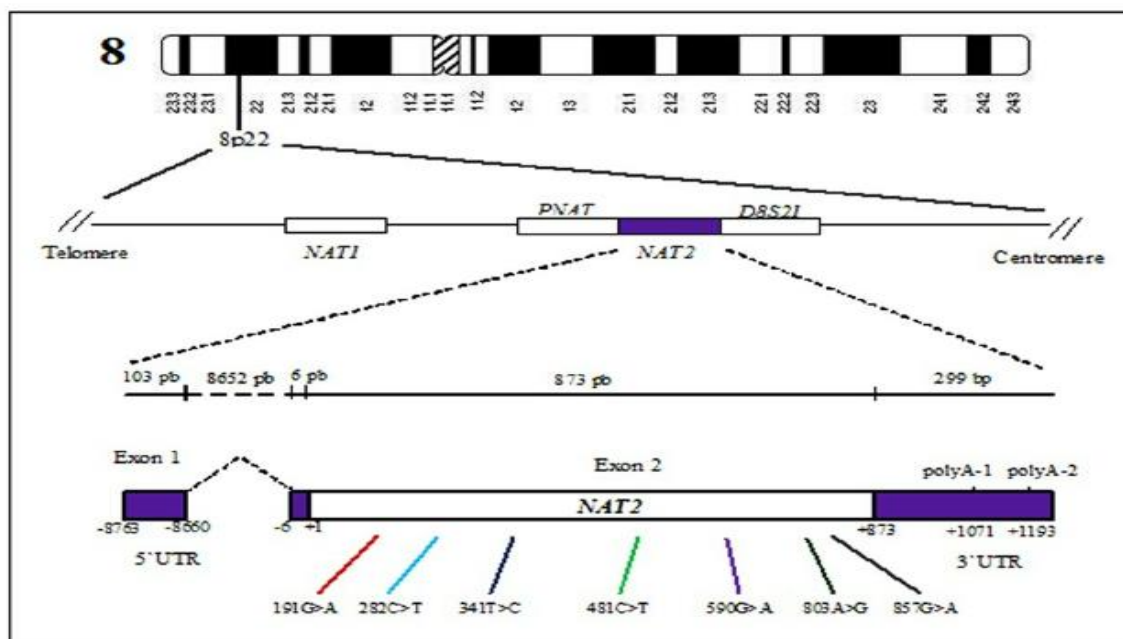


Figure N° 09: Schéma du locus NAT humaine sur le chromosome 8.(67)

Les gènes NAT1 et NAT2 sont responsables de la synthèse de deux protéines fonctionnelles de 290 acides aminés qui ne diffèrent entre elles, que par 55 acides aminés au niveau de la région C terminale. Malgré le haut degré de ressemblance entre les deux protéines, leurs propriétés cinétique et électrophorétiques sont quelque peu différentes, leur permettant d'avoir des affinités et des fonctionnalités distinctes (66).

L'étude de la structure de l'enzyme chez l'homme montre qu'elle présente une triade catalytique localisée au niveau de la partie N- Terminale. Elle est composée de la cystéine 68, de l'histidine et de l'aspartate (Cys-His-Asp). Des analyses structurales supplémentaires ont permis de distinguer trois domaines au niveau de la protéine NAT2 (68). Un premier domaine composée par la triade catalytique et constitue le lieu où la cystéine 68 va se combiner aux substrats. Ce domaine est le plus conservé entre les espèces.

Le deuxième domaine est en bâtonnet β , et le dernier domaine intéresse particulièrement le groupement carboxyle. Il est formé d'une combinaison entre des hélices α et des bâtonnets β . C'est le domaine le plus diversifié entre les espèces (68).

III.4.POLYMORPHISME GENETIQUE :

Le séquençage de la région du bras court du chromosome 8 révèle plusieurs niveaux de mutations ponctuelles pour chacun des deux gènes, NAT1 et NAT2, créant ainsi les différentes formes alléliques qui constituent le polymorphisme génétique des NATs (69).

L'allèle de référence ou allèle sauvage est représenté par l'allèle NAT1*4 et NAT2*4. Toutes les autres formes diffèrent de l'allèle de référence par une, deux ou même trois substitutions nucléotidiques.

Les mutations peuvent avoir des conséquences différentes sur la séquence en acides aminés, car certaines mutations sont silencieuses, en revanche, d'autres mutations altèrent la

séquence, ce qui peut changer le niveau d'activité de l'enzyme, soit quantitativement soit qualitativement (variation d'affinité au substrat) (69).

III.4.1. Polymorphisme du gène NAT1:

Longtemps considéré comme monomorphe, le gène NAT1 présente en réalité une vingtaine de variations nucléotidiques, 2 insertions et une demi-douzaine de délétions associées à l'existence de 24 allèles (70).

Certains allèles sont associés à des enzymes à activité diminuée par rapport au type de référence (NAT1*11, NAT1*14A, NAT1*14B, NAT1*22), alors que d'autres allèles sont associés à des activités nulles (NAT1*15, NAT1*17, NAT1*19) ou augmentées (NAT1*21, NAT1*24, NAT1*25), d'autres sont inconnues (69)

III.4.2. Polymorphisme du gène NAT2:

Le gène NAT2, présente une douzaine de variations nucléotidiques associées à l'existence de 26 allèles (70).

Quinze allèles sont actuellement connus, Treize substitutions nucléotidiques majeurs ou SNP ponctuelles ont été identifiées dans la séquence codante du gène humain NAT2 dans différentes populations à des fréquences significatives (G191A, T341C, G590A, G857A, A803G, C282T, C481T, C345T, C403G, A434C, C481T, G638A, G838A), sauf deux variant qui restent à activité inconnues (70) .

Parmi ces différents allèles, certains sont associés à une activité normale de l'enzyme définissant, sur le plan phénotypique, les individus acétyleurs rapides. Par contre, d'autres sont associés à une activité diminuée, définissant ainsi les acétyleurs lents qui sont alors soit homozygotes, soit double hétérozygotes pour un des allèles variants, ces allèles sont NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7 et NAT2*14 (69)

La fréquence de distribution de chaque allèle est également différente selon la localisation géographique. Les allèles NAT2*5 et NAT2*6 comptent parmi les plus fréquents dans le monde. L'allèle NAT2*7 semble spécifique de la population asiatique et l'allèle NAT2*14 spécifique de la population africaine avec un gradient Est-Ouest (71).

Tableau N°02: formes alléliques du gène NAT2 humain (69).

Polymorphisme	Position nucléotidique polymorphe (SNP)									Acides aminés changés	Activité enzymatique
	191	282	341	434	481	590	S03	S45	S57		
NAT2*4	G	C	T	A	C	G	A	A	G		Accélérée
NAT2*5A			C		T					Ile ¹¹⁴ Thr	Diminuée
NAT2*5B			C		T		G				Diminuée
NAT2*5C			C				G				Diminuée
NAT2*6A		T				A				Arg ¹⁹⁷ Gln	Diminuée
NAT2*6B						A					Diminuée
NAT2*6C		T				A	G				Diminuée
NAT2*7A								A		Lys ²⁸⁸ Arg	Diminuée
NAT2*7B		T						A			Diminuée
NAT2*12A							G			Lys ²⁸⁸ Arg	Accélérée
NAT2*12B		T					G				Accélérée
NAT2*13		T									Accélérée
NAT2*14A	A									Arg ⁵⁴ Gln	Diminuée
NAT2*14B	A	T									Diminuée
NAT2*17				C						Gln ⁴³ Pro	Inconnue
NAT2*18									C	Lys ²⁸² Thr	Inconnue

IV-ASSOCIATION DU POLYMORPHISME DE DETOXIFICATION AU CANCER :

IV.1.Rôle des enzymes de détoxification dans l'activation des carcinogènes chimiques :

De nombreuses recherches en épidémiologie ont démontré que les variations génétiques des enzymes impliquées dans le métabolisme des substances étrangères jouent un rôle dans la prédisposition individuelle au développement des cancers (72).

