



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique



Université Abbas Laghrou – Khenchela

Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

Département de Biologie moléculaire et cellulaire

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière : Biologie

Option : Génétique

Thème

**ETUDE DU POLYMORPHISME DES ENZYMES DE
DETOXIFICATION DES XENOBIOTIQUES DANS LE
CANCER DU NASOPHARYNX**

Présenté Par :

Saidi Chahrazed


Merdaci Abir

Soutenu le: 18 juin 2018

jury de soutenance :

Président :	Mme. Sebihi F.Z	M.A.A	Universitaire Abbés Laghrou
Examineur :	Mr. Bensaada M	M.C.B	Universitaire Abbés Laghrou
Encadreur :	Mme. Bendjemana K	Pr	Universitaire Abbés Laghrou

Promotion : juin 2018



*A toutes les personnes qui souffrent
de cette terrible maladie, puisse
dieu leurs venir en aide. On
Souhaite qu'un jour très Proche la
Science les soulagera de ce fléau
qu'on appelle :
CANCER.*

Remerciement

Nous voudrions présenter nos remerciements

A notre Encadreur

« Mme Bendjemana Katia »

*Nous avons eu l'honneur d'être vos élèves et de bénéficier de votre
Enseignement.*

Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle.

*Votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité notre
profond respect.*

*Nous vous remercions pour votre gentillesse, et votre disponibilité
permanente et vos conseils*

*Veillez recevoir Madame nos remerciements Pour le grand honneur
que vous nous aviez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.*

On remercie aussi les membres du jury « Dr Sebîhi FS » et

« Dr Bensaada M » d'avoir bien voulu

nous faire l'honneur d'examiner ce travail.

Chahrazed - Abir



Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de plusieurs

Années d'étude à :

Mes chers parents en récompense de leurs sacrifices et leur

clairvoyance qui m'a servi et me servira tout

au long de ma vie.

Mes frères et ma sœur, vous êtes ma joie, ma force,

Mon énergie positive ...

*Ma chère binôme **ABIR**, Pour les efforts qu'elle a fournis.*

Toute la promotion de la génétique, merci d'avoir rendu ces années

d'étude si agréables.

Tous les enseignants de la spécialité Génétique.

Tous ce qui me sont chers.

Tous ceux qui utilisent la science pour le bonheur.

Je dédie ce mémoire.

Saidi Chahrazed

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*A la mémoire de **ma mère**, puisse dieu l'accueillir dans son
infinie miséricorde*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues
années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer
dans la vie.*

*A mes chères sœurs « **SAMRA, SAFA, DIDA, RADIA, SARA, HIND, IMEN**»
pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.*

A mes chers frères pour leur appui et leur encouragement.

*A ma chère amie et binôme **SAIDI CHAHRAZED**.*

*A toute **ma famille** pour leur soutien tout au long de
mon parcours universitaire.*

Tous ceux qui me sont chers.

Merci d'être toujours là pour moi.

Merdaci Abir



Liste des Matières

Liste de Matières

Remerciement

Dédicace

Liste de matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 01

PARTIE I : LES ENZYMES DE DETOXIFICATION

I. Les Voies de Biotransformations des Xénobiotiques

I.1. Définition des xénobiotiques..... 03

I.2. Les réactions de la phase I..... 04

I.3. Les réactions de la phase II..... 05

II. Les Gluthathions-S-Transférases

II.1. Définition des gluthathions-S-transférases..... 07

II.2. GSTM1, gène et enzyme..... 08

II.2.1. Structure du gène GSTM1..... 08

II.2.2. Polymorphisme du gène GSTM1..... 09

II.3. GSTT, gène et enzyme..... 10

II.3.1. Structure du gène GSTT1 et GSTT2..... 10

II.3.2. Polymorphisme GSTT1..... 11

III. Les N-Acetyl-Transferases

III.1. Historique..... 13

III.2. Principale fonction des NAT..... 13

III.3. Déterminisme génétique..... 14

III.4. Polymorphisme génétique..... 15

III.4.1. Polymorphisme du gène NAT1..... 15

III.4.2. Polymorphisme du gène NAT2..... 16

IV. Association du polymorphisme de détoxification au cancer

IV.1. Rôle des enzymes de détoxification dans l'activation des carcinogènes
chimiques..... 18

IV.2. Association du polymorphisme GST avec le cancer..... 18

IV.3. Association du polymorphisme NAT2 avec le cancer.....	19
IV.4. Association du polymorphisme CYP 450 avec les cancers.....	20

**PARTIE II: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DU CANCER DU
NASOPHARYNX**

I. Le Cancer du Nasopharynx

I.1. Définition du cancer du nasopharynx.....	21
I.2. Rappel anatomique du nasopharynx.....	21
I.3. Anatomopathologie du cancer du nasopharynx.....	22
I.3.1. Carcinome épidermoïde kératinisé bien différencié ou OMS type I...	22
I.3.2. Carcinome épidermoïde non kératinisant ou OMS type II.....	22
I.3.3. Carcinome épidermoïde indifférencié de type nasopharyngé ou OMS type III.....	23
I.4. Epidémiologie du carcinome du nasopharynx.....	23
I.4.1. Répartition géographique.....	23
• Les zones de haute incidence.....	24
• Les zones d'incidence intermédiaire.....	24
• Les zones de faible incidence.....	24
I.4.2. Répartition en fonction de l'âge et du sexe.....	24
I.5. Facteurs étiologiques du carcinome du nasopharynx.....	24
I.5.1. Facteurs environnementaux.....	25
I.5.1.1. Facteur alimentaires.....	25
I.5.1.2. Exposition professionnelle.....	25
I.5.1.3. Facteur alcool-tabagique.....	25
I.5.2. Facteurs génétiques.....	26
I.5.3. Facteur viral: le virus d'Epstein Barr (EBV).....	26
I.6. Le diagnostic du cancer du nasopharynx.....	27
I.6.1. Le diagnostic clinique.....	27
I.6.2. Examen clinique.....	27
I.7. Traitement.....	28

**PARTIE III : ETUDE DE L'ASSOCIATION DU POLYMORPHISME
DE DELETION GSTM1 ET GSTT1 AVEC LE CANCER DU
NASOPHARYNX**

I. Analyse de données

I.1. Recherche documentaire.....	29
I.2. Malades et temoins.....	30
I.3. Méthodes experimentales utilisees.....	30
I.4. Analyse statistique.....	30
I.4.1. Calcul des fréquences alléliques.....	31
I.4.2. Test χ^2	31
I.4.3. Odds ratio.....	31
I.4.4. Intervalle de confiance pour le OR.....	32

II. Résultats

II.1. Synthèse des données concernant le polymorphisme GSTM1.....	34
II.2. Synthèse des données concernant le polymorphisme GSTT1.....	35

III. Discussion.....	36
-----------------------------	-----------

Conclusion.....	38
------------------------	-----------

Résumé

Abstract

Liste des références



Liste des Abréviations

Liste des Abréviations

- **%** : Pourcent
- **µl** : Microlitre
- **Ac INH** : Acétyl isoniazide
- **ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique
- **ARN** : Acide RiboNucléique
- **A-G** : Adénine-Guanine
- **AI** : Acétyleur Intermédiaire
- **AJCC** : American Joint Comittee of Cancer
- **AL** : Acétyleur Lent
- **AR** : Acétyleur Rapide
- **CNP** : Cancer du NasoPharynx
- **CoA-SAc** : Acetyl COenzyme A
- **CoA-SH** : COenzyme A
- **CYP** : Cytochrome P
- **CYP450** : CYtochrome P450
- **EBV** : Virus d'Epstein Barr
- **EDTA** : Ethylène Diamine Tétra-Acétique
- **EMX** : Enzyme du Métabolisme des Xénobiotiques
- **GST** : Glutathion-S-Transférase
- **HLA** : Human Leukocyte Antigen
- **HPLC** : High Pressure Liquid Chromatography
- **IC** : Intervalles de Confiance
- **INH** : Isoniazide
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **Kb** : kilo base
- **K Da** : kilo Dalton
- **LMNH** : Lymphome Malin Non Hodgkinien
- **NAT** : N-AcétylTransférase
- **NAT1** : N-AcétylTransférase de type 1

- **NAT2** : **N-AcéylTransférase de type 2**
- **OMS** : **Organisation Mondiale de la Santé**
- **OR** : **l'Odds Ratio**
- **ORL** : **Oto-Rhino-Laryngologie ou otorhinolaryngologie**
- **PB** : **Paire de Base**
- **PCR** : **Polymerase Chain Reaction**
- **PCR-RFLP** : **PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism**
- **TB** : **Tuberculose**
- **TDM** : **TomoDensitoMétrie**
- **TNM** : **TumorNodeMetastasis**
- **UCNT** : **Carcinome épidermoïde indifférencié du nasopharynx**
- **UICC** : **Union Internationale de Classification des Cancers**
- **VADS** : **Voies Aéro-Digestives Supérieures**



Liste des Figures

Liste des Figures

• Figure 01: Schéma général du métabolisme des xénobiotiques.....	03
• Figure 02: Répartition des P450s dans le foie humain.....	05
• Figure 03: Réaction de conjugaison de la phase II de la détoxification des xénobiotiques.....	07
• Figure 04: Position et structure du gène GSTM1.....	08
• Figure 05: Mécanisme d'apparition de la délétion GSTM1.....	09
• Figure 06: Structure et localisation GSTT (chromosome 22q11.2).....	11
• Figure 07: Réaction de N-acétylation des xénobiotiques par les NAT.....	14
• Figure 08: Schéma du locus NAT humain sur le chromosome 8.....	15
• Figure 09: Activation métabolique d'un amine aromatique.....	20
• Figure 10: Localisation du nasopharynx.....	21



Liste de Tableaux



Liste des Tableaux

- **Tableau 01:** Principales réactions de biotransformations 06
- **Tableau 02:** Différentes formes alléliques du gène GSTM1 humain 10
- **Tableau 03:** Différentes formes alléliques du gène GSTT1..... 12
- **Tableau 04:** Différentes formes alléliques du gène NAT1 humain 16
- **Tableau 05:** Principaux allèles du gène NAT2 humain..... 17
- **Tableau 06:** récapitulatif des études cas-témoins sélectionnées..... 33
- **Tableau 07:** Fréquence des génotypes GSTM1 nuls et calcul du OR..... 34
- **Tableau 08:** Fréquence des génotypes GSTT1 nuls et calcul du OR..... 35



Introduction

INTRODUCTION

L'homme est exposé à une grande variété de substances exogènes d'origines diverses, rassemblées sous le terme de **xénobiotiques**. Il peut s'agir de médicaments, de polluants de l'environnement tel que les toxines végétales et animales, les additifs alimentaires, les herbicides, les pesticides, les dérivés des combustibles domestiques et industriels, les solvants et les colorants (1)..

Ces xénobiotiques sont généralement des substances hydrophobes, susceptibles de s'accumuler dans les cellules et engendrer une toxicité, voire une mort cellulaire. Pour éviter cette accumulation, tous les organismes vivants ont développé des systèmes enzymatiques de biotransformation et de détoxification en deux étapes (phase I et phase II) visant à faciliter l'élimination du xénobiotique.

Cependant, il arrive qu'il se forme à l'issue de l'une des deux étapes de 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 dans la population humaine. Ces polymorphismes génétiques sont accompagnés d'effets fonctionnels et concernent de nombreuses enzymes comme les enzymes du cytochrome P450 pour la phase I, et les N-acétyl transférase (**NAT**) et les Gluthation-S-Transferase (**GST**) pour la phase II. Cette variabilité génétique semble aussi être associée à des différences de susceptibilité au cancer (2).

Le cancer du nasopharynx (**cavum**) constitue le cancer des voies aéro-digestives le plus répandu en Algérie. Son étiologie multifactorielle incrimine l'interaction de facteurs viraux, génétiques et environnementaux. Il représente une entité clinique, biologique et histologique qui se singularise des autres carcinomes de la tête et du cou par sa relation avec le virus Epstein Barr (**EBV**), sa répartition géographique, sa radiocurabilité et sa chimiosensibilité(2).

OBJECTIF DU TRAVAIL :

Plusieurs études se sont intéressées à la relation entre les enzymes de détoxification des xénobiotiques et le cancer.

Dans cette optique, notre travail vise à explorer l'implication du polymorphisme génétique des enzymes de la phase II de détoxification, à travers l'étude des gènes glutathion-S-transférases de la classe thêta et mu (**GSTM1/GSTT1**), dans la susceptibilité d'apparition du cancer du nasopharynx.

Pour cela nous allons établir une étude comparative de plusieurs recherches cas-témoins effectué sur différentes populations et démontrant l'association du polymorphisme de délétion de ces gènes et le cancer du nasopharynx.



Partie Bibliographique

I. Les Voies de Biotransformations des Xénobiotiques

I.1. Définition des xénobiotiques

Le processus de détoxification ou de biotransformation représente l'ensemble des réactions biochimiques que subissent les substances endogènes et exogènes dans le but de faciliter leur biotransformation en composés hydrophiles et leur excrétion hors de l'organisme.

Effectivement, les xénobiotiques hydrophobes étrangers à l'organisme sont pris en charge par des systèmes enzymatiques afin d'éviter leur accumulation cellulaires toxiques.

Ces réactions peuvent se produire dans plusieurs tissus (poumon, rein, intestin) mais ils sont prépondérants dans le foie, considéré comme l'organe de détoxification par excellence (1).

