

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Collège d'orientation et d'information : 18 février 2016

Demandeur : CNAMTS

Objectif : Evaluation des examens biologiques de recherche du virus d'Epstein Barr (EBV) dans la prise en charge du carcinome du rhinopharynx en vue de leur inscription à la LAP et de révision des actes inscrits

1. Demande

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en janvier 2012¹ en vue d'évaluer le service médical rendu d'actes de biologie médicale relatifs aux diagnostics biologiques des infections au virus d'Epstein Barr, dans le cadre de l'actualisation de la liste des actes et prestations prévue à l'article L 162-1-7 du Code de la sécurité sociale.

Cette demande portait sur cinq indications différentes². Après une première recherche bibliographique et après consultation des parties prenantes, la HAS a décidé de ne traiter que deux indications, le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation en priorité (évaluation terminée), et le carcinome indifférencié du rhinopharynx.

En ce qui concerne le carcinome indifférencié du rhinopharynx, le demandeur proposait :

- l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) de la mesure de la charge virale EBV dans le sang par PCR dans le *bilan initial* et le *suivi* de ce carcinome ; cet acte n'est actuellement inscrit que sur la liste des actes pris en charge *via* la MERRI-RIHN, avec un libellé commun quel que soit le virus recherché et sans restriction d'indication³ ;
- la révision des actes de sérologie, avec la désinscription de l'acte existant portant sur le *diagnostic* et l'inscription à la NABM d'un acte recherchant un plus grand nombre d'anticorps dans le *diagnostic et le suivi* de ce carcinome (cf. tableau 1).

¹ La demande n'a pas été traitée d'emblée car, en concertation avec la CNAMTS, d'autres demandes d'évaluation déposées en même temps par la CNAMTS ont d'abord été réalisées pour des raisons de santé publique ou de maîtrise médicalisée.

² Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, le carcinome indifférencié du rhinopharynx, le syndrome lymphoprolifératif au cours d'une immunodépression primitive ou héréditaire, chez un patient VIH ou chez un patient recevant un traitement fortement immunosuppresseur.

³ Code N135 de la liste complémentaire.

Tableau 1 Proposition de révision des actes sérologiques

Code	Libellé	Demande de modification de la NABM
1719	Infection à EBV : sérodiagnostic : IgA anti-EA ⁴ ou IgA anti-VCA ⁴ . Cette recherche ne se justifie que dans le cas de diagnostic de lymphome ou de carcinome du nasopharynx ⁵ .	Suppression (Choix des marqueurs « peu pertinent »)
Non codé (proposition d'inscription)	Sérologie EBV dans le diagnostic et suivi du carcinome du nasopharynx : IgA et IgG anti-EA + IgA et IgG anti-VCA + IgG anti-EBNA-1 ⁴ .	Inscription (association de nouveaux marqueurs en fonction des indications)

Il est à noter que la demande ne contient aucune donnée ni argument la justifiant, à part le fait que l'acte de sérologie déjà existant (cf. tableau 1) correspond à une combinaison d'anticorps « peu pertinente ».

Afin de combler ce manque d'argumentation et d'appréhender la motivation de la demande, la HAS a effectué une analyse plus approfondie que la démarche habituelle pour cette phase d'évaluation (feuille de route), en réalisant une recherche systématique de la littérature synthétique, une consultation du site clinicaltrials.gov et une consultation de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du rhinopharynx.

2. Analyse de la demande

Carcinome indifférencié du rhinopharynx

Le cancer du rhinopharynx (nasopharynx, cavum) est un cancer d'origine épithéliale, qui se développe dans la partie postérieure du cavum. L'OMS différencie trois types histologiques de ce cancer, dont le carcinome indifférencié, qui est la forme la plus fréquente. Son oncogénèse est étroitement liée à l'EBV. Les autres facteurs de risque comprennent un profil génétique particulier, les infections ORL répétées, ainsi que certaines habitudes alimentaires.

Ce cancer est endémique dans certaines régions comme l'Asie du sud-est, le Maghreb ou l'Alaska, mais sa prévalence en France est de l'ordre de 1 cas pour 100 000.

Le carcinome indifférencié du cavum est un cancer à haut potentiel métastatique, qui est découvert souvent à un stade avancé (75-90 % des cas), en raison de sa localisation anatomique profonde et du retard de la symptomatologie. Les signes révélateurs sont des adénopathies, souvent bilatérales, ou des signes provenant des régions avoisinantes (obstructions otologiques ou nasales, rhinorrhée séroanglante, des névralgies ou des paralysies oculomotrices).

Son diagnostic est avant tout histopathologique. Le bilan d'extension comprend un examen clinique complet avec un examen endoscopique et d'imagerie (du cavum ou de la tête et du cou).