La plupart de ces substances ne sont pas directement cancérogènes, c'est pendant leur métabolisme qu'elles génèrent des métabolites réactifs capables d'endommager l'ADN. En général, les voies de biotransformation d'un carcinogène chimique conduisent à la production de métabolites qui sont facilement éliminés. Cependant, il arrive que lors de la première ou de la deuxième phase du métabolisme, des métabolites fonctionnalisés hautement réactifs peuvent se former sous l'action d'enzymes spécifiques. Ces métabolites ont la capacité de se lier de manière covalente et durable à des macromolécules cellulaires telles que les acides nucléiques, formant ainsi des adduits. L'accumulation de ces adduits, s'ils ne sont pas éliminés efficacement, peut d'abord induire des mutations, puis éventuellement conduire à des processus cancérigènes (72).

IV.2. Association du polymorphisme GST avec le cancer :

Les GST sont une famille d'enzymes de la phase II, impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. *GSTT1* et *GSTM1* sont impliqués dans l'élimination des carcinogènes dans l'organisme, tel que les produits du stress oxydant et les hydrocarbures aromatiques polycycliques de la fumée du tabac. La délétion homozygote des gènes *GSTT1* et *GSTM1* entraîne une perte complète d'activité enzymatique (73).

La délétion du gène *GSTT1* a été associée à un risque de susceptibilité plus élevé pour le cancer colorectal et la leucémie aigüe (74), (75).

Cependant, la délétion du gène *GSTM1* est significativement associée à un risque élevé au cancer de la vessie ainsi que la leucémie. (75), (76).

IV.3. Association du polymorphisme NAT2 avec le cancer :

Le polymorphisme NAT a été examiné dans différents cancers car le métabolisme de certains substrats, par l'action partagés entre la N-acétyltransférase et le cytochrome P450, peut produire des ions aryl-nitrenium réactifs par la perte spontanée d'un ion acétate. Ces ions se lient préférentiellement au résidu carbone 8 de la guanine, entraînant une distorsion de la structure hélicoïdale de l'ADN et perturbant la transcription.

La formation de ces ions nucléophiles se fait à la suite du métabolisme par les N-acétyltransférases 2 (NAT2) ou par les cytochromes P4501A2, mais ils peuvent également se former suite à l'activation métabolique par O-acétylation et N-O transacétylation de nombreux agents cancérigènes (77)

L'influence du polymorphisme enzymatique NAT sur la susceptibilité au cancer, varie selon les organes, reflétant les différences d'expression des enzymes dans ces tissus. Le phénotype acétyleur rapide est associé avec l'augmentation de risque de développement du cancer du côlon (78), et de la tête et du cou (79).

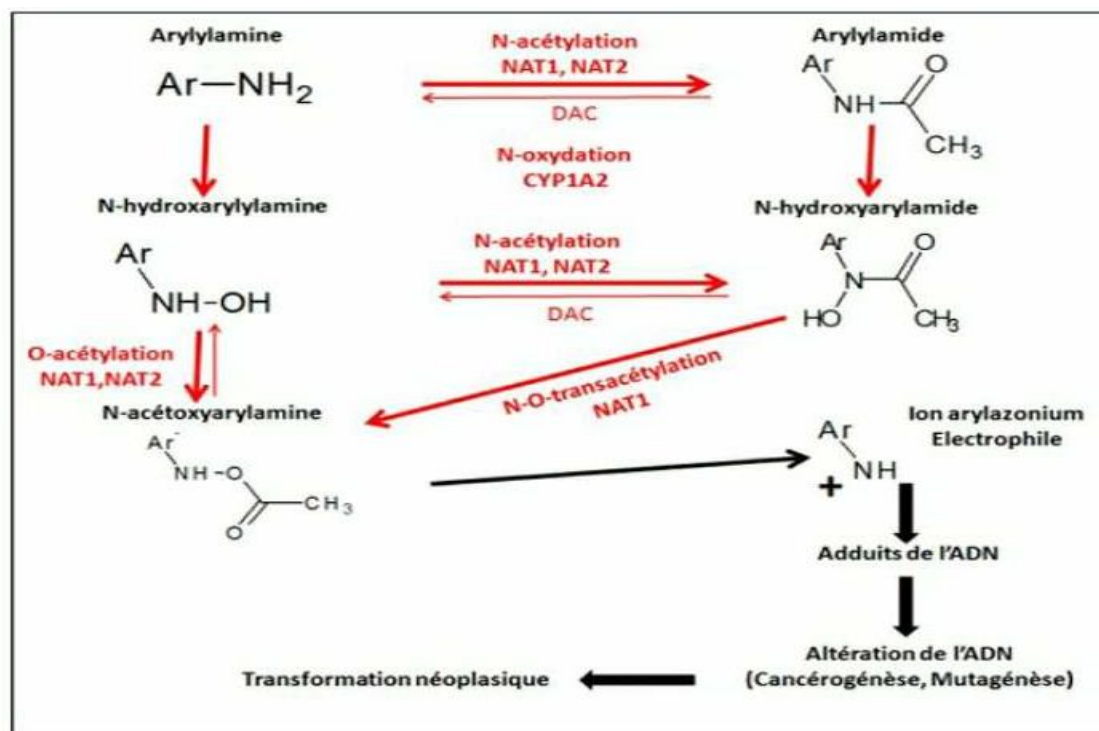


Figure N°10: Activation métabolique d'une amine aromatique.(80)

IV.4. Association du polymorphisme CYP 450 avec les cancers :

Le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) est une enzyme qui fait partie de la superfamille des mono-oxygénases au cytochrome P450 (CYP450), enzymes de la phase I du métabolisme des xénobiotiques. Cette enzyme est codée par un gène très polymorphe dont le polymorphisme commun correspond à la substitution de la cytosine (C) par la thymine (T) en position -1019 (rs2031920). Ce polymorphisme a été défini dans plusieurs cancers surtout le carcinome nasopharyngé. D'autre part, plusieurs études ont aussi montré l'association du polymorphisme CYP2E1*5B avec diverses pathologies comme les maladies hépatiques, le diabète et plusieurs cancers notamment le cancer du nasopharynx **(81)**.

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODES:

I.1. Recherche documentaire :

Notre étude analytique est basée sur une recherche d'articles scientifiques pour déterminer l'association du polymorphisme NAT 2 avec le cancer du nasopharynx et cela dans différentes populations .

Pour cela nous avons effectué une recherche dans les principaux moteurs de recherches scientifiques, tel que (Medline), (EMBASE), (Google Scholar), (World Wide Science), (Science Research), (Pubmed) et (researchgate). Nous nous sommes intéressés aux articles publiés entre (2001) et (2014) , avec une combinaison des mots clés suivants comme termes de recherche soit en langues française ou en langue anglaise: NAT2, cancer du nasopharynx, nasopharyngeal carcinoma, polymorphisme, SNP

Afin de sélectionner les articles intéressants, nous avons en premier lieu examinés le titre et le résumé. Cette première approche est complétée par une analyse des résultats et une consultation des listes de références. Ces articles essentiels à notre étude comparative doivent répondre aux critères suivant:

- . Ce sont des études cas- témoins décrivant l'association du cancer du nasopharynx avec les polymorphismes NAT2 ou le phénotype acétyleurs lent.
- . Les articles doivent comporter le plus de renseignements possible sur la population étudié (diagnostics CNP, origine géographique, phénotype NAT2).
- . La taille de l'échantillon, l'odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC) devraient également être indiqués;
- . Les populations malades et témoins doivent être appariées pour l'âge et le sexe et l'origine géographique

Par conséquent, nous avons exclu les articles avec un manque de données statistique tel que l'absence du groupe de témoin, la taille de l'échantillon, la valeur du OR. Les articles ne présentant pas l'origine des populations étudiées, le statut d'acétylation NAT2, ou l'enzyme étudiés n'étaient pas NAT2 n'ont pas pu être considéré dans notre analyse.

Les données suivantes : les auteurs, l'année de la publication, le pays d'origine de l'étude, le nombre de cas et de témoins, le type de carcinome, ainsi que le statut d'acétylation NAT2 lente ou rapide et les Odds ratio avec les ICà95%, ont été extraites et synthétisées pour nos résultats.

I.2. Malades et temoins :

Notre étude a concerné en totalité (3606) malades atteints de CNP confirmé histologiquement, recrutés dans différents hôpitaux de différents pays. La population témoin est constituée de(4153) personnes saines, recrutées parmi l'entourage familial et professionnel non apparentées et appariées aux malades, selon l'âge et le sexe.

I.3. Méthodes expérimentales utilisées :

L'analyse des allèles NAT2 a été effectuée selon la méthode développée par Bell et al (1993), utilisant une combinaison de réaction en chaîne par polymérase (PCR) et de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP).

Pour la mise en évidence du polymorphisme NAT2, différentes enzymes de restriction sont donc utilisées. L'allèle (NAT2*5) est mis en évidence par l'enzyme (AccI) qui permet

l'identification du site de restriction (T341C), l'allèle (NAT2*6) est mis en évidence par l'enzyme de restriction (Taq I) qui permet l'identification du site (G590A). L'allèle (NAT2*7) est identifié par l'enzyme (BamHI), qui met en évidence le site (G857A) alors que l'allèle (NAT2*14) est mis en évidence par l'enzyme de restriction (MspI) qui permet l'identification du site (G191A).

Ces allèles sont ceux qui sont essentiellement responsable du phénotype lent de NAT2

I.4. Analyse statistique :

Les articles sélectionnés utilisent le test du χ^2 et l'odds ratio (OR) dans leurs analyses statistiques pour deux objectifs principaux. D'abord, chercher à déterminer s'il existe une différence significative entre la population témoin et la population malade. Ensuite, estimer l'intensité de l'association entre le polymorphisme étudié et le cancer, en calculant l'odds ratio. L'odds ratio permet d'évaluer si le risque de développer la maladie est plus élevé pour le sujet porteur de l'allèle. Un odds ratio supérieur à 1 indique un risque accru de développer la maladie.

Sur une table de contingence, on notera la répartition en malades/témoins et porteurs /non porteurs de l'allèle testé.

Tableau N° 03: Tableau de contingence.

	ALLELE PRESENT	ALLELE ABSENT
MALADES	a	b
TEMOINS	c	d

I.4.1. Calcul des fréquences alléliques :

Fréquence allélique chez les malades $F_m = a / (a+b)$

Fréquence allélique chez les témoins $F_t = c / (c+d)$

I.4.2. Test χ^2 :

A partir de la table de contingence, on calcule le χ^2 afin de savoir si la différence observée dans la répartition des fréquences alléliques entre la population de patients et la population de témoins est significative ou non.

$$\chi^2 = \frac{N(ad-bc)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(d+b)}$$

$N = a+b+c+d$

A toute valeur de χ^2 correspond une valeur de p indiquant la probabilité que la distribution observée soit due au hasard. Une valeur seuil de signification est fixée à 0.05. Au-delà de ce seuil, la différence observée est considérée comme étant due au hasard.

I.4.3. Odds ratio :

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme suit:

$$OR = ad / cb$$

- Si l'odds ratio (OR) est inférieur à 1 : l'association est négative et l'allèle confère une protection contre la maladie.
- Si OR est égal à 1 : l'allèle est neutre.
- Si OR est supérieur à 1 : l'association est positive et l'allèle confère une prédisposition à la maladie. Le risque de développer la maladie est d'autant plus élevé que le OR est élevé.

I.4.4. Intervalle de confiance pour le OR :

L'intervalle de confiance (IC) à 95%, donne une précision de l'estimation du OR. L'intervalle de confiance est d'autant plus étroit que l'estimation du OR est précise.

Il est estimé à partir de :

. L'intervalle de confiance à 95% du logarithme népérien du OR :

Ecart type de $\log OR = \log OR / \sqrt{\chi^2}$.

. L'intervalle de confiance à 95% du log OR est : $\log OR \pm 1,96 \times \text{écart type log OR}$.

Enfin, l'intervalle de confiance pour le OR est obtenu par transformation exponentielle des bornes ainsi calculées.

II.RESULTATS ET DISCUSSION :

Au cours de notre recherche, plusieurs études sur la relation entre le polymorphisme NAT2 et essentiellement le phénotype lent et la susceptibilité au cancer du nasopharynx ont été identifiées. Le tableau n°04 présente les articles sélectionnés pour notre étude comparative.

Cette analyse a été réalisée à partir de 20 études cas-témoins (de 2001 à 2014) avec une population totale de 3606 malades atteints de cancer du nasopharynx confirmé histologiquement et une population de 4153 témoins sains.

Les sujets proviennent des deux sexes, avec des âges variables et représentant 12 pays différents, chacun appartenant à divers groupes ethniques (13 études dans les populations caucasienne, 6 études dans les populations asiatiques et une seule étude dans la population africaine).

Le tableau expose donc le nom du premier auteur, l'année de la publication, l'ethnie, la technique de génotypage, le nombre de malades et de témoins portant le phénotype d'acétyleur lent et rapide ainsi que l'odds ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95%.

Le gène NAT2 présente plusieurs formes alléliques caractérisées par une ou plusieurs mutations ponctuelles par substitutions nucléotidiques caractéristiques du polymorphisme NAT2. Parmi ces différents allèles, certains sont associés à une activité normale de l'enzyme, alors que d'autres sont associés à une activité réduite. Selon la combinaison allélique, les humains présentent trois phénotypes différents caractérisant l'activité enzymatique de NAT2. On parle des acétyleurs rapides, intermédiaires et acétyleurs lents selon qu'ils possédaient ou non, à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote d'un des allèles NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7 et NAT2*14 **(102)**.

De nombreuses études ont souligné le rôle de ce polymorphisme génétique dans la modulation de la susceptibilité individuelle au risque de cancer en influençant les capacités du corps à métaboliser les substances exogènes **(103)**.

En comparant les études incluses dans notre méta-analyse, des différences ont été observées entre la répartition des acétyleurs lents et rapides entre les populations malades et témoins. Ainsi que pour le OR.

L'analyse des résultats montre que les acétyleurs lent était retrouvé, chez 1772/3606 malades avec une fréquence moyenne de 49.14% par rapport à 1919/4153 témoins correspondant à 46.02%, sur l'ensemble des 20 études considérées, cette différence est significative (p<0,05) et montre que la fréquence des acétyleurs lents est plus importante chez les malades que chez les témoins.

Tableau N° 04: Principales caractéristiques des 20 études cas-témoins incluses dans cette méta analyse

Premier	Année	Pays	Ethnie		Cas	Témoins	OR/IC 95%
---------	-------	------	--------	--	-----	---------	-----------

auteur	de publication			Technique de génotypage	= 3606		=4153		
					lent	rapide	lent	rapide	
Chen(82)	2001	USA	Caucasien	PCR-RFLP	198	143	302	250	1,15 (0,087-1,51)
Hahn(83)	2002	Allemagne	Caucasien	PCR -RFLP	59	35	57	35	1,04 (0,57-1,87)
Lei (84)	2002	Chine	Asiatique	PCR-RFLP	50	12	34	22	2,70 (1,18-6,17)
Varzim(85)	2002	Portugal	Caucasien	PCR-RFLP	47	41	76	96	1,45 (0,86-2,43)
Cheng(86)	2003	Taiwan	Asiatique	PCR- RFLP	39	240	54	271	0,82 (0,52-1,28)
Gajacka(87)	2005	Pologne	Caucasian	PCR- RFLP	127	162	165	146	0,69 (0,50-0,96)
Rydzanicz(88)	2005	Pologne	Caucasien	PCR- RFLP	131	135	72	71	0,96 (0,64-1,44)
Unal (89)	2005	Turquie	Caucasien	PCR- RFLP	15	30	7	97	6,93 (2,58-18,58)
Marques(90)	2006	Brésil	caucasien	PCR- RFLP	29	202	38	174	0,66 (0,33-1,11)
Majumder(91)	2007	Inde	Asiatique	PCR- RFLP	190	107	205	137	1,19 (0,86-1,64)
Gara (92)	2007	Tunisie	africain	PCR -RFLP	33	31	59	101	1,82 (1,01-3,27)
Boccia(93)	2008	Italie	Caucasien	PCR- RFLP	109	101	128	117	0,99 (0,68-1,43)
Buch (94)	2008	USA	caucasien	PCR- RFLP	84	98	224	175	0,67 (0,47-0,95)
Harth (95)	2008	Allemagne	Caucasien	PCR -RFLP	189	123	181	119	1,01 (0,73-1,40)
Chatzimichalis (96)	2010	Grèce	Caucasian	PCR- RFLP	39	49	65	37	0,45 (0,25-0,81)
Demokan(97)	2010	Turquie	Caucasien	PCR	50	45	45	48	1,19 (0,67-2,10)
Hou(98)	2011	Chine	Asiatique	PCR- RFLP and Tqman	46	126	33	137	1,52 (0,91-2,52)
Balaji (99)	2012	Inde	Asiatique	Tqman	100	57	67	65	1,70 (1,06-2,73)
Tian(100)	2013	Chine	Asiatique	PCR	189	44	56	46	3,53 (2,12-5,87)
Marques(101)	2014	Brésil	caucasien	PCR- RFLP	48	53	51	90	1,60 (0,95-2,69)

Les ORs pour le cancer du nasopharynx associé aux acétyleurs lent sont aussi présentés dans le tableau 1. Ils étaient différents d'une population à une autre, et des fois différents au sein d'une même population d'une année à une autre et en fonction du nombre de cas et de témoins pris en considération. Ces valeurs montrent un risque de susceptibilité élevé pour le carcinome du nasopharynx dans certaines études, mais ne serait pas associé à la susceptibilité à ce cancer dans d'autres populations.

Treize études montrent une association entre le phénotype d'acétyleur lent NAT2 et le risque au cancer du nasopharynx (Chen 2001, Hahn 2002, Lei 2002, Varzim 2002, Unal 2005, Majumder 2007, Gara 2007, Harth 2008, Demokan 2010, Hou 2011, Balaji 2012, Tian 2013 et Marques 2014]. Avec des OR allant de **1.01 (0.73-1.40)** en Allemagne à **6.93 (2.58-18.58)** en Turquie. La majorité de ces études étaient établis dans la population caucasienne. Ces résultats suggèrent que le profil acétyleur lent pourrait jouer un rôle important dans la susceptibilité au cancer du nasopharynx.

Cependant sept études (Cheng 2003, Gajeka 2005, Rydzanicz 2005, marques 2006, Boccia 2008, Buch 2008, Chatzimichalis 2010] montraient un odds ratio inférieur à 1. Pour ces populations le profil d'acétyleur lent ne serait pas associé à la susceptibilité au cancer du nasopharynx.

Effectivement, le profil d'acétyleur lent signale une diminution de l'activité enzymatique correspondante, et serait liée à une incidence croissante de certains cancers avec des différences ethniques dont le cancer nasopharyngée.

En effet, cette enzyme (NAT2) est responsable du métabolisme de multiples agents génotoxiques, son absence ou son activité réduite par le profil d'acétyleurs lent favorise une accumulation des produits cancérigènes nocifs et le développement du cancer par une augmentation considérable des mutations induisant les tumeurs (84, 85, 99).

L'analyse du ORs en fonction des ethnies étudiées montre une association entre le phénotype d'acétyleur lent et le cancer du nasopharynx pour les trois ethnies considérées, caucasiennes qui était majoritaire avec un **OR=1.44 (0.72-2.38)**, l'ethnie asiatiques avec un **OR=1.91 (0.96-3.26)** et l'ethnie africaine, malheureusement représenté par une seule étude avec un **OR=1,82 (1,01-3,27)**. Les données limitées concernant cette population limite nos conclusions. La valeur du OR qui est plus importante dans les populations asiatiques ceci pourrait s'expliquer par le faite que ce cancer est très présent dans ces populations et donc très étudié mais faible dans les autres régions du monde.

Malheureusement, l'effet de certains facteurs, notamment le tabagisme, sur l'association entre les polymorphismes NAT2 et le risque de CNP n'ont pas été inclus dans notre analyse, car de nombreuses études ne le mentionné pas.

Certaines études ont trouvé une fréquence plus élevée des génotypes acétyleurs lents NAT2 chez les patients HNC qui fumaient par rapport aux patients qui ne fumaient pas. Cette association pouvait dépendre de la durée et de la quantité consommée (83, 87, 95). Cependant pour d'autres études la relation entre le phénotype acétyleur lent et le cancer ne serait pas influencé par le tabac. (89)

De plus, certaines études ont évalué les fréquences de combinaison gène-gène (NAT2 avec GSTM1, XPD, et CYP1A1) entre les patients ayant un cancer du nasopharynx et les témoins. Ces fréquences ont pu montrer que certaines combinaisons présentaient un risque accru de cancer nasopharyngé, alors que d'autres combinaisons présentaient un rôle plutôt protecteur (87).

La combinaison NAT1 et NAT2 a aussi été analysé dans l'étude de Demokan et al en 2010 (16) et une association de cette combinaison avec le risque au CNP a été démontré. Ces recherches ont montré que le niveau de formation d'adduits cancérigènes- ADN était très élevé dans le cas de la combinaison d'activité d'acétylation de NAT1 rapide et NAT2 lent (87).

CONCLUSLION ET PERSPECTIVES

CONCLUSLION ET PERSPECTIVES

CONCLUSLION ET PERSPECTIVES

les N-acétyl transférases sont des enzymes importante de la phase II de détoxification des xénobiotique, leur polymorphisme allélique par mutation ponctuelle peut être étroitement associés à une susceptibilité à divers carcinomes dont le cancer du nasopharynx, et ceci par un déficit fonctionnelle et un défaut de détoxification des substances carcinogènes

Notre étude comparative à travers l'analyse de 20 études cas –témoins a confirmé que le phénotype d'actyleur lent associée à une faible activité de N-acétyltransférase 2 est associé à une augmentation du risque au cancer du nasopharynx.

Il serait par conséquent intéressant de prévoir dans nos perspectives:

1-inclure plus d'étude essentiellement sur les populations africaines et plus d'articles plus récents afin d'agrandir l'échantillon et avoir une analyse plus précise et rigoureuse.

2-étudier d'autre polymorphisme génétiques en rapport avec le cancer du nasopharynx notamment les polymorphismes des enzymes de détoxification de la phase I (cytochrome p450) pour mieux comprendre l'effet de la détoxification sur la genèse de ce cancer.

3-prospecter l'implication d'autres facteurs de risques comme le tabac et l'alcool dans l'étiologie de ce cancer.

RESUMIE

RESUME:

ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA RELATION DU POLYMORPHISME NAT2 ET LE CANCER DU NASOPHARYNX

La variabilité génétique observée dans les gènes codant pour les enzymes de détoxification des xénobiotiques est de plus en plus associée à la susceptibilité à certains types de cancers, notamment le cancer du nasopharynx (CNP). Plusieurs études ont exploré la relation entre le polymorphisme du N-acétyltransférases (NAT) NAT2 et le cancer du nasopharynx, mais les résultats demeurent controversés.

Notre étude vise à clarifier l'implication de polymorphisme NAT2 dans le risque d'apparition du cancer du nasopharynx à travers une analyse comparative basée sur une recherche documentaire dans les bases de données électroniques. Les 20 articles sélectionnés portent sur plusieurs populations, incluant un total de 3606 patients atteints de cancer du nasopharynx et 4153 individus sains. Le nombre d'acétyleur lent et rapide ainsi que la valeur des odds ratio (OR) avec l'intervalle de confiance à 95% a été extraite.

L'analyse de ces travaux de recherches a montré un risque de susceptibilité significative entre le cancer du nasopharynx et le profil d'acétylation lente de NAT2 pour la majorité des populations.

Mots clés : polymorphismes génétiques, enzymes de détoxification, NAT2, Cancer du nasopharynx

ABSTRACT

Retrospective Study on the Relationship between NAT2 Polymorphism and Nasopharyngeal Cancer

Genetic variability observed in genes encoding xenobiotic detoxification enzymes is increasingly associated with susceptibility to certain types of cancer, including nasopharyngeal cancer (NPC). Several studies have explored the relationship between the polymorphism of N-acetyltransferase 2 (NAT2) and nasopharyngeal cancer, but the results remain controversial.

Our study aims to clarify the implication of NAT2 polymorphism in the risk of developing nasopharyngeal cancer through a comparative analysis based on a literature review of electronic database searches. The 20 selected articles cover several populations, including a total of 3,606 patients with nasopharyngeal cancer and 4,153 healthy individuals. The number of slow and fast acetylators, as well as the odds ratio (OR) values with a 95% confidence interval, were extracted.

The analysis of these studies showed a significant susceptibility risk between nasopharyngeal cancer and the slow acetylation profile of NAT2 for the majority of populations.

Keywords: genetic polymorphisms, detoxification enzymes, NAT2, nasopharyngeal cancer

ملخص

دراسة رجعية عن العلاقة بين تعدد الأشكال NAT2 وسرطان البلعوم الأنفي

يرتبط التباين الوراثي الذي لوحظ في الجينات التي تشفر إنزيمات إزالة السموم الغريبة الحيوية بشكل متزايد بالتعرض لأنواع معينة من السرطانات، ولا سيما سرطان البلعوم الأنفي (NPC). كشفت العديد من الدراسات العلاقة بين تعدد الأشكال NAT2 N-acetyltransferase (NAT) وسرطان البلعوم الأنفي، لكن النتائج لا تزال مثيرة للجدل. تهدف دراستنا إلى توضيح مشاركة تعدد أشكال NAT2 في خطر الإصابة بسرطان البلعوم الأنفي من خلال تحليل مقارن يعتمد على البحث في قواعد البيانات الإلكترونية. تركز المقالات العشرين المختارة على عدة مجموعات سكانية، بما في ذلك 3606 مريضًا مصابًا بسرطان البلعوم الأنفي و4153 فردًا سليمًا. تم استخراج عدد الأستيلات البطيئة والسريعة بالإضافة إلى قيمة نسبة الأرجحية (odds ratio OR) مع فاصل الثقة 95%. أظهر تحليل هذه الأبحاث وجود خطر قابلية كبير للإصابة بين سرطان البلعوم الأنفي وملف الأستلة البطيء لـ NAT2 بالنسبة لغالبية السكان. **الكلمات المفتاحية:** تعدد الأشكال الجيني، إنزيمات إزالة السموم، NAT2، سرطان البلعوم الأنفي

REFERENCES

Les REFERENCES

LISTE DES REFERENCES :

- 1- **Bourrhis J, Schwaab G,(1999).** Cancers du nasopharynx (cavum) Traité d'ORL EMC.Pp 20-590.
- 2- **wee J,(2003).** treatment of nasopharyngeal carcinoma ;Asia pacific.Pp 1 :193-101.
- 3- **Ghannouchi SE,Nouar N.,Jarrar MS.,Maaref K , (2012) .**Anatomie de la tête et du cou .Pp 99-102 .
- 4- **Beame P,Loriot M, (2000) .**Base moléculaire de la susceptibilité auxxénobiotique :aspects métaboliques : l'homme et son environnement.Méd/Sci.Pp16(10) :1051-1056.
- 5- **Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, (2012).** Human Anatomy. San Francisco: Pearson Benjamin Cumming. 7th ed.
- 6- **Bonfils.P., Chevalier.J, (2005).** Anatomie ORL, Paris (France); Flammarion. Pp482, (2°edition).
- 7- **www.aquaportail.com**
- 8- **Crépy C, (2005).** anatomie cervico-faciale. volume1, Tome 3 Pp 258-263.
- 9- **Frank H.Netter, MD,(1994).** Atlas d'anatomie humaine tête et cou, édition médicale internationale .Pp 256
- 10- **Frank H.Netter, MD,(1994).** Atlas d'anatomie humaine tête et cou, édition médicale internationale .Pp 256 .
- 11- Cours commun de residanat Alger. cancer du cavum aout 2020.
- 12- **Altun M ,Fandi A ,Dupuis O ,Cvitkovic E ,Krajina Z ,Eschwege F,(1995)** .Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects .Int J Radiat Biol Phys. Pp 32: 859-877 .
- 13- Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr : De l'épidémiologie à la thérapeutique et au dépistage P. BussonTadamassa OokaM. Corbex
- 14- **H Salehiniya, M Mohammadian, A Mohammadian-Hafshejani, N Mahdavifar,(2018).** Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors.WCRJ. Pp 5 (1): e1046.
- 15- **Sung H , Ferlay J , Siegel RL et al ,(2021).** Statistiques mondiales sur le cancer 2020 : estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays . CA Cancer J Clin . Pp 71 (3) : 209-249 .
- 16- <https://www.theborneopost.com/2017/10/29/time-is-of-the-essence-in-treatingnasopharyngeal-cancer/>
- 17- **Nawel Fatima Zohra BOUMANSOUR, Hakima KEHILI, Nori MIDOUN,(2020).**Facteurs de Risque Environnementaux du Cancer du Cavum dans l'Ouest .
Algérien .ALGERIAN JOURNAL OF H HEALTH SCIENCES . V OL 2 . S
UPPLÉMENT 3 .Pp S55 _S59 .
- 18- **K Bendjemana, D Satta, K Adjabi, A Miali, S Aiddoudi, A Kadri, (2011).** Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and impact of food factors in North-East of Algeria . African Journal of Cancer.Pp 3: 59-62 .

Les REFERENCES

- 19- **Rabiatul Basria SMN Mydin, Simon Imakwu Okekpa** ,(2019). Molecular Pathways for Nasopharyngeal Carcinoma focused on Acetaldehyde, Nitrosamines and Nicotine Exposures. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* .Pp15(SP2):64-70.
- 20- **KHAOULA KHENFER, NOUR ELHOUDA BENATTALAH**,(2021-2023).Les facteurs de risques de cancer du cavum au niveau de l'EPH de OUARGLA . [Thèse de Doctorat]. Université Kasdi Merbah-Ouargla .
- 21- **Thomas L Vaughan, Patricia A Stewart, Kay Teschke, Charles F Lynch, G Marie Swanson, Joseph L Lyon, Marianne Berwick**,(2000). Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occupational and environmental medicine*.Pp 57 (6):376-384.
- 22- **Sai Wah Tsao, Chi Man Tsang, Kwok Wai Lo** ,(2017). Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma .*Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*.Pp 372 (1732): 20160270 .
- 23- **Bing-JianFeng**,(2013). Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma, in Pierre Busson (eds), *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*, Bioscience and Springer Science+Business. Pp 23-60 .
- 24- **Kwok-Wai Lo, Grace Tin-Yun Chung and Ka-Fai To**,(2013). Acquired genetic and epigenetic alterations in nasopharyngeal carcinoma, in Pierre Busson (eds). *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*. Pp 61- 81 .
- 25- **Ruozheng Wang, Yunhui Hu, Louis-Marie Yindom, Li Huang, Ran Wu, Duoming Wang, Cheng Chang, Tim Rostron, Tao Dong, Xiyan Wang** ,(2014). Association analysis between HLA-A,-B,-C,-DRB1, and-DQB1 with nasopharyngeal carcinoma among a Han population in Northwestern China.*Human immunology*.Pp 75 (3):197-202.
- 26- **Goldsmith DB, West TM, Morton R**,(2002). HLA association with nasopharyngeal carcinoma in Southern chinese : a meta-analysis. *Clinical otolaryngology and Allied Sciences*. Pp27:61-67.
- 27- **Michalis V and al**,(2007). Update on the Role of EGFR Inhibitors in Cancer Therapeutics.*Cancer Metastasis And The Lymphovascular System : Basis For Rational Therapy,Cancer Treatment and Research*, Volume 135. Pp257 .
- 28- **Indah Asmara Gustarini, Audi Wahyu Utomo, Budi Sutikno, Achmad Chusnu Romdhoni**,(2019).The association between expression of EGFR with primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Nasopharyngeal Carcinoma (IJNPC)* Vol. 01, No. 01.Pp 36-40.
- 29- **Mei Yang, Hongmei Zhu, Ting Hu, Shanling Liu, He Wang** ,(2015). Association of CCND1 gene polymorphism with cervical cancer susceptibility in Caucasian population : a meta-analysis.*International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.Pp 8 (8):12983.
- 30- **Chi Man Tsang et all** ,(2012).Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells . *Proceedings of the National Academy of Sciences*.Pp 109 (50): E3473-E3482.
- 31- **B Karakas, KE Bachman, BH Park**,(2006).Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers .*British journal of cancer* .Pp 94 (4): 455-459.
- 32- **Wenji Piao, Vivek Kasinath, Vikas Saxena, Ram Lakhan, Jegan Iyyathurai, Jonathan S Bromberg** ,(2021). LTβR signaling controls lymphatic migration of immune cells. Pp 10 (4): 747.

Les REFERENCES

- 33- Yi Sun, Glenn Hegamyer, Yu-Juen Cheng, Allan Hildesheim, Jen-Yang Chen, I-How Chen, Ya Cao, Kai-Tai Yao, Nancy H Colburn,(1992).**An infrequent point mutation of the p53 gene in human nasopharyngeal carcinoma .Proceedings of the National Academy of Sciences.Pp 89 (14): 6516-6520.
- 34- Tao Wang, Hongli Liu, Yeshan Chen, Wei Liu, Jing Yu, Gang Wu,(2009).** Methylation associated inactivation of RASSF1A and its synergistic effect with activated K-Ras in nasopharyngeal carcinoma.Journal of experimental and clinical cancer research.Pp 28:1-11.
- 35- Gengming Wang, Hao Jiang, Hongbo Xu, Qian Sun, Yan Zhou, Ping Xiang, Zenong Cheng, Yajun Zhang, Yufu Zhou, Qing Guo, Xinglong Du, Shuxiu Xu, Shiyin Ma, Zhendong Chen,(2015).**Clinical significance of KAI1/CD82 protein expression in nasopharyngeal carcinoma .Oncology letters.Pp 9 (4):1681-1686.
- 36- Xiu Juan Cao and all,(2012).** Prognostic value of expression of EGFR and nm23 for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma, Medical Oncology, Volume 29, Issue 1. Pp 263-271.
- 37- GG Sun, J Zhang, XB Ma, YD Wang, YJ Cheng, WN Hu,(2015).**Overexpression of wild-type p53-induced phosphatase 1 confers poor prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma . Pathology and Oncology Research .Pp21:283-291.
- 38- Sumei Wang, François-Xavier Claret, Wanyin Wu,(2019).**MicroRNAs as therapeutic targets in nasopharyngeal carcinoma. Frontiers in oncology .Pp 9:756.
- 39- Wei WI, Sham JS,(2005).** Nasopharyngeal carcinoma. lancet .Pp 365(9476): 2041-2054.
- 40- Dr Sophie Deneuve,(2022).** Cancer du nasopharynx, Département Prévention Cancer Environnement ,Centre Léon Bérard, Lyon :[https:// www.cancer-environnement.fr/](https://www.cancer-environnement.fr/)
- 41- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C,(2017).** TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley and Sons.
- 42- American Cancer Society,(2015).** Nasopharyngeal Cancer : <https://www.cancer.org/>.
- 43- Schwaab G, Micheau C, Eschweg F, et all,(1983).**Le carcinome du nasopharynx NPC. Etude anatomopathologique, clinique, traitement, résultats. Actualités carcinologique de l'IGR. Pp70-73.
- 44- cours de residanat Alger.cancer du cavum aout 2020.**
- 45- Tay JK , Lim MY , Kanagalingam J,(2014).** "Dépistage du carcinome nasopharyngé : stratégies actuelles et orientations futures ". Curr Otorhinolaryngol Rep .Pp 2 : 1-7.
- 46- Chen QY, Wen YF, Guo L et coll,(2011) .**Chimioradiothérapie concomitante vs radiothérapie seule dans le carcinome nasopharyngé de stade II : essai randomisé de phase III. J Natl Cancer Inst. Pp 103 : 1761 .
- 47- <https://dictionnaire.orthodidacte.com/article/definition-xenobiotique>.**
- 48- Custodio J M, Wu C-Y, Benet L Z, (2008).** Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. Advanced drug delivery reviews .Pp 60 : 717-733.
- 49- <https://pharmacomedicale.org/images/pharmacologie/3.1.5-figure1.jpg>.**
- 50- Guengerich FP, (1992).**Metabolic activation of carcinogens. Pharmacol Ther. Pp 54: 17- 61.
- 51- Porter TD, Coon MJ, (1991).** Cytochrome P450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. J BiolChem .Pp 266 : 13469-72.

Les REFERENCES

- 52- Destreicher, M., Desmeules, J., Piguet, V., & Dayer, P.,**(1999). Interactions médicamenteuses: le rôle des cytochromes P450 (CYP). *Médecine et hygiène*. Pp 57(2251) : 793-800.
- 53- Winters DK, Cederbaum AI,**(1993). *Biochemistry of Cytochrome P450. Hepatic and bile secretion: Physiology and pathophysiology* .Pp 407-20.
- 54- Wilkinson GR,**(2005). Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. Pp 352: 2211-21.
- 55- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR,** (2005). Glutathion transférases. *Ann Révérénd Pharmacol Toxicol*. Pp 45 : 51-88.
- 56- Soléo L, Strzelczyk R ,**(1999). Xénobiotiques et glutathion. *GIItal Méd Lav Ergon*. Pp 21 :302-308.
- 57- Board P, Coggan M, Johnston P, Suzuki T,** (1990). Genetic heterogeneity of the human Gluthation S-Transferase: *Pharmacological Therapy*. Pp 48 :357-369.
- 58- Mannervik B,**(1985). The isozymes of GST. *Advances in Enzymology. Areas mol biol* .Pp57 :357-417.
- 59- Hughes HB, Biehl J, Schmidt L,** (1954). Metabolism of isoniazid in man. *Am Rev Dis* .Pp 70: 266 -273.
- 60- Evans D A P, & White, T A ,**(1964). Human acetylation polymorphism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*.Pp 63(3): 394-403.
- 61- Weber, WW ,**(1987). *The acetylator genes and drug response*. Oxford University Press, USA.
- 62-** <https://www.semanticscholar.org/paper/Etude-du-polymorphisme>.
- 63-** <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123983398000057>
- 64- Hein DW, Rustan TD, Doll MA, Bucher KD, Ferguson RJ, Feng Y, ... & Gray K,**(1992). Acetyl transferases and susceptibility to chemicals. *Toxicology letters*.Pp 64: 123130.
- 65- Grant DM, TANG BK AND KALOW W ,**(1983). Variability in caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther*.Pp 33: 591-602.
- 66- Grant DM, Hughes NC, Janezic SA, Goodfellow GH, Chen HJ, Gaedigk A, Yu VL, & Grewal R,** (1997). Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. Pp 376(1-2): 61-70.
- 67-** https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-NAT-genes-on-humanchromosome-8p22-Distribution-of-the-seven_fig2_235977463.
- 68- Walraven JM, Zang Y, Trent JO, & Hein D,**(2008). Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Curren tdrug metabolism*.Pp 9(6) : 471-486.
- 69- Vatsis K., Martell K, Weber W,**(1997). Diverse point mutations in the human gene for polymorphic NAT. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* .Pp 88 : 6333- 6337.
- 70- VATSIS KP, WEBER WW, BELL DA, DUPRET JM, EVANS DA et coll,**(1995). Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* .Pp 5 : 1-17.
- 71- Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C,**(2001). Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Pp 10: 1239-1248.
- 72- Lacave Roger, Jaques Larsen Christian, Robert,** (2005). *Cancérologie fondamentale*:

Les REFERENCES

part des facteurs génétiques et environnementaux dans le cancer. John Libbey Eurotext.

- 73- Parl FF**,(2005). Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk. *Cancer Lett.* Pp221(2):123-129.
- 74- de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, et al**,(2002). Low penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Pp11(11):1332-1352.
- 75- Ye Z, Song H**,(2005). Glutathione s-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and the risk of acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.*Pp 41(7):980-989.
- 76- Garc 'a-Closas M, Malats N, Silverman D, et al**,(2005). NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses.*Lancet.* Pp 366 (9486):649-659.
- 77- Hein DW, Doll M, Gray K, Feng Y, Ferguson R**,(1993). Metabolic activation and deactivation of arylamine carcinogens by recombinant human NAT1 and polymorphic NAT2. *Carcinogenesis* .Pp14:1633-1638.
- 78- Katoh T, Nagata N, Kitagawa K, Kuroda Y, Itoh H, Kawamoto T**, (2000). Inherited polymorphism in the NAT1 and NAT2 genes and susceptibility to gastric and colorectal adeno carcinoma. *Int. J. cancer.* Pp 85:46-49.
- 79- Gonzalez MV, Alvarez V, Pello M, Menendez M, Suarez C**, (1998). Genetic polymorphism of NAT2, GSTM1, P450IIE1 and P450IID6 in the susceptibility to head and neck cancer. *J. Clin. Pathol.* Pp 51:294-298.
- 80- Grant DM**, (1993). Molecular genetics of the N-acetyl transferases. *Pharmacogenetics.* Pp 3: 45-50.
- 81- Arij Benchaaben, Hajer Abaza, Hayet Douik, Leïla Chaouch, Fayza Ayari, Nesrine Ouni, Tasnim Mamoghli, Dorra Ben Guezella, Rachida Mejri, Latifa Harzallah, Fethi Guemira**,(12 décembre 2015). Polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 et le risque du cancer du nasopharynx. *Bulletin du Cancer* Volume 102 , pages 967-972
- 82- Chen C , Ricks S, Doody DR , Fitzgibbons ED , Porter PL, Schwartz SM** ,(2001). N-Acetyltransferase 2 polymorphisms, cigarette smoking and alcohol consumption, and oral squamous cell cancer risk. *Carcinogenesis* . Pp22:1993_1999.
- 83- Hahn M , Hagedorn G, Kuhlisch E , Schackert HK, Eckelt U**, (2002). Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cavity cancer. *Oral Oncol.* Pp38: 486–490.
- 84- Lei D ,Pan X ,Guo C, Xu F, Zhang L, Liu D, Luan X** ,(2002). Relationship between polymorphism of N-acetyltransferase 2 and genetic susceptibility to laryngeal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chin. J. Oncol.]* Pp24: 154-156.
- 85- Varzim G, Monteiro E , Silva R, Pinheiro C ,Lopes C**,(2002) .Polymorphisms of arylamine N-acetyltransferase (NAT1 and NAT2)and larynx cancer susceptibility.Pp 64: 206– 212.
- 86- Cheng YJ ,Chien YC ,Hildesheim A , Hsu MM, Chen IH , Chuang J , Chang J, Ma YD ,Luo CT , Hsu WL**,(2003) .No association between genetic polymorphisms of CYP1A1,

