

Institut National d'Enseignement Supérieur
en Sciences Médicales d'Alger

THESE

Présentée par le D^r DJENNAOUI Djamal

Docteur en Médecine

Maitre - Assistant en ORL

en vue de l'obtention du grade de Docteur en sciences médicales

LES CARCINOMES DU NASOPHARYNX Etude Epidémiologique - Facteurs Etiologiques



Directeur de Thèse :

Pr ABDELOUAHAB

PLAN

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
RAPPEL	
-ANATOMIQUE	6
-PATHOLOGIQUE	9
EPIDÉMIOLOGIE	14
I. LE NPC DANS LE MONDE	14
II. LE NPC EN ALGERIE	19
1. MATERIEL ET METHODES	19
2. RESULTATS	21
2.1 FREQUENCE	
2.1.1 PAR RAPPORT A L'ENSEMBLE DES CANCERS	
2.1.2 PAR RAPPORT AUX CANCERS DES VADS	
2.2 AGE	
2.3 SEXE	
2.4 LE NPC CHEZ LES MOINS DE 20 ANS	
2.5 LE NPC ET L'HISTOLOGIE	
2.6 REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES NPC	
2.6.1 DONNÉES DE GEOGRAPHIE PHYSIQUE	
2.6.2 DONNÉES DE DEMOGRAPHIE	
2.6.3 ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES NPC	
FACTEURS ETIOLOGIQUES	37
1. MATERIEL ET METHODES	37
1.1 PATIENTS	
1.2 TÉMOINS	
1.3 DEFINITION DES VARIABLES	
I. FACTEURS GENERAUX	40
II. FACTEURS GENETIQUES	42
1. GÉNÉRALITES	
2. GÉNÉTIQUE ET CANCER	
3. LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE	
3.1 DÉFINITION	
3.2 CMH ET SUCCEPTIBILITÉ AUX MALADIES MALIGNES	
3.3 LE CMH DANS LE NPC	

4.	BASES CLINIQUE A UNE HYPOTHESE GENETIQUE	
4.1	ETUDE DES ANTECEDANTS FAMILIAUX DE CANCERS	
4.2	ETUDE DU GROUPE SANGUIN	
4.3	ETUDE DE LA CONSANGUINITE	
III.	FACTEURS LIES A L'ENVIRONNEMENT	49
1.	GENERALITES	
2.	VARIATION DU NPC CHEZ LES MIGRANTS	
3.	ETUDE DES FACTEURS LIES A L'ENVIRONNEMENT	
3.1	FACTEURS GEOGRAPHIQUES	
3.2	FACTEURS PROFESSIONNELS	
3.3	FACTEURS SOCIO-CULTUREL	
3.4	ALCOOL TABAC CAFE ET THE	
4.	ENVIRONNEMENT DU NPC ALGERIEN	55
4.1	FACTEURS GEORAPHIQUES	
4.2	FACTEURS SOCIO-CULTURELS	
4.3	FACTEURS PROFESSIONNEL	
4.5	FACTEURS ALIMENTAIRES	
4.6	LES EUPHORBIACEES	
IV.	FACTEURS IMMUNITAIRES	65
1.	GENERALITES	
2.	IMPORTANCE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE	
3.	IMMUNITE ANTI TUMORALE	
4.	IMMUNITE NATURELLE ANTI TUMORALE	
5.	IMMUNOSURVEILLANCE ET IMMUNODEPRESSION	
6.	MECANISME IMMUNOLOGIQUE FACILITANT LE DEVELOPEMENT TUMORAL	
7.	ROLE DIRECT DE LA TUMEUR DANS LE MECANISME D'ECHAPPEMENT	
8.	IMMUNOLOGIE ET NPC	
V.	LE FACTEUR VIRAL	72
1.	INTRODUCTION	
2.	GENERALITES	
3.	VIRUS ONCOGENES ET CANCERS HUMAINS	
3.1	LYMPHOME DE BURKITT	
3.2	LE NPC	
3.3	LE CANCER DU COL	
3.4	LEUCEMIES HUMAINES	
3.5	CANCERS DU SEIN	
3.6	AUTRES CANDIDATS A UNE ORIGINE VIRALE	