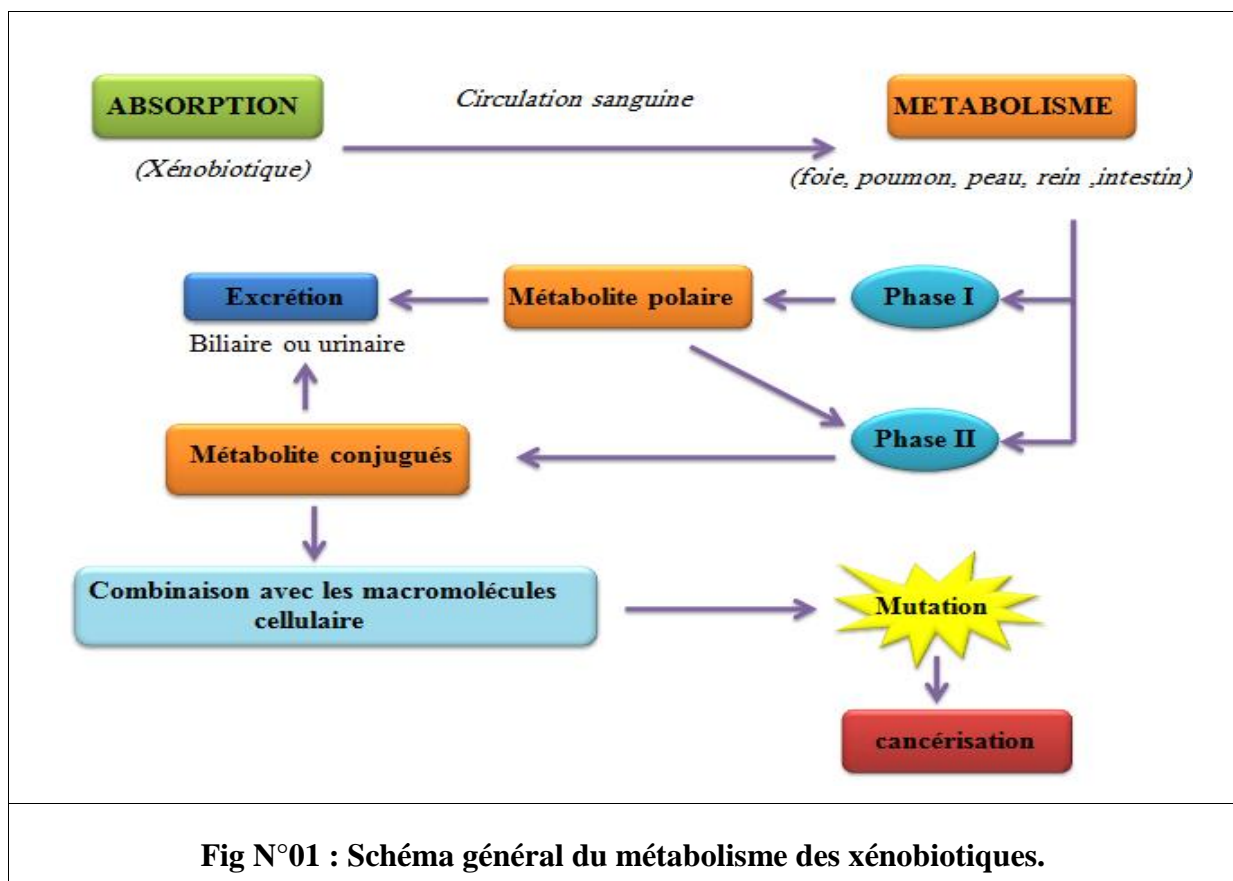


Fig N°01 : Schéma général du métabolisme des xénobiotiques.

Deux types de réactions enzymatiques interviennent lors de cette biotransformation : les réactions enzymatiques de **phase I** et celles de **phase II**.

I.2. Les réactions de la phase I

Ce sont des réactions de dégradation et de fonctionnalisation représentées essentiellement, par des oxydations microsomales hépatiques. Il en résulte des métabolites directement éliminés ou qui nécessitent les réactions de la phase II avec une deuxième série de réactions et d'enzymes qui finiront le travail (1).

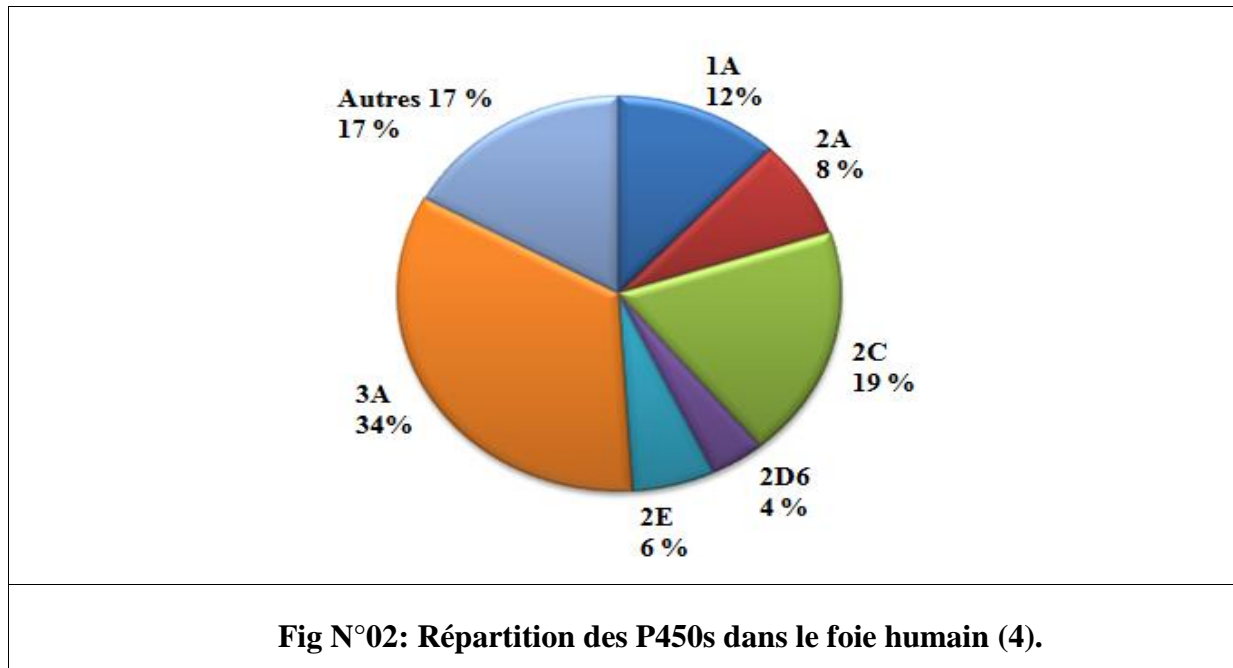
D'une façon générale, les réactions de la phase I permettent de rendre les substrats plus hydrophiles en ajoutant au substrat hydrophobe (XH) une fonction chimique d'ancrage grâce à l'oxygène atmosphérique permettant, lors de la phase II, la fixation d'un groupe le plus souvent polaire (R) (2).



Ces réactions sont catalysées par les enzymes de la superfamille des cytochromes P450 (CYP 450). Il s'agit d'hémoprotéines oxydases abondamment exprimées dans le foie. On les trouve également dans les poumons, le tractus gastro-intestinal, les reins, le larynx et le nasopharynx (3).

Les réactions de la phase I sont le plus souvent inactivatrices, mais peuvent aboutir à des métabolites plus actifs que la molécule initiale. En effet, les CYPs peuvent parfois catalyser l'activation chimique de certains composés (procarcinogènes) et produire des métabolites toxiques, mutagènes voir cancérogènes. Ceci a conduit à s'intéresser aux cytochromes P450, tant du point de vue structural que fonctionnel (3).

Chez les mammifères, plusieurs familles CYP 450 ont été décrites, incluant différentes sous familles organisées en clusters de gènes hautement similaires, à localisation chromosomique différentes et répartie en familles (CYP1-2-3) et sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A) (4).



Historiquement, La présence d'un pigment capable de lier le monoxyde de carbone a été observée pour la première fois par GR Williams en 1955. Plus tard l'existence de ce pigment dans des microsomes hépatiques de rat et de porc a été confirmée. Ce pigment présente une absorption à 450nm. En effet, le nom de cytochrome P450 provient de la propriété de ces pigments d'émettre un spectre d'absorbance à 450 nm, spécifique de ces hémoprotéines (5-6).

I.2. Les réactions de phase II :

Ce sont des réactions de conjugaison qui aboutissent à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles facilement éliminées par le rein. Elles sont catalysées par des transférases selon la réaction suivante :



Il existe différents types de transférases. Les plus importantes sont les N-acétyl transférases et les glutathion -S- transférases (1-7).

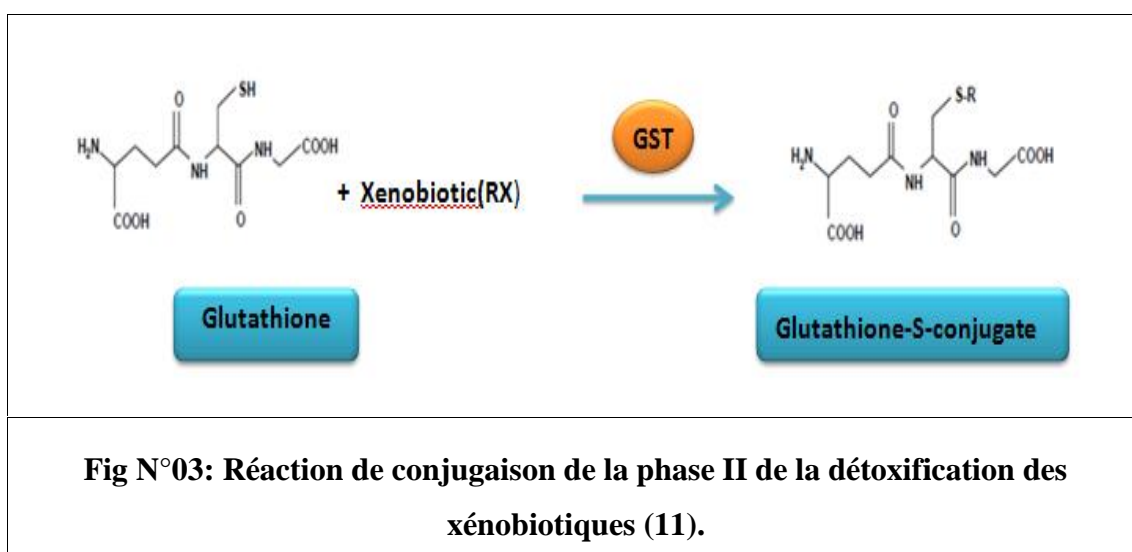
Tableau N°01 : Principales réactions de biotransformations (7).

REACTION	ENZYME	LOCALISATION
PHASE I		
Hydrolyse	Carboxylestérases Peptidases	Microsomes, cytosol Sang, lysosomes
Réduction	Azo-, nitro-réduction Réduction carbonyl Déhalogénéation réductive	Microflore intestinale, Microsomes, cytosol Cytosol Microsomes
Oxydations	Aldéhyde déshydrogénase Xanthine oxydase Monoamine oxydase	Mitochondries, cytosol Cytosol Mitochondries
PHASE II		
	Glucurono conjugaisons Conjugaison au sulfate Conjugaison au GSH Méthylation	Microsomes Cytosol Cytosol, microsomes Cytosol

II. Les Gluthathions-S-Transférases

II.1. Définition des glutathions-S-transférases

La famille des Glutathion- S-Transférase (**GSTs**) sont des enzymes qui catalysent des réactions de conjugaison avec plusieurs composés endogènes et exogènes jouant un rôle clé dans la détoxification. Ils sont responsables du métabolisme de plusieurs composés tels que les époxydes et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (composants cancérigènes du tabac, benzo[a]pyrène), par leur conjugaison avec le glutathion réduit(8).



Les GST sont des enzymes cytosoliques préférentiellement synthétisées dans le foie, mais on les trouve également dans les reins, l'estomac et faiblement dans les muscles squelettiques et cardiaques. Cependant, leur expression varie en fonction de la localisation, du sexe, de l'âge et des facteurs génétiques et physiopathologiques(8).

Leur fonction de conjugaison est assurée par deux sites de liaison: un site de liaison pour le glutathion réduit ayant pour rôle d'établir la liaison et l'activation du glutathion et qui est appelé G-site et un site de liaison pour le substrat appelé H-site(8).

Actuellement, les **GST** humaine sont réparties selon leurs propriétés structurales, biochimiques et immunologiques en 6 groupes différents par leurs gènes, leurs localisations et la nature de leurs substrats :

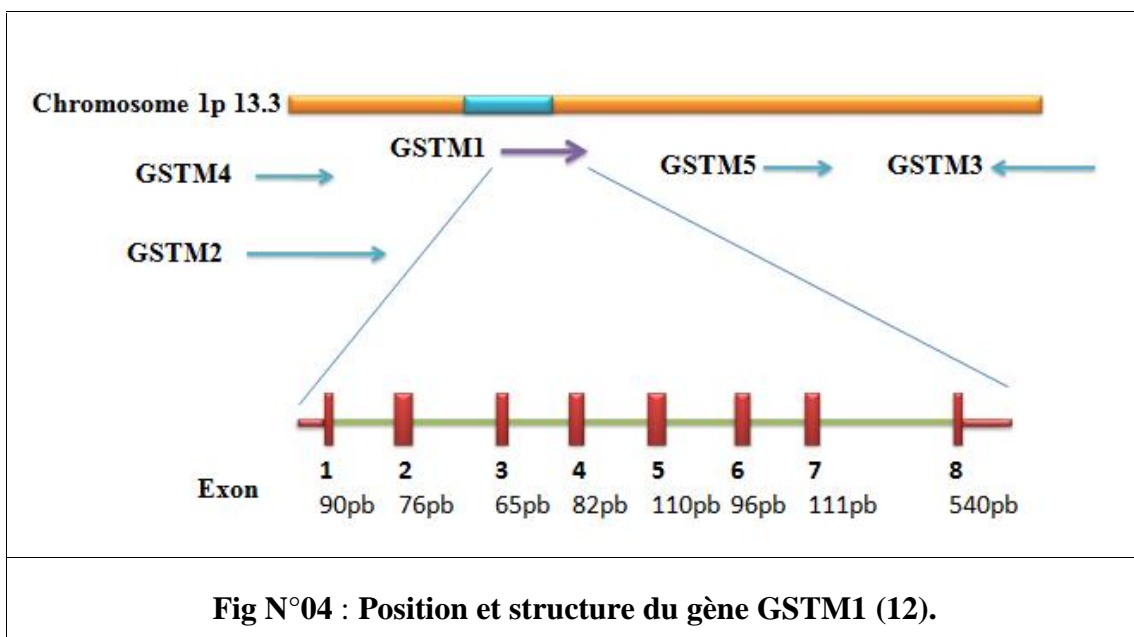
- la classe alpha (α) (*GSTA*) est représenté par 5 gènes (*GSTA1*, *A2*, *A3*, *A4* et *A5*) ;
- la classe thêta (θ) comprend 2 gènes *GSTT1* et *GSTT2* ;
- la classe mu (μ) comprend 5 gènes: *GSTM1*, *M2*, *M3*, *M4* et *M5* ;
- la classe kappa (κ) (*GSTK*) comprend un seul gène *GSTK1* ;
- la classe pi (π) (*GSTP*) comprend aussi un seul gène *GSTP1* ;
- la classe sigma (σ) reste encore mal connu (9).

Les gènes **GSTM1** et **GSTT1** qui font l'objet de notre étude sont deux gènes appartenant respectivement aux classes mu et thêta. **GSTM1** est localisé sur le chromosome 1 et **GSTT1**, sur le chromosome 22 (9-10).

II.2. GSTM1, gène et enzyme

II.2.1. Structure du gène GSTM1

Le gène **GSTM1** appartient à la classe μ qui renferme 4 autres gènes **GSTM2**, **GSTM3**, **GSTM4** et **GSTM5** localisé sur le chromosome 1 au niveau de la région 1p13.3. La carte physique détaillée montre que le gène **GSTM1** est situé en aval des gènes **GSTM4** et **GSTM2** et en amont des gènes **GSTM5** et **GSTM3**. Le gène **GSTM1** est constitué de 8 exons et 7 introns, sa taille est de 5.92kb (11-12).



Concernant l'enzyme GSTM1, c'est une enzyme soluble dimérique de 217 acides aminés, avec une masse moléculaire d'environ 25 kDa. Chaque monomère porte les deux sites de fixation H et G site.

Cette enzyme catalyse la conjugaison du glutathion avec différentes substances électrophiles, issus de la phase I de détoxification et pouvant être nocifs et carcinogènes pour la cellule, tel que: les époxydes, les dérivés nitrés, les hydroxylamines, le styrène, l'oxyde de styrène, le benzène et le benzo (a) pyrène. Cette enzyme intervient aussi dans la détoxification de quelques médicaments et des produits du stress oxydative (13).

Le spectre d'expression de l'enzyme GSTM1 est relativement large puisqu'elle s'exprime dans différents tissus principalement dans le foie, mais aussi dans le poumon, le rein, la peau et dans les lymphocytes (12-13).

II.2.2. Polymorphisme du gène GSTM1

Deux polymorphismes ont été décrits au niveau de GSTM1:

Une délétion homozygote : complète du gène, représenté par l'allèle GSTM1*0. Cette forme allélique résulte d'un crossing over inégal entre deux régions répétées de 4.2kb, qui flanquent le gène GSTM1 et qui provoque une délétion de 15kb incluant le gène entier conduisant au niveau phénotypique à un déficit enzymatique total. L'allèle GSTM1-nul ou GSTM1*0 induit l'absence complète de la protéine correspondante (11).

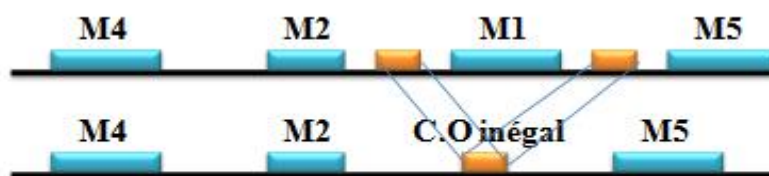


Fig N°05: Mécanisme d'apparition de la délétion GSTM1

Transversion C-G : définissant les allèles GSTM1*A et GSTM1*B (11-12) qui diffèrent par une seule base par substitution en position 534 de l'exon 7 du gène,

modifiant un seul acide aminé K172N. Les deux versions restent fonctionnels, et sans expression phénotypique particulière.

L'activité catalytique de l'enzyme est normale chez les individus ayant l'un des génotypes suivant **GSTM1*0/*A**, **GSTM1*0/*B**, **GSTM1*A/*A**, **GSTM1*A/*B** et **GSTM1*B/*B**. Cependant, l'activité est complètement nulle chez les individus ayant le génotype **GSTM1*0/*0**.

Tableau N°02 : Différentes formes alléliques du gène GSTM1 humain

Polymorphisme	Position nucleotidiques polymorphe	Acides aminé changés	Activité Enzymatique
GSTM1*A	allèle sauvage	K172N	Normale
GSTM1*B	C534 G-exon 7-	K172N	Normale
GSTM1*0	Délétion de 15 kb du gène	K172N	Nulle

Une différence significative de ce génotype a été observée entre les 3 grands groupes ethniques caucasien, asiatique et africain. Chez les Caucasiens, la fréquence du génotype **GSTM1*0/0** est de 50 % et de 27 % dans la population asiatique (14-15) alors que la fréquence la plus faible a été enregistré chez la population africaine, avec une différence significative en fonction du sexe (14-15).

II.3. GSTT, gène et enzyme

II.3.1. Structure du gène GSTT1 et GSTT2

GSTT1 et **GSTT2** sont situés sur le chromosome 22 et sont séparés par approximativement 50kb. Le gène **GSTT1** est en position 22q11.2. Il a une taille 8.1kb. Le gène **GSTT2** se trouve en opposé avec un gène codant pour la d-dopachrometautomérase (**DDCT**). Il s'étend sur 3.7 kb. Les gènes **GSTT1** et **GSTT2** ont une structure similaire composée chacun de cinq exons avec des frontières exon / intron identiques (16).

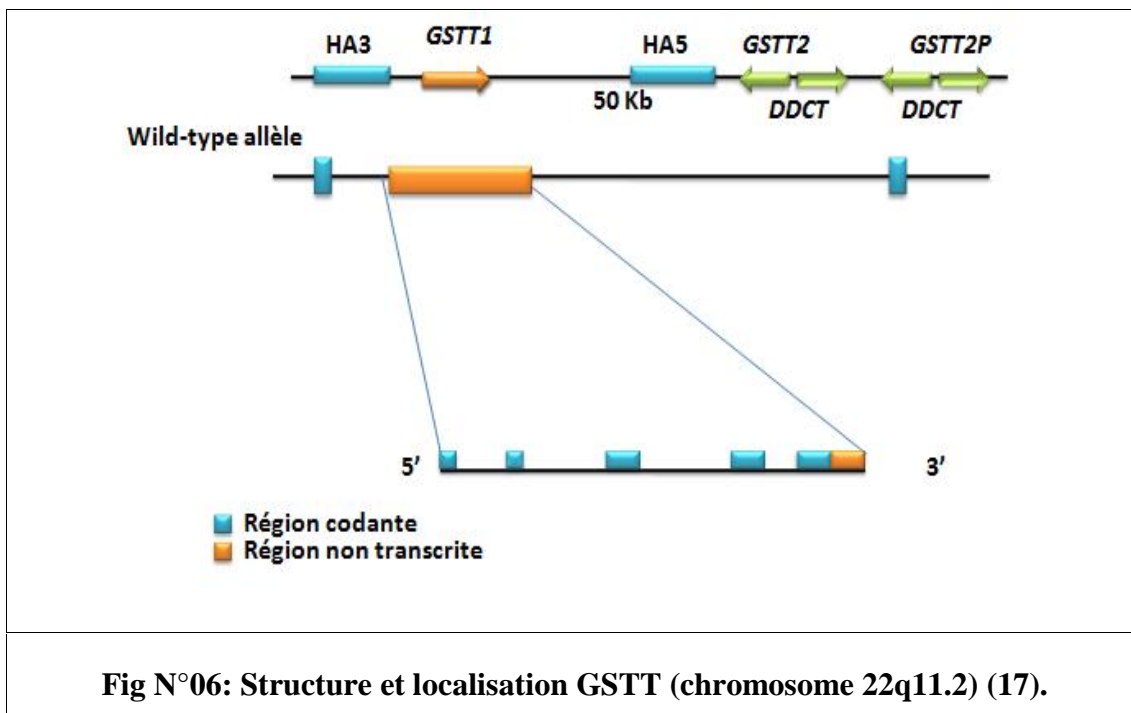


Fig N°06: Structure et localisation GSTT (chromosome 22q11.2) (17).

Selon les études fonctionnelles, **GSTT1** catalyserait la conjugaison de substances toxiques environnementales et de composés électrophiles mutagènes comme l'oxyde d'éthylène, le bromure de méthylène, différents alcanes halogénés et époxydes.

De point de vue structural, l'enzyme **GSTT1** est d'environ 25 kDa, avec une structure dimérique ayant les mêmes domaines (G-site et H-site) que l'enzyme **GSTM1**. Chez l'homme, son spectre d'expression est presque identique à celui de l'enzyme **GSTM1** (12).

II.2.2. Polymorphisme GSTT1

La variabilité dans le métabolisme du chlorure de méthylène dans le sang humain observé a été attribuée à un polymorphisme génétique au sein du gène **GSTT1** correspondant à une délétion partielle de 54 251 paires de bases du gène **GSTT1** conférant trois phénotypes distincts (non conjugators, low conjugators et high conjugators) selon que deux, un seul ou aucun des deux allèles soit délété.

Le phénotype de non conjuguant est donc dû à une délétion homozygote de l'allèle fonctionnel de **GSTT1** et correspond au génotype **GSTT1*0/0** (17).

Le phénotype de moyen conjuguant est dû à une délétion hétérozygote de l'allèle fonctionnel et le phénotype très conjuguant est dû à la présence homozygote de l'allèle fonctionnel de **GSTT1**.

Les deux autres allèles, **GSTT1*A** et **GSTT1*B**, sont le résultat d'une substitution d'adénine (A) par une guanine (G) au niveau du nucléotide 310 (A310G) (**18**). L'allèle **GSTT1*B** sous la forme homozygote cause l'inactivation de l'enzyme **GSTT1**.

Le phénotype non conjuguant peut donc être due aux génotypes **GSTT1 0*/0***, **GSTT1 B*/B*** ou **GSTT1 B*/0***. Alors que le phénotype conjuguant moyen est due à la présence du génotype hétérozygote **GSTT1*A/*0** ou **GSTT1*A/*B**. Le phénotype de fort conjuguant est dû à la présence homozygote de l'allèle **GSTT1*A/*A**.

Tableau N°03: différentes formes alléliques du gène GSTT1

Polymorphisme	Position nucleotidiques polymorphe	Acides aminé changés	Activité Enzymatique
GSTM1*A	allèle sauvage		Normale
GSTM1*B	A 310 G		Nulle
GSTM1*0	Délétion de 54251 pb du gène		Nulle

Une différence significative du génotype nul a été observée entre les populations. La fréquence la plus élevée a été enregistré dans la population asiatique (52%). Peu d'études ont concerné la population africaine (**19**).

III. Les N-Acetyl-Transferases

III.1. Historique

Le polymorphisme des N-acétyltransférases a été découvert au début des années 50, avec la découverte de l'isoniazide (**INH**), traitement de la tuberculose (**20**).

Il a été démontré, suite à l'administration d'isoniazide, que si de nombreux patients excrétaient rapidement des dérivés d'INH sous forme de métabolites conjugués inactifs, d'autres conservaient plus longtemps une concentration plasmatique plus élevée non transformée, en relation avec l'élimination moins efficace du médicament.

Des études quantitatives, ont montré que les populations étudiées se divisaient en 2 groupes d'individus: les uns dits acétyleurs rapides, les autres dits acétyleurs lents de l'INH.

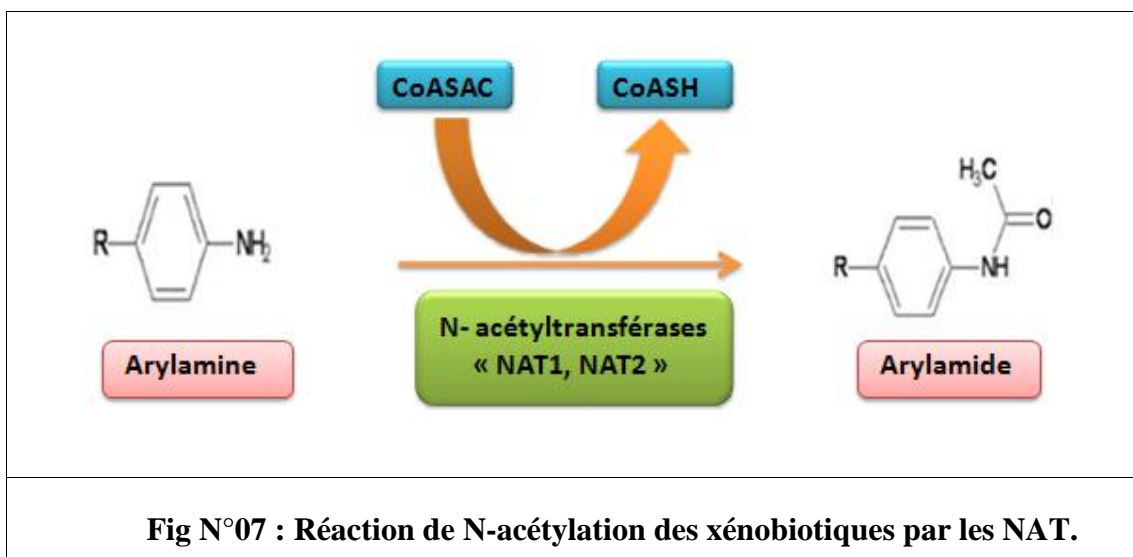
Ce n'est que 30 ans plus tard, qu'on a pu attribuer ces différences, à des variations de niveau d'activité de l'enzyme **NAT** qui intervient dans le métabolisme de l'INH (**21**).