Les REFERENCES

- GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, and nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* Pp 12: 179–180
- 87- Gajeka M , Rydzanicz M , Jaskula-Sztul R , Kujawski M , Szyfter W , Szyfter K ,**
(2005). CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT2, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms or their combinations are associated with the increased risk of the laryngeal squamous cell carcinoma. *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagenesis.* Pp 574: 112–123.
- 88- Rydzanicz M , Wierzbicka M , Gajeka M , Szyfter W , Szyfter K ,** (2005). The impact of genetic factors on the incidence of multiple primary tumors (MPT) of the head and neck. *Cancer Lett.* Pp 224: 263–278.
- 89- Ünal M , Tamer L , Akbas Y , Pata YS , Vayisoglu Y , Degirmenci U , Çamdeviren H ,** (2005). Genetic polymorphism of N-acetyltransferase 2 in the susceptibility to laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck J. Sci. Spec. Head Neck.* Pp 27: 1056–1060.
- 90- Marques CF , Koifman S , Koifman RJ , Boffetta P , Brennan P , Hatagima A ,** (2006). Influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM3 and NAT2 genetic polymorphisms in oral cancer susceptibility: Results from a case-control study in Rio de Janeiro. *Oral Oncol.* Pp 42 : 632–637.
- 91- Majumder M , Sikdar N , Ghosh S , Roy B ,** (2007). Polymorphisms at XPD and XRCC1 DNA repair loci and increased risk of oral leukoplakia and cancer among NAT2 slow acetylators. *Int. J. Cancer.* Pp 120: 2148–2156.
- 92- Gara S , Abdennebi M , Chatti S , Touati S , Ladgham A , Guemira F ,** (2007). Association of NAT2 gene substitution mutation T341C with increased risk for head and neck cancer in Tunisia. *Acta Oncol.* Pp 46 : 834–837.
- 93- Boccia S , Cadoni G , Sayed-Tabatabaei FA , Volante M , Arzani D , De Lauretis A , Cattel C , Almadori G , Van Duijn CM , Paludetti G ,** (2008). CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 exons 3 and 4, and NAT2 polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* Pp 134 : 93–100.
- 94- Buch SC , Nazar-Stewart V , Weissfeld JL , Romkes M ,** (2008). Case-control study of oral and oropharyngeal cancer in whites and genetic variation in eight metabolic enzymes. *Head Neck J. Sci. Spec. Head Neck.* Pp 30: 1139–1147.
- 95- Harth V , Schäfer M , Abel J , Maintz L , Neuhaus T , Besuden M , Primke R , Wilkesmann A , Their R , Vetter H ,** (2008). Head and neck squamous-cell cancer and its association with polymorphic enzymes of xenobiotic metabolism and repair. *J. Toxicol. Environ. Health Part A.* Pp 71: 887–897.
- 96- Chatzimichalis M , Xenellis J , Tzagaroulakis A , Sarof P , Banis K , Gazouli M , Bibas A ,** (2010). GSTT1, GSTM1, GSTM3 and NAT2 polymorphisms in laryngeal squamous cell carcinoma in a Greek population. *J. Laryngol. Otol.* Pp 124 : 318–323.
- 97- Demokan S , Suoglu Y , Gözeler M , Demir D , Dalay N ,** (2010). N-acetyltransferase 1 and 2 gene sequence variants and risk of head and neck cancer. *Mol. Biol. Rep.* Pp 37 : 3217–3226.
- 98- Hou YY , Ou HL , Chu ST , Wu PC , Lu PJ , Chi CC , Leung KW , Lee CY , Wu PH , Hsiao M ,** (2011). NAT2 slow acetylation haplotypes are associated with the increased risk

Les REFERENCES

- of betel quid–related oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* Pp 112: 484–492.
- 99- Balaji L , Krishna BS, Bhaskar L ,(2012) .An unlikely role for the NAT2 genotypes and haplotypes in the oral cancer of south Indians. *Arch. Oral Biol.* Pp 57: 513–518.**
- 100- Tian S, Zhang J , Yuan X , Huang M , Guo Z , Chen F , Li Q , Guan Z ,(2013) .The association between genetic polymorphisms of NAT1, NAT2 and susceptibility to laryngeal squamous carcinoma (LSCC) in Han population in Guangdong China. *J. Modern Oncol.* Pp 6: 1213–1218.**
- 101- Marques CR , Da Silva TM, De Albuquerque DM , Chaves MS, Marques Filho MF, Oliveira JS, Di Pietro G , Sousa SMB ,Simoes AL ,Rios-Santos F,(2014) .NAT2, XRCC1 and hOGG1 polymorphisms, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Anticancer. Res.* Pp 34 : 3217–3224.**
- 102- Agundez JA, Olivera M, Ladero JM , Rodriguez-Lescure A, Ledesma MC , DiazRubio M, ...& Benitez J, (1996). Increased risk for hepatocellular carcinoma in NAT2-slow acetylators and CYP2D6-rapid metabolizers. *Pharmacogenetics*, Pp 6(6): 501-512.**
- 103- Risch A, Wallace DMA, Bathers S, Sim E, (1999). Slow NAT genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Human Molecular Genetics*. Pp 4:231-236.**

Année universitaire 2023/2024	Présenté par : LAHOUARA Lamis LAHMARI Chaima MADI Chahinaz														
ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA RELATION DU POLYMORPHISME NAT2 ET LE CANCER DU NASOPHARYNX															
Mémoire présente en vue l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire et Génétique															
<p>RESUME:</p> <p>La variabilité génétique observée dans les gènes codant pour les enzymes de détoxification des xénobiotiques est de plus en plus associée à la susceptibilité à certains types de cancers, notamment le cancer du nasopharynx (CNP). Plusieurs études ont exploré la relation entre le polymorphisme du N-acétyltransférases (NAT) NAT2 et le cancer du nasopharynx, mais les résultats demeurent controversés.</p> <p>Notre étude vise à clarifier l'implication de polymorphisme NAT2 dans le risque d'apparition du cancer du nasopharynx à travers une analyse comparative basée sur une recherche documentaire dans les bases de données électroniques.</p> <p>Les 20 articles sélectionnés portent sur plusieurs populations, incluant un total de 3606 patients atteints de cancer du nasopharynx et 4153 individus sains. Le nombre d'acétyleur lent et rapide ainsi que la valeur des odds ratio (OR) avec l'intervalle de confiance à 95% a été extraite.</p> <p>L'analyse de ces travaux de recherches a montré un risque de susceptibilité significative entre le cancer du nasopharynx et le profil d'acétylation lente de NAT2 pour la majorité des populations.</p> <p>Mots clés : polymorphismes génétiques, enzymes de détoxification, NAT2, Cancer du nasopharynx</p>															
<p>Devant le jury :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">Présidente :</td> <td style="width: 25%;">Mme Sebihi .Fz</td> <td style="width: 25%;">MCA</td> <td style="width: 25%;">Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> <tr> <td>Examinateur</td> <td>Mme Derouiche. F</td> <td>MCB</td> <td>Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> <tr> <td>Encadrante :</td> <td>Mme BendjemanaK</td> <td>Pr</td> <td>Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> </table>				Présidente :	Mme Sebihi .Fz	MCA	Univ. Abbés Laghrour Khenchela	Examinateur	Mme Derouiche. F	MCB	Univ. Abbés Laghrour Khenchela	Encadrante :	Mme BendjemanaK	Pr	Univ. Abbés Laghrour Khenchela
Présidente :	Mme Sebihi .Fz	MCA	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
Examinateur	Mme Derouiche. F	MCB	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
Encadrante :	Mme BendjemanaK	Pr	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
Date de soutenance : 23/06/2024															