4.	LE VIRUS D'EPSTEIN BARR	78
4.1	HISTORIQUE	
4.2	LE VIRUS D'EPSTEIN BARR	
4.3	POTENTIEL ANTIGENIQUE DE L'EBV	
4.4	EPIDEMIOLOGIE DE L'EBV	
4.5	PROPRIETES BIOLOGIQUES DE L'EBV	
5.	LE VIRUS D'EPSTEIN BARR DANS LE NPC	84
5.1	PATHOGENIE DE L'EBV DANS LE NPC	
5.2	MISE EN EVIDENCE DE L'EBV DANS LE NPC	
5.2.1	MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES	
5.2.2	MARQUEURS ENZYMATIQUES	
5.2.3	MARQUEURS GENOMIQUES	
5.2.4	RECHERCHE DE L'ADCC	
6.	ETUDE DE L'EBV CHEZ LES NPC DU SERVICE ORL DE MUSTAPHA	
6.1	MATERIEL ET METHODES	88
6.2	RESULTATS	90
6.2.1	MARQUEURS SEROLOGIQUES	
6.2.1.1	IgG VCA	
6.2.1.2	IgA VCA	
6.2.1.3	IgG EA	
6.2.1.4	IgA EA	
6.2.1.5	IgG EBNA	
6.2.2	MARQUEURS ENZYMATIQUES	
6.2.3	MARQUEURS GENOMIQUES	
6.2.4	ETUDE DE L'ADCC	
6.2.5	SEROLOGIE SALIVAIRE ET	
	DISCUSSION	99
1.	SUR LE PLAN EPIDEMIOLOGIQUE	
2.	SUR LE PLAN DES FACTEURS ETIOLOGIQUES	
2.1	FACTEURS GÉNÉRAUX	
2.2	FACTEURS GÉNÉTIQUES	
2.3	FACTEURS LIÉS A L'ENVIRONNEMENT	
2.4	FACTEURS IMMUNITAIRES	
2.5	FACTEUR VIRAL	
	CONCLUSION	110
	BIBLIOGRAPHIE	

Cette étude du NPC en ALGERIE nous amène à poser un certain nombre de questions.

1)- Quelle est la place du NPC en Algerie ?

2)- quelle est la place, et l'importance des divers facteurs etiologiques ?.

I/- PLACE DU NPC EN ALGERIE

Nous deplorons encore une fois l'absence de registre du cancer, qui, nous le pensons, devient une priorité urgente. En effet, comment pourrait-on parler d'incidence pour un cancer donné.

L'incidence annuelle calculée par Mr YAKER (2,65 / 100 000) que l'on considère comme l'incidence minimale nous situe dans la zone à risque modéré:

- entre les zones à risques élevés telles la chine du sud où le NPC occupe la 2° voire la 1° place de l'ensemble des cancers.

- et les zones de faibles risques, tels l'europe et le monde industrialisé, où le NPC occupe une place extrêmement réduite. C'est pourquoi, bien que le NPC soit loin de poser les problèmes de santé publique, il n'en doit pas moins constituer une des préoccupations majeures des cancerologues, du pays. C'est tout de même un cancer qui touche un nombre relativement important de jeunes et d'adultes, en période d'activité. Ceci n'est pas sans poser des problèmes sociaux parfois épineux, tant aux praticiens qu'aux familles de patients. Parmi les principales préoccupations, le dépistage devrait être envisagé; non pas un dépistage de masse, extrêmement coûteux, et concevable dans les pays à forte incidence, mais un dépistage restreint, limité aux fratries de familles considérées à haut risque (2 cas ou plus dans l'entourage familial immédiat). Un dépistage serologique, en particulier la recherche d'IgA VCA et IgA EA, nous paraît une solution à envisager.

L'atteinte de l'adolescent, reste préoccupante et caractéristique de notre région. S'il est vrai que la courbe de distribution relative des taux relatifs atténue le premier pic, il existe quand même. Une démographie élevée ne suffit donc pas à expliquer l'atteinte du jeune Maghrébin, alors que l'adolescent asiatique semble épargné. La question reste posée quant à la cause de cette différence si caractéristique du NPC. Y aurait-il des facteurs génétiques particuliers aux maghrébins, ou encore un facteur environnemental spécifique non encore identifié.

D'autre part, bien qu'il n'existe aucune donnée précise à ce sujet, il semble exister une progression de la morbidité cancéreuse par NPC, en Algérie; le NPC paraît de plus en plus fréquent. Si pour M. YAKER le NPC était bien moins fréquent que le cancer du larynx entre 1966 et 1975, en 1982, il semble devenir plus fréquent. (45-186)

II/- PLACE DES FACTEURS ETIOLOGIQUES

Le NPC reste un modèle unique en cancérologie humaine semblent s'intriquer des facteurs viraux, immunologiques génétiques et environnementaux.

a) En ce qui concerne les facteurs environnementaux : plusieurs enquêtes épidémiologiques cas - témoins, menées un peu partout dans le monde, en particulier par HO - SHANMUGARATNAM - GESER, n'ont permis de caractériser aucun facteur environnemental particulier à ce cancer. Néanmoins, la notion de "vie traditionnelle", revient comme facteur de risque dans toutes ces enquêtes, en particulier en Chine du sud, où les variations ethniques au sein d'une même région suggèrent l'intervention d'un facteur lié au mode de vie. C'est pourquoi des facteurs alimentaires, l'usage d'euphorbiacées, ont été incriminés; la question de savoir si un facteur agit par eux même ou réactive l'infection latente EBV, agissant ainsi comme cocarcinogène, reste du domaine expérimental.