Habituellement, sa prise en charge thérapeutique est exclusivement radiologique (radiothérapie conformationnelle avec modification d'intensité) pour les tumeurs peu évoluées (T1-T2, sans atteinte ganglionnaire), alors qu'une association de radio-chimiothérapie est devenue le standard de traitement pour les stades localement avancés⁶.

La surveillance est axée sur la détection précoce de rechutes locales et sur la prise en charge des séquelles thérapeutiques à long terme. Elle repose principalement sur un examen ORL, endoscopique et d'imagerie (du cavum et du cou).

Il est considéré que l'augmentation des marqueurs EBV (charge virale sanguine et anticorps sériques) précède l'apparition de la tumeur ; le suivi de ces marqueurs pourrait donc permettre d'identifier les patients à risque de cancer ou de rechute/métastases et leur détection précoce, ce qui *in fine* permettrait d'améliorer la prise en charge de cette maladie. Il est à noter que les marqueurs EBV ne sont proposés qu'en addition et non en remplacement des examens habituellement réalisés (voir ci-dessus).

Analyse bibliographique préliminaire

Contrairement à la démarche habituelle pour cette phase d'évaluation (feuille de route), la HAS a effectué, comme évoqué ci-dessus, une recherche systématique des données de littérature synthétique (revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation technologique, recommandations de bonne pratique) concernant ces deux tests, dans les indications demandées. Cette recherche a permis d'identifier :

⁴ EA = Early Antigen ; VCA = Viral Capsid Antigen ; EBNA = Epstein-Barr Nuclear Antigen.

⁵ Cette précision sur l'indication remboursée ne figure que dans la version papier de la NABM.

⁶ La prise en charge thérapeutique actuelle ne comprend pas les traitements anti-EBV ; parmi ceux-ci, l'immunothérapie fait l'objet de recherche clinique.

- pour la PCR : une recommandation de bonne pratique européenne⁷ de 2012 (1), et une méta-analyse de 2015 (2) ;
- pour les tests sérologiques : aucune publication ;
- une recommandation américaine de 2013⁸ (3), qui évoque le monitoring de l'EBV dans le suivi post-traitement de ce cancer mais ne précise pas l'examen (charge virale ou sérologie) à réaliser.

En ce qui concerne l'amplification génique, la recommandation européenne de 2012 affirme que cet examen possède une valeur pronostique lorsqu'il est réalisé avant ou après le traitement du cancer. Cette affirmation est associée à un niveau de preuve III⁹ et un grade B¹⁰ de recommandation. Il est à noter que :

- cette recommandation n'indique pas au clinicien l'impact du résultat de cet examen sur la conduite à tenir, aussi bien en pré-thérapeutique (choix et intensité du traitement par exemple) qu'en post-thérapeutique (modalité de suivi, reprise du traitement par exemple) ;
- les études citées comme fondement de cette affirmation sont trois études observationnelles dans lesquelles une corrélation a été trouvée entre la charge virale et le devenir clinique du patient ;
- cette recommandation est de faible qualité méthodologique (pas de détails sur la méthode de recherche documentaire).

C'est ce même type d'études (n=14) qui a alimenté la méta-analyse de 2015, avec des comparaisons entre charge virale et évolution clinique. Cette méta-analyse conclut de manière homogène avec la recommandation que la mesure de la charge virale sanguine constituerait un examen pronostique de l'évolution clinique, chez les patients sans métastases¹¹.

Il est à noter que cette méta-analyse a inclus des études prospectives mais aussi rétrospectives. Les études incluses diffèrent entre elles en ce qui concerne les valeurs seuils permettant de distinguer les différentes évolutions, la population étudiée (patients sans et avec métastases), les durées de suivis ainsi que leur qualité méthodologique. Ces différences résultent en une hétérogénéité modérée (environ 50 %) sur le critère de jugement principal. Les auteurs émettent donc des réserves à leurs conclusions en raison de ces limites constatées.

La littérature synthétique identifiée après une recherche exhaustive concerne donc uniquement la valeur pronostique de cet examen sur la base de données observationnelles et ne contient aucune donnée sur son utilité clinique. La consultation du site clinicaltrials.gov indique que cette utilité clinique fait l'objet d'études de recherche clinique, actuellement en cours (les premiers résultats sont prévus pour fin 2018).

En ce qui concerne les examens de sérologie, des publications synthétiques (deux méta-analyses, une recommandation et un rapport d'évaluation technologique) ont été identifiées, mais elles portent sur le type d'anticorps déjà inscrits (IgA), dans le cadre du diagnostic ou du dépistage (qui ne fait pas partie des indications revendiquées par le demandeur ; le dépistage de ce cancer n'est pas préconisé, ni réalisé, en France, voir ci-dessous).