Les acétyleurs rapides ont une activité enzymatique normale et les lents ont une activité diminuée.

Plusieurs études ont ensuite permis de constater qu'il existait deux N-acétyltransférases très polymorphes: **NAT1** et **NAT2**. L'isoniazide étant métabolisé par la NAT2 (**22**).

III.2. Principale fonction des NAT

Les N-acétyltransférases s'expriment dans le foie et à des degrés différents dans divers tissus extra hépatiques. Ils catalysent le transfert d'un groupement acétyl issu de l'acétyl coenzyme A sur l'azote du groupement amine (NH₂) d'une molécule aromatique ou arylamines receveuse (**23**). Le produit formé est une arylamide (**Fig N° 07**) . En plus des réactions de N-acétylation, les NAT peuvent catalyser la O-acétylation, ainsi que la N,O transacétylation (**23-24**).



III.3.Déterminisme génétique

Les gènes NAT1 et NAT2 sont localisés sur le bras court du chromosome 8 et sont séparés par 25 kb. Leur expression donne naissance à deux protéines fonctionnelles de 290 acides aminés qui ne diffèrent que par 55 acides aminés au niveau de la région C terminale.

Le gène NAT1 a une taille de 33 kDa et le NAT2, une taille de 31 kDa. Ces deux gènes partagent 87 % d'homologie nucléotidique dans la région codante qui se traduit par 81 % d'homologie au niveau de la séquence des acides aminés. Malgré ce haut degré d'identité de leur séquence primaire, NAT1 et NAT2 agissent sur des substrats différents (25).

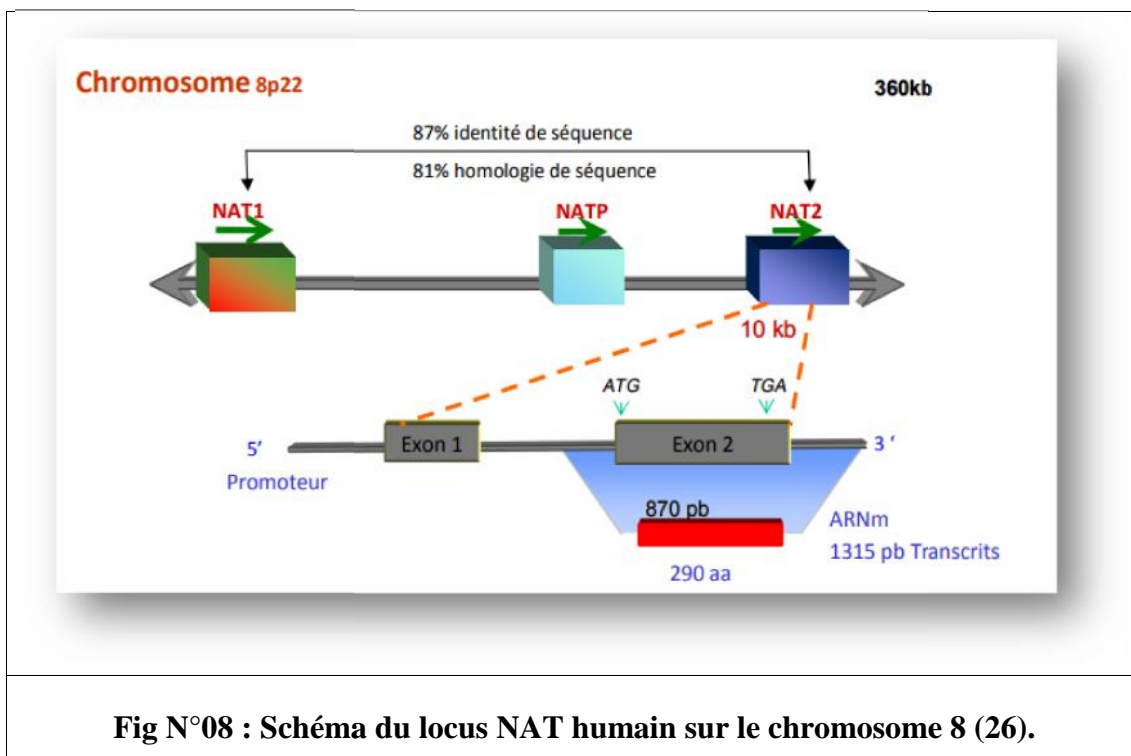


Fig N°08 : Schéma du locus NAT humain sur le chromosome 8 (26).

III.4. Polymorphisme génétique

Les gènes codant pour les formes NAT1 et NAT2 sont polymorphes. Leur séquençage montre plusieurs niveaux de mutations ponctuelles (27).

L'allèle de référence ou 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 conséquences sur la séquence en acides aminés sont différentes, puisque certaines de ces mutations sont silencieuses, alors que d'autres altèrent la séquence.

Ceci peut changer le niveau d'activité de l'enzyme, par une variation quantitative ou qualitative (variation d'affinité au substrat).

III.4.1. Polymorphisme du gène NAT1

Le gène NAT1 présente une vingtaine de variations nucléotidiques pouvant être des insertions ou des délétions associées à l'existence de 24 allèles. Certains allèles sont associés à une activité diminuée par rapport au type de référence (**NAT1*11**, **NAT1*14**, **NAT1*22**), 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 (tableau N°04) (26-27).

Tableau N°04: Différentes formes alléliques du gène NAT1 humain (27)

Polymorphisme	-344	-40	445	459	559	560	640	1075	1088	1091	1095	Acide aminé changes	Activité Enzymatique
NAT1*4	C	A	G	G	C	G	T	*	T		C		Normale
NAT1*3											A	Aucun	Inconnu
NAT1*5	Plusieurs substitutions										Plusieurs	Inconnu	
NAT1*10									A		A	Aucun	Rapide
NAT1*11	T	T	A	A			G	9			A	Val149 Ile	Diminué
NAT1*14						A			A		A	Arg187 gln	Diminué
NAT1*15					T							Arg187 stop	Nulle
NAT1*16											+(AAA) A	Aucun	Inconnu
NAT1*17	Plusieurs substitutions										Plusieurs	Nulle	

III.4.2. Polymorphisme du gène NAT2

Quinze allèles sont actuellement connus, parmi lesquels treize allèles majeurs rencontrés à des fréquences significatives dans plusieurs populations. Chaque allèle a été corrélé à une activité enzymatique sauf deux variant qui restent à activité inconnues (28).

Ces variant de NAT2 se caractérisent par la présence d'une seule substitution nucléotidique qui se traduit au niveau protéique par un changement d'acide aminé. Ces changements donnent naissance aux quatre allèles NAT2*5, NAT*6, NAT2*7 et l'allèle NAT2*14 a activité diminuée ou acétyleurs lents.

Les fréquences de ces allèles varient considérablement entre les groupes ethniques, dépassant les 82 % chez les Egyptiens, elle n'atteint pas les 10 % chez les Canadiens (26-28).

Tableau N° 05: Principaux allèles du gène NAT2 humain(27).

Polymorphisme	Position nucléotidique polymorphes										Acide aminé changes	Activité Enzymatique
	191	28	341	43	48	59	80	84	85			
		2		4	1	0	3	5	7			
NAT1*4	G	C	T	A	C	G	A	A	G			Rapide
NAT1*5A			C		T						Ile114Thr	Diminué
NAT1*5B			C		T		G				Lys268Arg	Diminué
NAT1*5C			C				G					Diminué
NAT1*6A		T				A					Arg197Gln	Diminué
NAT1*6B						A						Diminué
NAT1*6C		T				A	G					Diminué
NAT1*7A								A			Gly283Glu	Diminué
NAT1*7B		T						A				Diminué
NAT1*12A							G				Lys268Arg	Rapide
NAT1*12B		T					G					Rapide
NAT1*13		T										Rapide
NAT1*14A	A										Arg84Gln	Diminué
NAT1*14B	A	T										Diminué
NAT1*17				C							Gln145pro	Inconnue
NAT1*18								C			Lys282Thr	Inconnue

IV. Association du polymorphisme de détoxification au cancer

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

De nombreuses études épidémiologiques ont montré le rôle du polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques dans la susceptibilité individuelle aux carcinogènes chimiques et à l'apparition des cancers (29).

La plupart de ces substances n'ont pas d'effet cancérigène direct, c'est au cours des étapes de leur métabolisme qu'apparaissent des métabolites réactifs susceptibles de léser l'ADN.

En effet, les voies de biotransformation d'un carcinogène chimique aboutissent normalement, à la formation de métabolites faciles à éliminer.

Cependant, il arrive qu'à l'issue de la première ou la deuxième phase du métabolisme et par l'action des enzymes spécifiques de ces phases, il se forme des métabolites fonctionnalisés doués d'une forte réactivité chimique, capables de se fixer de façon covalente et stable sur des macromolécules cellulaires dont les acides nucléiques, en formant des adduits (molécule additionnée). Ces adduits, accumulés et insuffisamment éliminés peuvent s'avérer mutagène en un premier temps, puis cancérigène (29).

IV.2. Association du polymorphisme GST avec le cancer

De nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à l'incidence du polymorphisme de délétion des gènes **GST** sur le risque de développement de cancer.

la délétion homozygote du gène **GSTM1** (**GSTM1*0/*0**) a été associée à un risque du cancer de la vessie (30), le cancer du sang (individu fumeurs dépourvu d'activité enzymatique **GSTM1** a un risque deux fois plus important de développer une leucémie qu'un individu non fumeur) (31), le cancer du sein et avec le cancer de l'estomac.

En ce qui concerne le cancer du nasopharynx, une forte corrélation avec la double délétion du gène **GSTM1 (GSTM1*0/0)** a été mise en évidence. Cependant, cette corrélation n'est pas nette et diffère d'une population à une autre.

Plusieurs études ont montré une association entre le génotype **GSTT1** nul et la susceptibilité à certains cancers.

En effet, on a montré l'association de ce génotype avec la leucémie myéloïde chronique (32), le cancer du sein et le cancer du poumon (33).

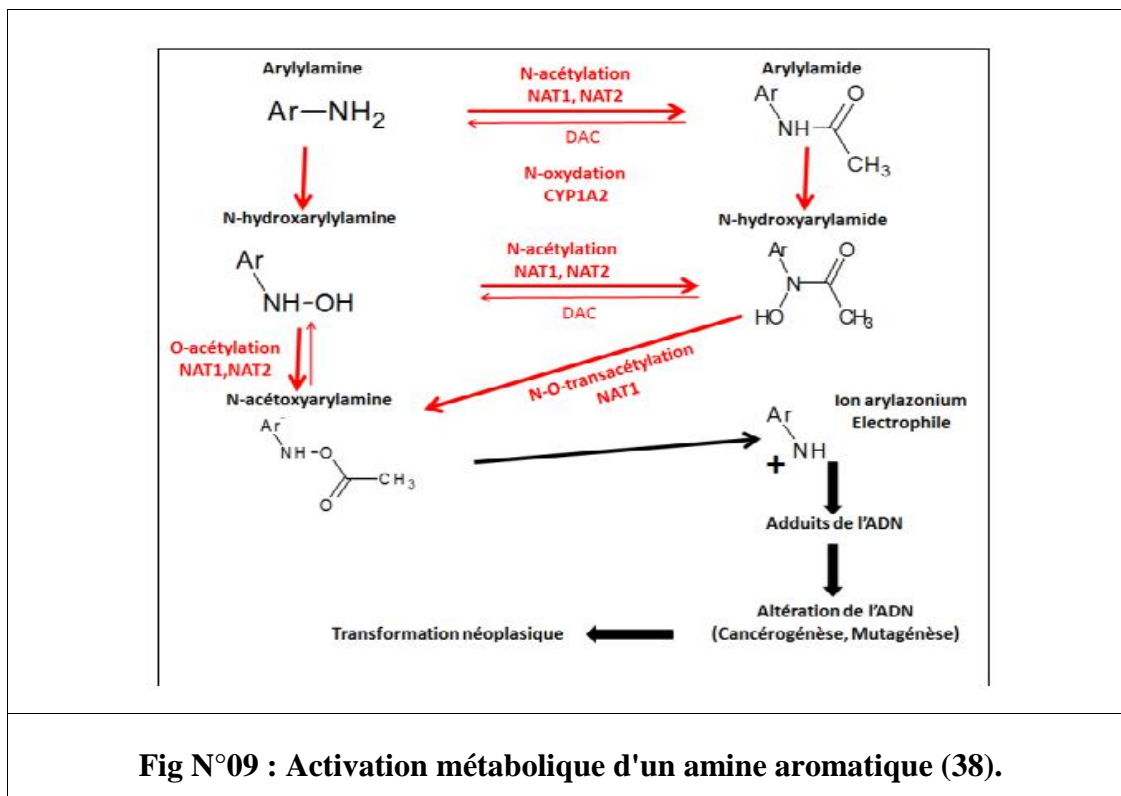
IV.3. Association du polymorphisme NAT2 avec le cancer

L'influence du polymorphisme des **NATs** a été étudiée dans divers types de cancers. Les réactions catalysées par les **NATs** (N- et O-acétylation et de N-, O-transacétylation) peuvent aboutir à la formation d'ions dits arylazoniums réactifs par perte spontanée d'un ion acétate (**Fig N° 09**).

Ces ions se lient de façon préférentielle au niveau du résidu carboné 8 de la guanine. L'adduit par sa masse, va entraîner une distorsion dans la structure hélicoïdale, perturbant gravement la transcription.

La liaison de ces ions à l'ADN est considérée comme une source potentielle de mutations et de cancérisation (1).

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(34) et celui du poumon (35). Alors que le phénotype d'acétyleur lent serait associé au cancer du sang (36), et de la tête et du cou (37).



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

Ces dernières années, de nombreuses études ont porté sur l'association des polymorphismes des différentes familles du **CYP450** à la susceptibilité à certains cancers.

De grandes différences ethniques dans la distribution de ces polymorphismes en association avec la susceptibilité aux cancers ont été enregistrées à travers ces études. D'autre part les études ont aussi montrées que la susceptibilité au cancer était différente selon les organes reflétant probablement l'expression différentielle des enzymes dans les tissus.

L'influence du polymorphisme de la famille CYP2E1 a été étudiée dans le cas de plusieurs cancers. Pour le cancer du nasopharynx une forte association a été retrouvée dans la population chinoise et taiwanaise (39).

I. Le Cancer du Nasopharynx

I.1. Définition du cancer du nasopharynx

Le cancer du nasopharynx (cavum, rhinopharynx ou épipharynx) est le plus fréquent des cancers des voies aéro-digestives supérieures (**VADS**). Il constitue une entité clinique, biologique et histologique qui se singularise des autres carcinomes cervico-faciaux par sa relation avec le virus d'Epstein-Barr, sa répartition géographique et sa radiocurabilité.

Il touche préférentiellement l'adulte jeune et les hommes.

I.2. Rappel anatomique du nasopharynx

Le nasopharynx constitue la partie supérieure exclusivement aérienne et non digestive du pharynx qui intervient dans la respiration, la phonation et la ventilation de l'oreille moyenne.

Il est situé derrière le squelette de la face, limité en haut par la base du crâne, en arrière par le rachis cervical, en avant par les choanes (orifice supérieure de fosses nasales) et en bas par l'oropharynx. Il communique latéralement avec les cavités de l'oreille moyenne par l'intermédiaire de la trompe d'eustache.

Il est de forme grossièrement cubique, mesurant chez l'homme adulte 40 mm de largeur, 30 à 40 mm de hauteur et 20 mm de grande axe antéro-postérieur (**40**).

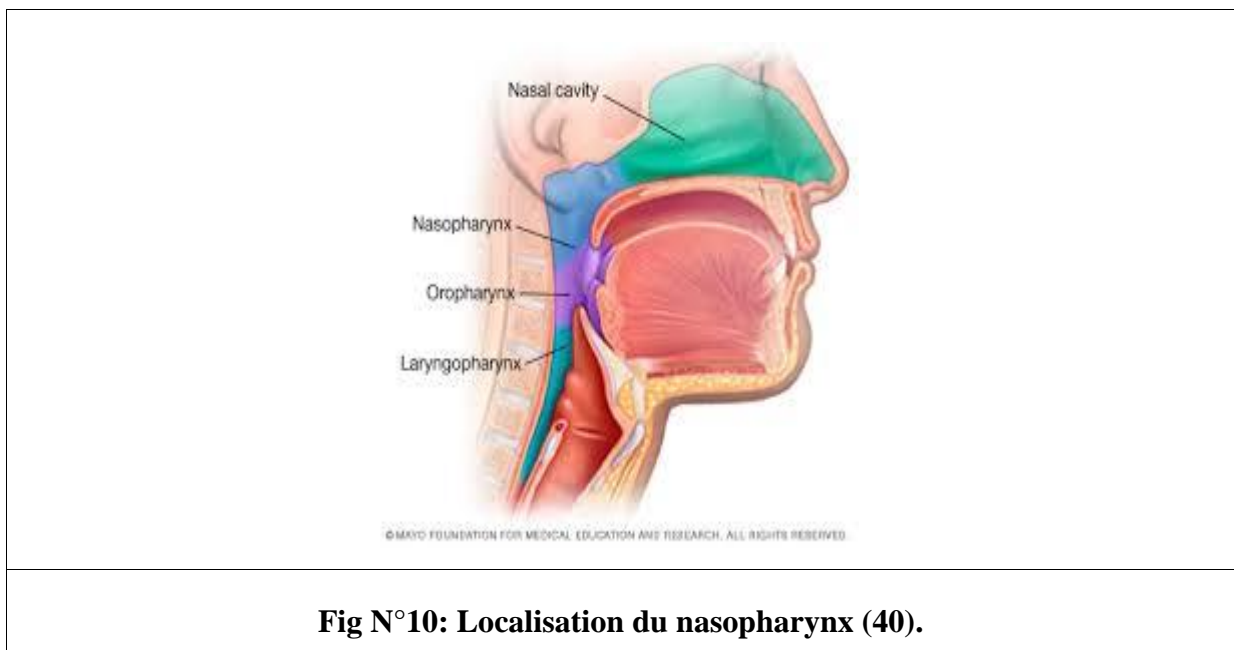


Fig N°10: Localisation du nasopharynx (40).

La vascularisation du nasopharynx est sous la dépendance des artères du système carotidien externe.

Son innervation est assurée par un plexus pharyngien formé par les nerfs IX, X et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique.

Le drainage lymphatique se fait par trois groupes de collecteurs : les supérieurs qui vont vers les ganglions jugulaires, les moyens et inférieurs qui se dirigent vers les ganglions jugulaires internes, sus et sous gastriques (41).

Histologiquement, la muqueuse du nasopharynx est constituée de:

Un épithélium : de surface reposant sur une lame basale et tapissant le rhinopharynx. Il peut être soit malpighien stratifié non kératinisé, soit pseudo stratifié cilié respiratoire ou alors intermédiaire de transition.

Un chorion : contenant beaucoup de tissu élastique, spécialement à l'extérieur, là où il est en contact avec les muscles striés constricteurs du pharynx. On trouve des glandes dans le chorion, principalement muqueuses mais parfois aussi séreuses et mixtes (42).

I.3. Anatomopathologie du cancer du nasopharynx

Les tumeurs épithéliales du cavum ont fait l'objet de plusieurs classifications mais actuellement la plupart des auteurs utilisent la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui est basée sur le degré de différenciation (43-44).

Trois types de tumeurs ont été décrits:

I.3.1. Carcinome épidermoïde kératinisé bien différencié ou OMS type I

Comparable à ceux retrouvés dans les autres localisations des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Ce type histologique rend compte de **30** à **40%** des carcinomes du nasopharynx (CNP) survenant dans les zones présentant une faible incidence de la maladie, tandis que son incidence est extrêmement réduite (moins de **5%**) dans les régions endémique.

I.3.2. Carcinome épidermoïde non kératinisant ou OMS type II

Peu ou moyennement différenciés.

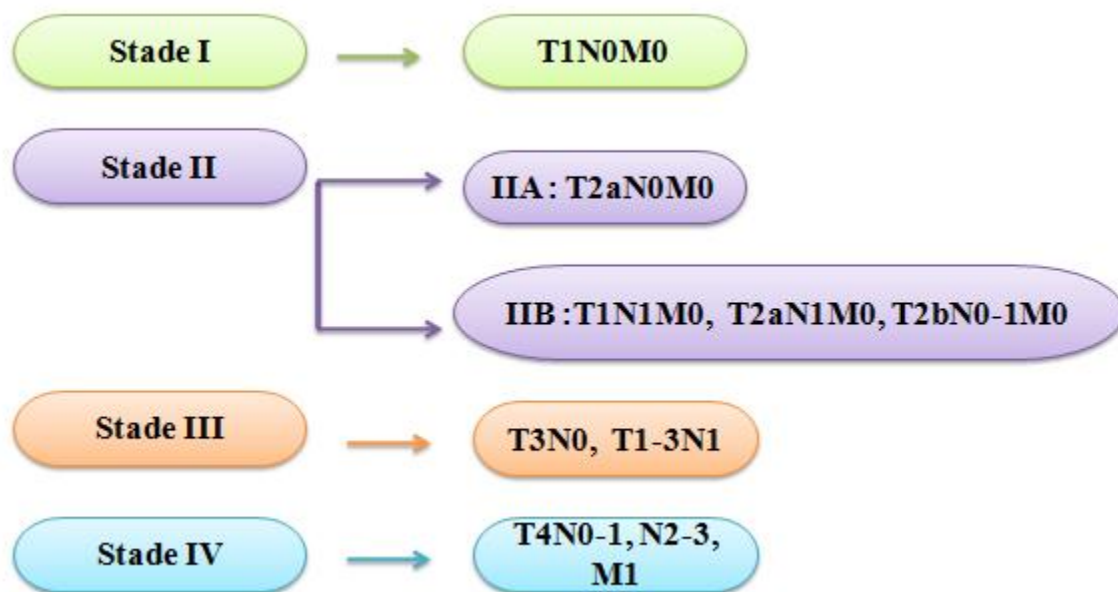
I.3.3. Carcinome épidermoïde indifférencié de type nasopharyngé ou OMS type III

Celui-ci est fréquent dans les zones endémiques ou il représente plus de **90%** des cas observés.

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

D'autre part, plusieurs systèmes de classification par stade ont aussi été utilisés. Les plus importantes sont celles de Ho (en 1970) et la classification **TNM** (où la lettre T désigne la tumeur primaire, la lettre N les ganglions et la lettre M les métastases) proposée par l'Union Internationale de Lutte Contre le Cancer (**UICC**) et l'American Joint Committee (**AJC**).

Cette classification permet la distinction entre **4** stades d'évolution :



I.4. Epidémiologie du carcinome du nasopharynx

I.4.1. Répartition géographique

Le carcinome du nasopharynx (**CNP**) est responsable d'un taux assez élevé de mortalité dans plusieurs régions du monde. Il sévit avec une incidence qui varie entre 0.1 et 30 cas pour 100 000 habitants par an dans le monde (**44-45**).

Sa répartition géographique particulière en trois zones d'incidences, représente une des plus importantes caractéristiques de la maladie. C'est ainsi qu'on distingue:

- **Les zones de haute incidence**

(Supérieur à 20cas/100000 habitants par an) comportant la Chine du Sud-Est et en particulier la population d'origine cantonaise et Hongkong.

- **Les zones d'incidence intermédiaire**

(8 à 12 cas / 100000 habitants par an) représentées par le pourtour méditerranéen, les pays de l'Afrique particulièrement les pays du Maghreb, l'Indonésie et les Esquimaux du Groenland et de l'Alaska.

- **Les zones de faible incidence**

(0,5 à 2 cas / 100000 habitants par an) intéressent l'Europe, l'Amérique du Nord, le Japon et l'Australie (45).

I.4.2. Répartition en fonction de l'âge et du sexe

Le carcinome du nasopharynx se rencontre à tous les âges, mais survient à un âge plus jeune que les autres carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

Il se caractérise par une répartition bimodale avec deux pics d'incidence. Un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième pic au alentour de 50 ans. L'âge moyen est d'environ 40 ans

Cependant, la répartition en fonction du sexe montre que les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, avec un sex-ratio qui varie de 2 à 3 (45).

Le carcinome du nasopharynx (CNP) représente un des cancers les plus importants dans notre pays, avec une incidence moyenne de 5.5/100000 habitants/an pour le sexe masculin et de 3/100000/an habitants pour le sexe féminin (46).

Il représente en Algérie et en Tunisie le premier cancer des voies aérodigestives chez la femme et le deuxième après le cancer du larynx chez l'homme.

I.5. Facteurs étiologiques du carcinome du nasopharynx

L'étiologie du cancer du nasopharynx est multifactorielle et complexe. Les différentes études menées jusqu'à présent suggèrent l'interaction de plusieurs facteurs génétiques, environnementaux, diététiques et viraux.

I.5.1. Facteurs environnementaux

La contribution des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie a été suspectée devant la répartition particulière géographique de ce cancer et ses variations au sein même des différentes zones à risque. Ceci a suscité de nombreux travaux montrant le rôle déterminant de certaines habitudes culinaires et professionnelles (47).

I.5.1.1. Facteur alimentaires

Les nitrosamines, forment un large groupe de carcinogènes chimiques gènotoxiques. Ils se trouvent dans les aliments séchés et salés tels que le poisson et la viande séchés. Ce risque augmente chez les personnes qui en consomment depuis la petite enfance.

Ces composés chimiques sont incriminés dans la genèse de plusieurs cancers incluant celui du nasopharynx, de l'œsophage et de l'estomac (48). Il existe également une relation entre les aliments épicés ou contenant de la harissa et le CNP (48).

I.5.1.2. Exposition professionnelle

Les expositions à la poussière de bois, classée officiellement « cancérogène avéré » serait à l'origine de 45% des cancers du nasopharynx et des voies aéro-digestives (47).

Le formaldéhyde est aussi un composé chimique largement incriminés dans l'apparition de ce cancer. Ce composé est utilisé dans les produits de bois pressé, la colle, l'industrie du papier et du textile. En outre, des études de cohortes de travailleurs exposés au formaldéhyde ont trouvé une surmortalité significative par cancers du cavum.

Des excès de risque de CNP ont été observés pour plusieurs catégories de travailleurs, telles que les peintres et les agriculteurs, mais les substances spécifiques responsables de cette association n'ont pas été identifiés (47-49).

I.5.1.3. Facteur alcool-tabagique

Les résultats des études épidémiologiques sur le tabagisme et le CNP restent controversés. La plupart de ces études, notamment en Algérie, ont largement confirmé le risque accru entre la consommation de tabac et le risque de développer un CNP.

En ce qui concerne l'alcool, la plupart, mais pas toutes les études ont rapporté aucune association (50).

I.5.2. Facteurs génétiques

L'observation de cas familiaux de **CNP** et la persistance d'une incidence élevée de **CNP** chez les chinois émigrants du sud de la Chine dans d'autres continents du globe, par rapport à la population native suggère une prédisposition génétique au cancer du cavum.

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle des gènes **HLA** situés sur le bras court du chromosome 6. En effet, l'existence d'un risque élevé pour le cancer du nasopharynx est associée à un profil particulier pour les antigènes d'histocompatibilité (**HLA**).

Des études cytogénétiques sur des biopsies de **CNP** ont par ailleurs identifié des anomalies chromosomiques, au niveau des chromosomes 3, 9, 11, 13, 18.

Des délétions sur le bras court des chromosomes 3 et 9 suggèrent la présence dans cette région, d'un gène suppresseur tumoral qui contribue au phénotype malin quand la copie normale du gène est déléetée. Enfin, des études ont établi un lien entre le gène de la protéine p53, gène suppresseur tumoral et le **CNP** (51-52-53).

I.5.3. Facteur viral: le virus d'Epstein Barr (EBV)

La grande majorité des cas de ce cancer, en particulier les carcinomes épidermoïdes indifférenciés est **100%** liée à l'infection par le virus d'Epstein Barr (**EBV**).

On a pu mettre en évidence la présence de l'ADN viral de l'EBV au niveau des cellules tumorales du **CNP**. Cet ADN viral est le même dans chaque cellule épithéliale maligne, témoignant de la monoclonalité de cette prolifération tumorale.

Cette observation indique que l'**EBV** est présent dans la cellule au moment de la transformation carcinogène et suggère le rôle important du virus dans la contribution à l'épreuve de transformation.

Ce cancer est donc 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 (54).

I.6. Le diagnostic du cancer du nasopharynx

I.6.1. Le diagnostic clinique

Il est possible que le cancer du nasopharynx ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades de la maladie. Son diagnostic est souvent tardif et les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes voisins ou qu'elle s'est propagée aux ganglions lymphatiques du cou.

Les symptômes du cancer du nasopharynx se manifestent habituellement du même côté du corps que la tumeur (55-56).

Les symptômes révélateurs sont nombreux et variés, tel que :

- **les signes rhinologiques** sont fréquents, évocateurs et caractérisé par des saignements du nez, une obstruction nasale uni ou bilatérale, et une augmentation de la production de mucus nasal.
- **Les signes otologiques** par une sensation d'oreille bouchée et un affaiblissement de l'acuité auditive avec otite séro-muqueuse unilatérale. Certains malades présentent des pathologies de la trompe auditive et parfois même des vertiges
- **Les signes neurologiques** et ophtalmologiques sont rares et sont à la suite de l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens
- **Les adénopathies cervicales** sont le signe le plus fréquent, souvent très volumineuses et bilatérales, et sont le motif de consultation dans environ **40%** des cas (56).

I.6.2. Examen clinique

Une fois le diagnostic suspecté sur les arguments cliniques, l'examen du cavum par nasofibroscopie directe s'impose. Il permet de visualiser la tumeur avec ses extensions possibles et de réaliser une biopsie dirigée.

L'examen clinique doit inclure un examen du cou pour préciser la taille et la localisation des ganglions cervicaux quasi présents dans les **CNP** de l'enfant, ainsi qu'un examen neurologique à la recherche d'une atteinte des nerfs crâniens qui peut s'observer dans **10 à 20**

% des cas. L'examen clinique doit aussi apprécier l'état général et rechercher des symptômes suggestifs de métastases ou de syndromes paranéoplasiques (55-56).

Le bilan d'extension locorégionale doit comporter un scanner et/ou une **IRM** (Imagerie par résonance magnétique) du cavum et du cou qui doit s'étendre de la base du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires. **L'IRM** de la base du crâne est systématique car elle définit les limites tumorales et donne avec précision les rapports de la tumeur avec les méninges et les éléments vasculo-nerveux parapharyngés (56).

Le Scanner cervico-facial centré sur le cavum et la base du crâne est aussi systématique car indispensable pour apprécier le volume tumoral et préciser les rapports de la tumeur avec l'os, notamment la base du crâne. Il précise la présence d'adénopathies.

Le bilan d'extension à distance doit comporter une radiographie du thorax, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse. En effet, plus de **15 %** des jeunes atteints de **CNP** présentent des métastases au diagnostic notamment au niveau osseux. Par ailleurs, ce taux ne dépasse pas les **10 %** dans la population adulte atteinte de **CNP**. Au terme de ce bilan, la maladie est classée selon la classification **TNM**.

I.7. Traitement

Comme chaque patient et chaque cas sont uniques, il n'y a pas de mode de traitement « idéal ». Le traitement sera décidé au terme du bilan clinique et complémentaire et tiendra compte du stade **TNM** de la tumeur, de l'état général et de l'âge du patient. La plupart des cancers sont traités par la chirurgie, la radiothérapie (radiations) ou la chimiothérapie, ou encore par une combinaison de ces trois méthodes. Vu que les tumeurs sont généralement radio- et chimio sensibles et Vu que la localisation anatomique complexe ne permet pas la résection, la radiothérapie est le premier choix.

Cependant, les patients avec les tumeurs localement avancées semblent tirer bénéfice d'un traitement concomitant radio-chimiothérapique. La thérapie génique est à l'étape expérimentale (57).



Analyse de données

I. Analyse de données

I.1. Recherche documentaire

Notre étude se base sur une recherche documentaire pour déterminer l'association du polymorphisme de délétion **GSTM1** et **GSTT1** avec le **cancer du nasopharynx** et cela dans différentes populations

Pour cela nous avons effectué une recherche dans la **Medline**, **l'EMBASE**, couvrant tous les articles publiés jusqu'en 2017, avec une combinaison des mots clés suivants: **GSTM1**, **GSTT1**, nasopharynx ou nasopharyngien, cancer ou carcinome polymorphismes génétiques .

Nous avons évalué les publications potentiellement associées à notre thème en vérifiant leurs titres et résumés, puis une lecture plus approfondi des publications les plus pertinentes. Un examen des listes de références des articles sélectionnés a également été effectué. Nous avons donc sélectionné, pour notre étude comparative, les articles avec les critères suivants:

1. Des études cas- témoins décrivant l'association du **CNP** avec les polymorphismes **GSTM1** ou **GSTT1**;
2. Les diagnostics **CNP** et les sources des cas-témoins doivent être indiqués;
3. La taille de l'échantillon, l'odds ratio (**OR**) et leurs intervalles de confiance à **95% (IC)** devraient également être indiqués;

En conséquence, les articles ou les enzymes étudiées étaient différents de ceux qui ont fait l'objet de notre étude, ainsi que les articles ou la taille de l'échantillon, la source des cas et des témoins d'autres informations essentielles n'ont pas été présentées ont été exclu.

Les données ont été extraites (auteurs, année de la publication, pays où a été réalisée le travail, le nombre de cas et témoins et leurs origines, le type de carcinome, ainsi que les pourcentages du polymorphisme de délétion et les Odds ratio) et résumés dans des tableaux afin de nous permettre d'établir notre comparaison.

I.2. Malades et témoins

Notre étude a concerné en totalité **1462 malades atteints** de carcinome du nasopharynx confirmés histologiquement, recrutés dans différents hôpitaux de différents pays. La population témoin est constituée de **2178 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'ADN est extrait des leucocytes, à partir de 5ml de sang total prélevé sur **EDTA**, après lyse préférentielle des cellules anucléées. Le protocole d'extraction utilise le phénol – chloroforme pour la majorité des études.

La recherche des délétions **GSTM1** et **GSTT1** utilise la **PCR multiplex** qui permet d'amplifier plusieurs gènes au cours d'une même réaction **PCR**, par l'introduction dans le milieu d'amplification de couples d'amorces spécifiques différentes. Les gènes **GSTM1** (215pb), **GSTT1** (380pb) et le gène de l'albumine (480pb) qui sert de contrôle interne sont alors amplifiés simultanément.

Le protocole a été décrit par (58). 10µl de chaque produit de **PCR** a été visualisé sur un gel d'agarose à 1% avec coloration au bromure d'éthidium.

I.4. Analyse statistique

Tous les articles sélectionnés utilisés dans leurs analyses statistiques le calcul du t_2 et l'odds ratio (**OR**) dans le but de :

- Déterminer s'il existe une association significative entre le polymorphisme étudié et le cancer : ceci se fait par la comparaison du nombre de fois où l'allèle est observé chez les patients par rapport au nombre de fois où il est présent chez les contrôles.
- Estimer l'intensité de cette association par le calcul de l'odds ratio : le risque de développer la maladie est plus élevé pour le sujet porteur de l'allèle que l'odds ratio est supérieur à 1.

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

Allèle	PRESENT	ABSENT
Echantillon		
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 t^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

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

$$N = a+b+c+d$$

A toute valeur de t^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 :

$$\text{OR} = \frac{\text{Ab}}{\text{Cd}}$$

- **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 $\log \text{OR} = \frac{\log \text{OR}}{\sqrt{2}}$.

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

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

II. Résultats

Plusieurs études concernant **GSTM1** ou **GSTT1** ont été identifiées. Le **tableau n° 06** récapitule les articles retenus pour établir notre étude comparative

L'analyse des polymorphismes des gènes **GSTM1** et **GSTT1** a été réalisée à partir de **10 études** cas-témoins sur une population total **1462 malades atteints** de cancer du nasopharynx confirmé histologiquement et une population de **2178 témoins sains**. La répartition en fonction du sexe n'est pas toujours signalée. L'âge moyen des malades était de 52 ans (23-73 ans), alors que les témoins présentaient un âge moyen de 50 ans.

La classification anatomopathologique montrait que le type histologique prédominant était le carcinome indifférencié pour la majorité des études. Sauf pour l'étude de Nazart et al 1999 ou le type histologique était différencié (squamous cell carcinoma) **(58)**

Tableau N° 06: récapitulatif des études cas-témoins sélectionnées

Premier auteur	Année de publication	Cas	témoins	ethnie	Génotypes Etudiés
1) Nasart –stewart V (58)	1999	83	142	USA	GSTM1
2) Da SJ (59)	2002	80	80	Chine	GSTM1
3) Cheng YJ (60)	2003	314	337	Taiwan	GSTM1 GSTT1
4) Deng ZL (61)	2004	91	135	Chine	GSTM1 GSTT1
5) Liao ZL (62)	2005	80	72	Chine	GSTM1
6) Tiwawaech D (63)	2005	78	145	Thaïlande	GSTM1
7) Guo X (64)	2008	341	590	Chine	GSTM1 GSTT1
8) Di petro G (65)	2010	81	111	Italie	GSTM1
9) Jiang Y (66)	2011	182	366	Chine	GSTM1 GSTT1
10) Bendjemana k (67)	2014	132	200	Algérie Tunisie	GSTM1 GSTT1

II.1. Synthèse des données concernant le polymorphisme GSTM1

Le génotype **GSTM1** nuls était retrouvé chez **838/1462** malades avec une fréquence moyenne de **57.3%** et avec **1047/2178** de témoins correspondant à **48%**, cette différence est significative. Dans toutes les études sélectionnées (**tableau n° 07**), les différences entre les pourcentages du génotype nuls **GSTM1** entre les malades et les témoins étaient statistiquement significative (**p<0,05**).

Le pourcentage le plus élevé du génotype **GSTM1 nuls (64.1%)** a été retrouvés dans la population de malades thaïlandaise

Les **ORs** pour le carcinome du nasopharynx associé au génotype **GSTM1** sont aussi présentés dans le tableau II. Pour toutes les populations étudiées, les malades porteurs du génotype **GSTM1** nuls présentaient un risque de susceptibilité élevé au carcinome du nasopharynx.

Tableau N° 07: Fréquence des génotypes GSTM1 nuls et calcul du OR

AUTEUR	CAS n/N	% GSTM1 nuls	Témoins n/N	% GSTM1 nuls	P	OR (IC 95%)
1) Nasart–stewart V (58)	45/83	54.2	63/142	44.4	S	1.48 (0.86-2.56)
2) DaSJ(59)	48/80	60	36/80	45	S	1.83 (0.98 – 3.43)
3) ChengYJ(60)	173/314	56.1	169/337	50.1	S	1.22 (0.9 -1.66)
4) DengZL(61)	56/91	61.5	64/135	47.4	S	1.77 (1.03 – 3.05)
5) LiaoZL(62)	50/80	62.5	32/72	44.4	S	2.08 (1.09 – 3.99)
6)TiwawaechD(63)	50/78	64.1	74/145	51	S	1.71 (0.97-3.02)
7) GUO X (64)	204/341	59.8	328/590	55.6	S	1.19 (0.91-1.56)
8) DiPietro G (65)	49/81	60.4	58/111	52.2	S	1.93 (0.96-3.88)
9) JiangY(66)	97/182	53.3	157/366	42.9	S	1.52 (1.06-2.17)
10) Bendjemana K (67)	66/132	50	66/200	33	S	2.18 (1.23-5.33)

II.2. Synthèse des données concernant le polymorphisme GSTT1

Pour le polymorphisme **GSTT1**, les données disponibles (**tableau n° 08**) ont été obtenues à partir de **5 études** cas-témoins de **1060 cas** et **1628 contrôles**,

Le génotype **GSTT1 nuls** était retrouvé chez **530/1060** malades avec une fréquence de **50%** et avec **718/1628** de témoins correspondant à **44.1%**. Cette différence est significative.

Dans toutes les études sélectionnées (**tableau 08**), les différences entre les pourcentages du génotype nuls **GSTT1** entre les malades et les témoins étaient statistiquement significative (**p<0,05**) sauf pour l'étude de Cheng y et l'étude de Bendjemana K ou la différence entre les deux populations de malades et de témoins concernant le génotype **GSTT1** n'étaient pas statistiquement significative

Les **ORs** pour le carcinome du nasopharynx associé au génotype **GSTT1** étaient différents d'une population à une autre, puisqu'il montre un risque élevé pour le carcinome du nasopharynx dans l'étude de Deng Z et Jiang Y.

Pour les autres études et dans les autres populations, le génotype **GSTT1** ne serait pas associé à la susceptibilité du cancer du nasopharynx. Globalement, ces résultats suggèrent que le polymorphisme **GSTT1** est peu susceptible de s'associer à une susceptibilité accrue aux **CNP**

Tableau N 08: Fréquence des génotypes GSTT1 nuls et calcul du OR

AUTEURS	CAS n/N	% GSTT1 nuls	Témoins n/N	% GSTT1 nuls	P	OR (IC 95%)
1) Chengyj(60)	160/314	50.9	174/337	51.6	NS	0.96 (0.7 -1.3)
2) Dengzl(61)	54/91	59.3	55/135	40.7	S	2.12 (1.24 – 3.65)
3) GUO X(64)	164/341	48.5	269/590	45.5	S	1.11 (0.85-1.45)
4) JiangYl(66)	120/182	65.9	180/366	49.2	S	2 (1.38-2.89)
5) Bendjemana K(67)	32/132	24.24	40/200	20	NS	1.08 (0.6-2.32)

III. Discussion

Les polymorphismes **GSTM1** et **GSTT1**, enzymes importantes de la phase II de détoxification, peuvent être étroitement associés à une susceptibilité accrue à divers carcinomes. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de ces polymorphismes de gènes codant pour les enzymes de détoxification des substances exogènes dans la susceptibilité individuelle au risque de cancer (**30-32-34-36**).

Dans la présente étude, les résultats de comparaisons suggèrent que la délétion génétique de **GSTM1** peut contribuer à une augmentation de la susceptibilité aux **CNP** alors que le polymorphisme **GSTT1** serait moins associé à cette susceptibilité (Tableau 07) .

La délétion homozygote **GSTM1** présentait de larges différences ethniques, puisqu'elle est estimée aux alentours de **50 %** dans les populations asiatiques sélectionnés par notre étude (**59-60-61**), par rapport à **33%** ans la seule étude maghrébine (**67**). Cette fréquence se rapproche de celle trouvée dans la population Africaine, estimée à **35%** (**68**).

enzymatique correspondante, sont liées à une incidence croissante de certains cancers avec des différences ethniques. Des méta-analyses antérieures indiquent que la carence en **GSTM1** pourrait avoir une association significative avec les risques au de cancer du sein (**69**) et du cancer du poumon chez les Chinois (**70**). Une susceptibilité aux cancers de la sphère **ORL** chez les Américains d'origine Africaine (**71**), mais pas dans la population Caucasienne (**71**).

Cependant, plusieurs méta-analyses ne suggèrent aucune association marquée de mutations nulles de **GSTM1** avec le carcinome hépatocellulaire (**72**) et les tumeurs cérébrales (**73**). Dans cette étude, les résultats ont confirmé l'idée que la déficience en **GSTM1** pourrait augmenter la susceptibilité aux **CNP** de type indifférencié sauf pour l'étude de Nazar et al en 1999 (**58**) ou la relation est retrouvée entre le **CNP** de type différencié (squamous cell carcinoma) et le génotype **GSTM1 nul**.

Ces larges différences dans la prévalence de ces polymorphismes **GST** décrites dans plusieurs groupes ethniques, influenceraient la susceptibilité au cancer, par des modifications de l'activité de l'enzyme sur les carcinogènes environnementaux puisque la glutathion-S-transférase, détoxifie plusieurs carcinogènes et l'absence de

son activité enzymatique par sa délétion pourrait contribuer à la tumorigenèse et à la progression des cancers (13-15).

Concernant le génotype **GSTT1**, il présente déjà de larges différences dans les populations témoins, avec **20%** dans la population maghrébine (67) par rapport à **51.6%** dans la population asiatique (60).

De même, il a aussi été suggéré que le génotype nul de **GSTT1** s'associe aux risques d'un certain nombre de cancers. Des méta-analyses antérieures suggèrent des associations de la délétion **GSTT1** avec le cancer du poumon (33) et les leucémies (32). Dans la présente étude comparative, il est peu probable que le déficit en **GSTT1** agisse comme facteur de risque pour les **CNP**, conformément aux méta-analyses antérieures sur le cancer de l'œsophage (74). Ces résultats controversés peuvent être en raison du nombre limité d'études incluses.

En outre, les données extraites ont montré que la plupart des études ont été menées sur les Asiatiques. Sur les dix études, seule une étude amérindienne (58) concernait une population combinée avec plusieurs ethnies, une sur les italiens (65), tandis qu'une autre étude concernait la population maghrébine (67). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ce cancer est très présent dans ces populations et donc très étudié mais faible dans les autres régions du monde.

L'influence de la consommation de tabac et d'alcool, la variation en fonction de l'âge et du sexe n'a pas pu être vérifiée dans notre étude de comparaison, en raison du manque de renseignements dans les articles sélectionnés.



Conclusion

CONCLUSION

Les **gluthation-S-transférases** sont des enzymes importantes de la phase II de détoxification des xénobiotiques. Les polymorphismes de délétion des gènes **GSTM1** et **GSTT1** peuvent être étroitement associés à une susceptibilité accrue à divers carcinomes, dont le **cancer du nasopharynx** qui est de plus en plus associé à des facteurs environnementaux.

Dans la présente études, les résultats indiquent le rôle possible de la délétion homozygote du gène **GSTM1** dans l'apparition du **cancer du nasopharynx** dans plusieurs populations asiatiques et maghrébines. Ce déficit total conduit à un défaut de détoxification des substances carcinogènes, dont l'accumulation est responsable d'un effet génotoxique, favorisant l'apparition de cancer.

Néanmoins, les données ont échoué à montrer une association significative du génotype nul **GSTT1** avec une susceptibilité accrue aux **CNP**.

Il serait par conséquent intéressant de prévoir dans nos perspectives :

- 1- Inclure plus d'études et établir une méta-analyse avec un échantillon encore plus grand, ainsi l'écart ne sera plus attribué au hasard et le pouvoir statistique sera suffisant pour données des conclusions confirmées.
- 2- Inclure d'autres études qui concernent les populations d'Afrique et d'Amérique pour avoir une variation ethnique plus importante.
- 3- Inclure d'autres études comportant la consommation de tabac afin d'établir un rapport entre le degré de consommation de tabac et la susceptibilité au cancer du nasopharynx et ainsi, mieux cerner l'implication des défauts de détoxification du tabac dans la genèse de ce cancer.
- 4- Compléter l'étude par d'autres polymorphismes (**NAT2**, **CYP450**) afin de comprendre l'implication des voies de biotransformations avec ces deux phases.



Résumé

RESUME

Etude du Polymorphisme des Enzymes de Détoxification des Xénobiotiques dans 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, dont le cancer du nasopharynx (**CNP**). Plusieurs études se sont intéressées à étudier la relation entre les polymorphismes des glutathion S-transférase M1 (**GSTM1**) et glutathion S-transférase T1 (**GSTT1**) et le cancer du nasopharynx et les résultats restent controversés.

Notre étude vise à clarifier l'implication de ces polymorphismes dans le risque d'apparition du cancer du nasopharynx à travers une étude comparative basée sur une recherche documentaire dans les bases de données électroniques. Les articles sélectionnés ont concerné plusieurs populations avec en totalité **1462** malades ayant un cancer du nasopharynx et **2178** individus sains. Pour toutes ces études, la recherche des délétions des gènes **GSTM1** et **GSTT1** a été réalisée par **PCR** multiplex et la comparaison des fréquences entre les deux groupes a été établie par un test **2** et le calcul des odds ratio (**OR**) avec un intervalle de confiance à **95%**.

Un total de **10 études** concernant le cancer du nasopharynx a été évaluée. L'analyse de ces travaux de recherche a montré un risque de susceptibilité significative entre le cancer du nasopharynx et le génotype **GSTM1 nul**.

Par ailleurs, les résultats concernant le génotype **GSTT1** ne sont pas très concluants puisque cette association est retrouvée dans certaines études et pas dans d'autres .

Mots clés : polymorphismes génétiques, enzymes de détoxification, **GSTM1**, **GSTT1**, Cancer du nasopharynx

ABSTRACT

Study of the Polymorphism of Xenobiotic Detoxification Enzymes in Nasopharynx Cancer

The genetic variability observed in genes encoding xenobiotic detoxification enzymes is increasingly associated with susceptibility to certain types of cancers, including nasopharyngeal cancer (**NPC**). Several studies have examined the relationship between polymorphisms of glutathione S-transferase M1 (**GSTM1**) and glutathione S-transferase T1 (**GSTT1**) and nasopharyngeal cancer and the results remain controversial.

Our study aims at clarifying the implication of these polymorphisms in the risk of nasopharyngeal cancer appearance through a comparative study based on a documentary search in the electronic databases. The selected articles concerned several populations with altogether **1462** patients having nasopharyngeal cancer and **2178** healthy individuals. For all these studies, the search for **GSTM1** and **GSTT1** deletions was performed by multiplex **PCR** and the frequency comparison between the two groups was established by a **2** test and the calculation of the odds ratio (**OR**) with a **95%** confidence interval.

A total of **10 studies** of nasopharyngeal cancer were evaluated. The analysis of this research showed a risk of significant susceptibility between nasopharyngeal cancer and the null **GSTM1** genotype.

Moreover, the results concerning the genotype **GSTT1** are not very conclusive since this association is found in some studies not in others.

Keywords: genetic polymorphisms, detoxification enzymes, **GSTM1**, **GSTT1**, nasopharyngeal cancer.

ملخص:

دراسة تعدد أشكال إنزيمات إزالة السموم الغريبة في سرطان البلعوم الأنفي

يرتبط التغير الوراثي الذي لوحظ في الجينات التي ترمز لإنزيمات إزالة السموم الغريبة الحيوية، بإمكانية التعرض للإصابة بأنواع معينة من السرطانات، بما في ذلك سرطان الحنجرة، العديد من الدراسات مهمة بدراسة العلاقة بين تعدد الأشكال الجلوتاثيون - س - ترانسفيراس (ج س ت م 1) و الجلوتاثيون - س - ترانسفيراس (ج س ت ت 1) و سرطان الحنجرة، و النتائج لا تزال مثيرة للجدل.

تهدف دراستنا إلى توضيح مشاركة هذه الأشكال في خطر ظهور سرطان الحنجرة من خلال دراسة مقارنة تستند إلى البحث في قواعد البيانات الإلكترونية، وقد تناولت المقالات المختارة العديد من السكان مع 1462 مريضاً يعانون من ذات السرطان و 2178 من الأفراد السالمين. ومن كل هذه الدراسات، تم إجراء البحث عن حذف (ج س ت م 1) و (ج س ت ت 1) بتقنيات البيولوجيا الجزيئية و أقيمت مقارنة التواتر بين المجموعتين باختبار 2 وحساب (odds ratio (OR)) مع جعل فاصلة للثقة ب.95% .

تم تقييم 10 دراسات من سرطان الحنجرة. أظهر تحليل هذه الأبحاث وجود خطر التعرض للإصابة بين سرطان الحنجرة والنمط الجيني (ج س ت م 1) nul .

وعلاوة على ذلك ، فإن النتائج المتعلقة بالنمط الجيني (ج س ت ت 1)، ليست قاطعة جداً نظراً لوجود هذا الارتباط في بعض الدراسات وليس في دراسات أخرى.

الكلمات المفتاحية: تعدد الأشكال الوراثي ، إنزيمات إزالة السموم ، GSTM1 ، GSTT1 ، سرطان الحنجرة



Références

Références

- 1- **Guengerich FP**, (1992). Metabolic activation of carcinogens. *Pharmacol Ther.* Pp 54: 17-61
- 2- **Porter TD, Coon MJ**, (1991). Cytochrome P450. Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms. *J BiolChem* .Pp 266 : 13469-72.
- 3- **Guengerich F.P**, (1988). Cytochrome P450. *Comp.Bioch.physiol.* Pp 80:1-4.
- 4- **Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, et al**, (1996). P450 superfamily: update on new sequences, gen mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* Pp 6 : 1-42.
- 5- **Omura T, Sato R**, (1962). A new cytochrome in liver microsomes. *J BiolChem.* Pp 237 : 1375-6.
- 6- **Rendic S**, (2002) .Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug MetabRev.* Pp34: 83-448
- 7- **Jancova, P. Anzenbacher, et al.** (2010). "Phase II drugmetabolizing enzymes." *BiomedPap Med Fac Univ Palacky Olomouc CzechRepub.* Pp 154(2): 103-116.
- 8- **Board P, Coggan M, Johnston P, Suzuki T**, (1990). Genetic heterogeneity of thehuman Gluthation S-Transferase: *Pharmacological Therapy.* Pp 48 :357-369.
- 9- **Pearson W**, (1993). Identification of class μ GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. *Am J Hum Genet.* Pp 53: 220-233.
- 10- **GM-Hayes JD, Strange RC**, (2000). Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology.* Pp 61 : 154-66GSTT
- 11- **Shi-jie Xu, Ying-Ping Wang, Bruce R, William R**, (1998). Characterisation of human class mu GST gene cluster and the GSTM1 deletion. *J. bio. Chem.* Pp 273(6) :3517-3527.
- 12- **Board P.G**, (1981). Biochemical genetics of glutathione S-transferase in man. *Am.J.Hum.Genet* .Pp 33 :36-43.
- 13- **Hayes JD, Pulford DJ**, (1995). The glutathione-S-transferase super gene family: regulation of GST and the contribution of the iso-enzymes to cancer chemo-protection and drug resistance. *CritRevBiochem Mol Biol* .Pp 30 : 445-600.
- 14- **Pedro A, Gaspar I, Mara H, Salsano S, Hill K**, (2002). Polymorphism of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1 and P53 genes in Amerindians and caucasiens. *Americain Journal of Physical Antropology.* Pp 119: 249-256

- 15- **Parl, F**, (2005). "Glutathione S-transferase genotypes and cancer risk." *Cancer Lett.* Pp 221(2):123-129.
- 16- **Juronen E, Tasa G, Uuskula M, et al**, (1996). Purification, characterization and tissue distribution of human class theta glutathione S-transferase T1-1. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology.* Pp 39:21–29.
- 17- **Pemble S, Schroeder KR, et al**, (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): DNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem.* Pp **300** (Pt 1):271-6.
- 18- **Alexandrie A, Rannug A, Juronen E, Tasa G**, (2002). Detection and characterization of novel functional polymorphism in GSTT1 gene. *Pharmacogenetics.* Pp 12(8): 613-9.
- 19- **Adams C, Werely CJ, Victor T, Hoal E, Rossouw G, Van Helden P**, (2003). Allele frequencies for GST and NAT2 differ in african population groupe and maybe associated with oesophageal cancer. *Clin Chem Lab Med.* Pp 41(4): 600-605
- 20- **Hughes HB, Biehl J, Schmidt L**, (1954). Metabolism of isoniazid in man. *Am Rev Dis.* Pp 70: 266-273
- 21- **Blum M, Grant D, Heim M, Meyer U**, (1990). Human N-acetyl-transferase genes: isolation, localization and functional expression. *Cell Biol.* Pp 9 :193-203.
- 22- **Kalow W**, (2005). Inter ethnic differences in drugs response. In Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF. *Drugs and the pharmaceutical sciences. Pharmacogenomics*, 2nde edition: Taylor and Francis. Pp 221- 246
- 23- **Weber WW, Hein DW**, (1985). N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacological reviews.* Pp 37(1):25-79.
- 24- **Spielberg SP**, (1996). N-acetyl-transferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J Pharmacokinetics Biopharm.* Pp 24: 509-519
- 25- **Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, Dupret JM, Evans DAP, Grant DM, Hein DW, Lin HJ, Meyer UA, Relling MV, Sim E, Suzuki T, Yamazoe Y**, (1995). Nomenclature for N-acetyl-transferases. *Pharmacogenetics.* Pp 5: 1-17
- 26- **Deguchi T**, (1992). Sequences and expression of alleles of polymorphic NAT of human liver. *J. Biol. Chem.* Pp 267 :18140-18147
- 27- **Vatsis KP, Martell K, Weber W**, (1997). Diverse point mutations in the human gene for polymorphic NAT. *Proc Natl Acad Sci USA.* Pp 88: 6333- 6337

- 28- **Hein DW, Ferguson RJ, Doll MA, Rustan TD, Gray K**, (1994). Molecular genetics of human polymorphic N-acetyl transferase: enzymatic analysis of 15 recombinant wild-type, mutant, and chimeric NAT2 allozymes. *Hum Mol Genet.* Pp 3 (5): 729-734
- 29- **Lacave Roger., Jaques Larsen Christian., Robert**, (2005). *Cancérologie fondamentale: part des facteurs génétiques et environnementaux dans le cancer.* John Libbey Eurotext.
- 30- **Kempkes M, Golka K, Reich S, Bolt H, Reckwitz**, (1996). GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol.* Pp 71:123-126.
- 31- **Karagas MR, Park S, Warren A, et al. Gender, smoking**, (2005). GST variants and bladder cancer incidence. *Cancer Lett.* Pp 219-263
- 32- **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.
- 33- **Stucker I, Hirvonen A, Isabelle W, Arnauld C, Katja M, Sylvie C**, (2002). Genetic polymorphisms of GST as a modulateurs of lung cancer susceptibility. *Carcinogenesi.* Pp 23: 1475-1481.
- 34- **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.
- 35- **Martinez C, Agundez J, Olivera M, Martin R, Benitez J**, (2001). lung cancer and mutations at N-acetyltransferase2 gene locus. *Pharmacogenetics.* Pp 5:207214.
- 36- **Risch A, Wallace D.M.A, 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.
- 37- **Gonzalez MV, Alvarez V, Pello M, Menendez M, Suarez C**, (1998). Genetic polymorphism of NAT2, GSTM1, P450IIE1 and P450 II D6 in the susceptibility to head and neck cancer. *J .Clin. Pathol.* Pp 51:294-298.
- 38- **Grant DM**, (1993). Molecular genetics of the N-acetyl transferases. *Pharmacogenetics.* Pp 3: 45-50
- 39- **Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wilkman H, Alexandrov K**, (2000). Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Can Epid Bio prev.* Pp 9, 3-28
- 40- **Wei WI, Sham JS, Ghannouchi SE, Naouar N, Jarrar MS, Maaref K**,(2012). Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet Anatomie de la tête et du cou.* Pp 99- 102.

- 41- Bonfils P, Chevalier J, (2005).** Anatomie ORL, Paris (France) ; Flammarion. Pp 482, (2^oedition).
- 42- Anniko M and al, (2010).** Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Pp 738, eBook ISBN 978-3-540-68940-9.
- 43- Arfaoui A, et al, (2007).** Cancer du cavum au maroc, étude épidémiologique sur l'échantillon: centre d'oncologie Al Azhar Rabat; antropo. Pp 14 :75-82 .
- 44- Rivera S, Keryer C, Bousson P, et al, (2005).** Les carcinomes du nasopharynx de la biologie à la clinique; nasopharyngeal carcinomas: from biologie to clinic; cancer/radiotherapie. Pp 9 (55-68).
- 45- Yu MC, Yuan JM, (2002).** Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma Semin Cancer Biol. Pp 12:421-429;
- 46- Salhi B, Meziani A, et al, (2009).** Le cancer indifferencié du cavum chez l'enfant et l'adolescent de l'est algérien à propos de 284 cas traités au centre hospitalier universitaire IBN BADIS de constantine, résultats à long terme : abstracts/cancer/radiotherapie. Pp13 :644-697
- 47- Haguenoer.J., et al, (1982).** Les cancers professionnels, Paris (France), Lavoisier (technique et documentation). Pp 608.
- 48- Bendjemana k et al, (2011).** Etude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le nord-est algérien. Journal africain du cancer. Pp 3: 59.
- 49- partanen T, (1993) .**Form aldehyde exposure and respiratory cancer a meta-analysis of the epidemiologic evidence Scand J. Work Environ. Health. Pp 11 :409
- 50- Shao-HuaXie and al, (2005).** Tobacco smoking, family history, and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-referent study in Hong Kong Chinese, Cancer Causes & Control, Volume 26, Issue 6. Pp 913-921.
- 51- Bourhis J, Schwaab G, (1999).** Cancer du nasopharynx. Encycl. Med. Chir. (Paris) ORL. Pp 20: 590.
- 52- Effert .P, Mc Coy R, Abdelhamid M, (1992).** Alteration of P53 gene in NPC. J. Viral. Pp 66 :3768-3775.
- 53- Gongjun Tan, Xiaowei Tang, Faqing Tang, (2015).** The role of micro RNAs in nasopharyngeal carcinoma, Tumor Biology, Volume 36, Issue 1. Pp 69-79
- 54- Busson P, Kenyer C, Ooka T, Corbex M, (2004).** EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. Trends Microbial. Pp 12:356-60.

- 55- Boussen H, Bouaouina N, Gamoudi A, Mokni N, Benna F, Boussen I, et al, (2007).** Cancer du nasopharynx. EMC Otorhinolaryngol. Pp 20-590-A-10.
- 56- Legent F. and al., (1990).** Manuel pratique d'ORL, Paris (France), Masson . Pp 359 (3^eedition).
- 57- Dimery IW, Peters LJ, Goepfert H, Morrison WH, Byers RM, Guillory C, et al, (1993).** Effectiveness of combined induction chemotherapy and radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. Pp 11 : 1914/ 1919/ 1928
- 58- Nazar Stewart V, Thomas L, Vaughan, Chu Chen, (1999).** GSTM1 and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. Cancer epid biomarkers and prevention. Pp 8 :547-551.
- 59- Da SJ, Liang B, Wu HL, Guan LL (2002).** Relationship between GSTM1 gene polymorphism and genetic susceptibility in nasopharyngeal carcinoma. The Practical Journal of Cancer (Chinese). Pp 17:617-619.
- 60- Cheng YJ, Chien YC, Hildesheim A, Hsu MM, Chen IH et al, (2003).** No association between genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, and nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Pp 12:179-180.
- 61- Deng ZL, Wei YP, Ma Y, (2004).** Frequent genetic deletion of detoxifying enzyme GSTM1 and GSTT1 genes in nasopharyngeal carcinoma patients in Guangxi Province, China. Zhonghua Zhong Liu ZaZhi. Pp 26(10):598-600.
- 62- Liao ZL, Deng ZL, Wei YP, Xie KS, Zhang B, Dai XM, Xu CS , (2005) .** Associations of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with nasopharyngeal cancer risk. Journal of Guangxi Medical University (Chinese). Pp 22:372-374.
- 63- Tiwawech D, Srivatanakul P, Karalak A, Ishida T, (2005).** GSTM1 gene polymorphism in Thai nasopharyngeal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. Pp 6:270-275.
- 64- Guo X, O'Brien SJ, Zeng Y, Nelson GW, Winkler CA, (2008) .** GSTM1 and GSTT1 gene deletions and the risk for nasopharyngeal carcinoma in Han Chinese. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Pp 17:1760-1763.
- 65- Di Pietro G, Magno LA, Rios-Santos F, (2010).** Glutathione S-transferases: an overview in cancer research. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Pp 6: 153-70.
- 66- Jiang Y, Li N, Dong P, et al, (2011).** Polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and nasopharyngeal cancer in the East of China: a case-control study. Asian Pac J Cancer Prev .Pp 12, 3097-100.

- 67- Bendjemana K, Douik H, Hamada Y, Fercha A, Bouakkaz A, Habibatni S, Kadri Y, Guemira,** (2014). J afr cancer. Pp 6:11-16
- 68- Adams C, Werely CJ, Victor T, Hoal E, Rossouw G, Van Helden P,** (2003). Allele frequencies for GST and NAT2 differ in african population groupe and maybe associated with esophageal cancer. Clin ChemLab Med. Pp 41(4): 600-605
- 69- Sull JW, Ohrr H, Kang DR, Nam CM,** (2004). Glutathione S-transferaseM1 status and breast cancer risk: a meta-analysis. Yonsei MedJ. Pp 45:683-689.
- 70- Shi X, Zhou S, Wang Z, Zhou Z, Wang Z,** (2008). CYP1A1 and GSTM1polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: ameta-analysis. Lung Cancer. Pp 59:155-163.
- 71- Jong Y, Joshua E, Stimson P, Jordan C, John P,** (2000) . Comparaison of GSTM polymorphisms and risk for oral cancer between African-Americans and caucasians. pharmacogenetics. Pp 10:123-131.
- 72- DL, Li D, Nurgalieva Z, El-Serag HB,** (2008). Genetic variants of GST as possible risk factors for hepato cellular carcinoma: aHuGE systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. Pp 167:377-389.
- 73- Lai R, Crevier L, Thabane L,** (2005). Genetic polymorphisms of GST and the risk of adult brain tumors: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Pp 14:1784-1790.
- 74- Yang CX, Matsuo K, Wang ZM, Tajima K,**(2005). Phase I/II enzyme gene polymorphisms and esophageal cancer risk: a meta-analysis of the literature. World J Gastroenterol. Pp 11:2531-2538.

Année universitaire 2017/2018	Présenté par : Saidi Chahrazed Merdaci Abir														
Etude du polymorphisme des enzymes de détoxification des xénobiotiques dans le cancer du nasopharynx															
Mémoire présente en vue l'obtention du diplôme de Master en Génétique															
<p>Résumé</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, dont le cancer du nasopharynx (CNP). Plusieurs études se sont intéressées à étudier la relation entre les polymorphismes des glutathion S-transférase M1 (GSTM1) et glutathion S-transférase T1 (GSTT1) et le cancer du nasopharynx et les résultats restent controversés.</p> <p>Notre étude vise à clarifier l'implication de ces polymorphismes dans le risque d'apparition du cancer du nasopharynx à travers une étude comparative basés sur une recherche documentaire dans les bases de données électroniques. Les articles sélectionnés ont concernés plusieurs populations avec en totalité 1462 malades ayant un cancer du nasopharynx et 2178 individus sains. Pour toutes ces études, la recherche des délétions des gènes GSTM1 et GSTT1 a été réalisée par PCR multiplex et la comparaison des fréquences entre les deux groupes a été établie par un test 2 et le calcul des odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Un total de 10 études concernant le cancer du nasopharynx a été évaluée. L'analyse de ces travaux de recherche a montré un risque de susceptibilité significative entre le cancer du nasopharynx et le génotype GSTM1 nul.</p> <p>Par ailleurs, les résultats concernant le génotype GSTT1 ne sont pas très concluants puisque cette association est retrouvée dans certaines études et pas dans d'autres.</p> <p>Mots clés : polymorphismes génétiques, enzymes de détoxification, GSTM1, GSTT1, Cancer du nasopharynx.</p>															
<p>Devant le jury :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%;">Président :</td> <td style="width: 25%;">Mme. Sebihi F.Z</td> <td style="width: 25%;">M.A.A</td> <td style="width: 25%;">Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> <tr> <td>Examineur :</td> <td>Mr. Bensaada M</td> <td>M.C.B</td> <td>Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> <tr> <td>Encadreur :</td> <td>Mme. Bendjemana K</td> <td>Pr</td> <td>Univ. Abbés Laghrour Khenchela</td> </tr> </table>				Président :	Mme. Sebihi F.Z	M.A.A	Univ. Abbés Laghrour Khenchela	Examineur :	Mr. Bensaada M	M.C.B	Univ. Abbés Laghrour Khenchela	Encadreur :	Mme. Bendjemana K	Pr	Univ. Abbés Laghrour Khenchela
Président :	Mme. Sebihi F.Z	M.A.A	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
Examineur :	Mr. Bensaada M	M.C.B	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
Encadreur :	Mme. Bendjemana K	Pr	Univ. Abbés Laghrour Khenchela												
<p>Date de soutenance : 18 Juin 2018</p>															