Notre enquête cas - témoins, n'a pas permis de découvrir de différences fondamentales entre l'environnement NPC et celui des témoins normaux. C'est pourquoi nous pensons, que si un facteur environnemental est incriminé, il reste à identifier.

b)- En ce qui concerne les facteurs genetiques :
Une tendance familiale est retrouvée, comme le témoignent les cas de NPC dans l'entourage familial immediat du patient (chez douze d'entre eux) mais nous n'avons relevé aucune difference significative en ce qui concerne le groupage sanguin et la consanguinite des parents, et ce comparé à une population temoin.

Par ailleurs, les divers études du profil HLA des patients NPC, quoique ayant suscité quelque espoirs en chine du sud (SIMMONS) n'ont à l'heure actuelle pas permis d'identifier un profil HLA particulier au NPC. D'autre part, les études cytogenetiques (MITTELMAN) concernant le NPC sont pratiquement inexistantes, ceci étant du peut être au fait que il est très difficile d'obtenir des métaphases de cellules cancéreuses NPC.

c)- En ce qui concerne le facteur viral.
Le NPC apparait comme un cancer d'origine plurifactorielle, mais l'EBV, semble la cause epidemiologique majeure, comme le laisse supposer sa forte liaison au NPC, quelque soit les regions geographiques considerées. Il convient de relever l'évolution des idées concernant les part de l'EBV, dans le NPC, car si durant une decennie seul, les type II et III étaient liés au NPC, RAAB - TRAUB EN 1987 puis ICHIRO AKAO en 1990 ont montré que même le type I était empreint par l'EBV, de manière detectable dans près de 80% des cas, malgré une reaction humorale nettement moins marquée que dans les UCNT. Il serait neanmoins hasardeux de suggerer que la faible reaction humorale anti EBV dans le NPC type I, expliquerait le pronostic d'ensemble plus mauvais de celui-ci. Pour ce qui concerne l'utilité de la serologie; nous pensons qu'elle doit être sytematique dans les NPC. La serologie EBV doit entrer dans le cadre du bilan etiologique systematique de toute adenopathie cervicale suspecte. Nous rappelons que un taux elevé d'IgA VCA et d'IgA EA devant une adenopathie maligne sans lesions primitive apparente devrait permettre de considerer ces patients comme des NPC. Il faut également insister sur la serologie dans le cadre de la surveillance des malades traités. Pour cela, nous accorderons Une importance particuliere aux IgA VCA et IgA.EA. nous pensons ainsi depister suffisamment tôt les récidives et améliorer ainsi le pronostic de cette maladie.

Quand au niveau d'ADCC, qui aurait été intéressant comme nous l'avons montré, il n'est pas dans les conditions actuelle, dans les possibilités de nos laboratoires. Ainsi donc, l'EBV, bien que l'on n'ait pu encore l'incriminer avec certitude dans la genèse du NPC, semble bien être l'élément le plus important dans l'édifice pathogénique du NPC, sur lequel s'articulent des cocarcinogènes qui peuvent être chimique, génétiques et environnementaux.

d)- le facteur immunitaire

L'immunologie, discipline relativement récente, et en pleine expansion, n'a pas manqué de susciter de nombreux travaux dans le NPC, si la concordance apparente ADCC pronostic, et la présence de nombreux lymphocytes dans les biopsies suggèrent l'existence de phénomènes immunologiques. Leur nature, et leur importance reste à définir.

HYPOTHESE ETIOPATHOGENIQUE

Une hypothèse étiopathologique logique, serait que la reactivation de l'infection EBV, élément clé dans la genèse du NPC, serait induite par un certain nombre de facteurs, peut être liés à l'environnement; les facteurs génétiques joueraient alors un rôle dans la susceptibilité individuelle à ces facteurs. C'est pourquoi nous pensons et cela a été prouvé que les facteurs génétiques devraient être différents suivant les ethnies; il en serait de même pour les facteurs liés à l'environnement, tels les facteurs alimentaires, les habitudes socio-culturelles; il nous paraît peu vraisemblable que des facteurs environnementaux soient communs aux chinois et aux Maghrebins.

PERSPECTIVES

Beaucoup de travail à faire en matière de recherche dans l'étiopathogénie du NPC. Outre les études virologiques que nous pratiquons depuis une décennie et que nous développons régulièrement par la recherche de nouveaux paramètres (IgA salivaire, génome EBV...) Une étude épidémiologique nationale, nécessitant la collaboration de l'ensemble des personnes concernées, doit être menée.

Tous ces paramètres doivent être étudiés avec précision, qu'il s'agisse de l'alimentation, du mode de vie, des habitudes socio-culturelles, du milieu professionnel ou du profil génétiques. La corrélation entre tous ces éléments épidémiologiques devrait être à même de mieux cerner le problème.

Cette étude doit entrer dans le cadre d'une étude prospective nationale; il est nécessaire pour cela, de regrouper des équipes réunissant épidémiologistes, cliniciens, généticiens

pathologistes, virologistes; c'est dans cet esprit qu'un groupe de travail pluridisciplinaire doit être constituée.