La littérature synthétique identifiée après une recherche exhaustive ne permet donc pas de répondre à la demande, ni en ce qui concerne l'indication supplémentaire (suivi du cancer), ni en ce qui concerne les anticorps supplémentaires à rechercher (de type IgG).

Retour des professionnels de santé interrogés

Deux des six professionnels de santé interrogés ont répondu à la sollicitation de la HAS ; ils travaillent dans deux des principaux centres du réseau REFCOR¹² : le Dr Pierre Blanchard (radiothérapeute à l'Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif) et le Pr Renaud Garrel (médecin ORL et spécialiste de chirurgie cervico-faciale au CHRU de Montpellier)¹³.

Les deux professionnels ont confirmé que les tests biologiques liés à l'EBV étaient utilisés en France dans les indications proposées par le demandeur. Leur utilisation comme élément guidant le choix ou l'intensité du traitement est cependant encore au stade de recherche clinique. Comme il s'agit d'un cancer rare en France, il n'y a pas de dépistage organisé.

Ces consultations ont permis de suspecter une hétérogénéité des pratiques en France : alors que les tests sérologiques ont été complètement remplacés par la PCR quantitative EBV à l'IGR, ils sont les seuls à être utilisés au CHRU de Montpellier. Le Pr Garrel considère néanmoins que les publications récentes suggèrent que la PCR EBV pourrait bientôt remplacer les tests sérologiques.

⁷ Cette recommandation provient concomitamment de la Société européenne d'oncologie médicale (*European Society for Medical Oncology* - ESMO), de la Société européenne de la tête et du cou (*European Head and Neck Society* - EHNS), et de la Société européenne de radiothérapie et oncologie (*European Society for Radiotherapy and Oncology* - ESTRO).

⁸ Recommandation du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*).

⁹ Basé sur avis d'experts.

¹⁰ Recommandation de niveau intermédiaire.

¹¹ La recommandation européenne ne précise pas si il y a une différence entre les patients avec ou sans métastases.

¹² Le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares.

¹³ Les autres centres sollicités sont les centres hospitaliers universitaires Hôpital européen Georges Pompidou, Lariboisière, Lille et Marseille.

Les deux professionnels ont confirmé l'absence de recommandations françaises dans le domaine, la pratique courante étant majoritairement guidée par les recommandations asiatiques. Le Dr Blanchard a indiqué la publication des recommandations de la Société française de radiothérapie oncologique pour la pratique de la radiothérapie externe et la curiethérapie, incluant le traitement du cancer du cavum, au printemps 2016. Compte-tenu de son champ, il est peu probable que cette recommandation contienne des préconisations précises sur les examens diagnostiques liés à l'EBV.

3. Problématique émergeant de l'analyse de la demande

Au total, le travail effectué pour rédiger ce document a permis de constater les éléments suivants :

- il s'agit d'un cancer rare, de diagnostic difficile et de mauvais pronostic ;
- concernant la recherche des anticorps sériques, la recherche documentaire réalisée n'a pas permis d'identifier de littérature qui permettrait de répondre à la demande consistant à inscrire la recherche d'un plus grand nombre d'anticorps et d'en élargir les indications (au suivi) ;
- concernant la charge virale sérique, les deux publications identifiées concluent à la valeur pronostique de cet examen sur la base d'études observationnelles comparant charge virale et devenir clinique ; aucune littérature n'a été identifiée quant à son utilité clinique ; les essais contrôlés randomisés visant à établir cette utilité clinique sont en cours ;
- les pratiques en France semblent hétérogènes avec une utilisation de la sérologie ou de la PCR, avec cependant une diffusion de la PCR EBV ;
- un acte de sérologie est déjà inscrit sur la NABM pour le diagnostic et la mesure de la charge virale sérique est prise en charge lorsqu'elle est réalisée en établissement.

4. Actions proposées pour traiter la demande

Sur cette base, il est proposé d'émettre un avis négatif, compte-tenu :

- pour les anticorps sériques, de l'absence de littérature synthétique permettant de valider la proposition de modifier les anticorps à rechercher et les indications de cet acte ;
- pour la PCR quantitative, des limites des données identifiées : uniquement corrélation entre charge virale et évolution clinique mais sans seuil décisionnel consensuel, et absence de données d'utilité clinique (études en cours).

5. Actions envisagées en pratique

L'avis négatif sera accompagné d'une note de problématique reprenant les éléments de cette feuille de route pour présenter l'état des lieux des données existantes sur le sujet, les deux étant soumis directement au Collège pour validation.

Annexe 1. Références

1. Chan AT, Grégoire V, Lefebvre JL, et al: Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii83-vii85, 2012
2. Zhang W, Chen Y, Chen L, et al. The clinical utility of plasma Epstein–Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: The dawn of a new era? A systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine* 94 20:e845.
3. NCCN Guidelines Version 2.2013 Updates Head and Neck Cancers



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr