



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE PROBLÉMATIQUE

Examens biologiques de recherche du virus Epstein-Barr dans la prise en charge du carcinome indifférencié du rhinopharynx

Avril 2016

Cette note de problématique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Cancer du rhinopharynx	7
1.3 Stratégie diagnostique et thérapeutique actuelle du cancer du rhinopharynx.....	8
1.4 EBV et cancer du rhinopharynx.....	8
1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie	9
2. Méthode.....	10
2.1 Recherche documentaire, sélection et analyse	10
2.2 Recueil de la position des professionnels	11
3. État des lieux des connaissances disponibles.....	14
3.1 Littérature synthétique	14
3.2 Études cliniques en cours	16
3.3 Retour des professionnels de santé interrogés	17
Synthèse et conclusion	19
Annexe 1. Recherche documentaire.....	20
Annexe 2. Liste des tableaux et figures	23
Annexe 3. Comptes rendus des auditions de professionnels de santé	24
Références	26
Fiche descriptive	27

Abréviations et acronymes

ADN.Acide désoxyribonucléique

cf......confer

CNAMTS......Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

EBV.....*Epstein-Barr virus* (le virus d'Epstein-Barr)

HASHaute Autorité de santé

IRM.Imagerie par résonance magnétique

NABM.Nomenclature des actes de biologie médicale

OMS......Organisation mondiale de la santé

ORL.Oto-rhino-laryngologie

PCR*Polymerase Chain Reaction* (amplification génique par polymérisation en chaîne)

TDM.Tomodensitométrie

TEP......Tomographie par émission de positons

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail est d'établir l'état des lieux des connaissances disponibles en matière de données synthétiques, études cliniques en cours et données de pratique en France quant à :

- la mesure de la charge virale du virus d'Epstein-Barr (EBV) par amplification génique (PCR) en temps réel, en vue de son inscription à la liste des actes de biologie médicale pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France (NABM) dans le cadre du bilan initial et suivi du cancer du rhinopharynx ;
- la recherche d'un plus grand nombre d'anticorps sériques anti-EBV¹ que ceux déjà inscrits à la NABM², dans le cadre du diagnostic du cancer du rhinopharynx, avec extension d'indication au suivi de ce cancer.

Méthode

La HAS a effectué une recherche systématique de la littérature synthétique (revues systématiques, méta-analyses, recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique), une consultation du site clinicaltrials.gov et une consultation de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du rhinopharynx en France, appartenant au réseau REFCOR³. L'analyse de la littérature s'est focalisée sur la présentation des principales conclusions et limites des publications synthétiques identifiées. Compte tenu de l'objectif principal (établir un état des lieux), ainsi que du faible nombre de publications identifiées, il n'y avait pas de sélection de documents synthétiques sur la base de leur qualité méthodologique.

Conclusions

Les résultats de ce travail (littérature et position des professionnels) indiquent que la PCR quantitative EBV posséderait une valeur pronostique lorsqu'elle est réalisée avant ou après le traitement de ce cancer (sur la base des données de corrélation entre la charge virale et le devenir clinique du patient). Cependant, aucune littérature de haut niveau de preuve n'a été identifiée mesurant son impact sur la prise en charge médicale du cancer du rhinopharynx. Des études contrôlées randomisées sont actuellement en cours pour démontrer cet intérêt potentiel (notamment en ce qui concerne le traitement de chimiothérapie adjuvante).

En ce qui concerne les examens de sérologie EBV, aucune donnée synthétique n'a été identifiée portant sur les anticorps supplémentaires proposés à l'inscription. De plus, aucune donnée synthétique n'a été identifiée portant sur la place des tests sérologiques dans le suivi de ce cancer. Par ailleurs, les consultations des professionnels de santé ont permis de supposer une hétérogénéité des pratiques en France en ce qui concerne cette indication, avec une utilisation de la sérologie ou de la PCR EBV, la PCR étant en cours de diffusion.

Il est à noter que le manque d'études contrôlées randomisées dans ce domaine est évoqué de manière générale dans la littérature.

Au total, sur la base de cet état des lieux, la HAS n'a pas émis d'avis favorable aux deux demandes.

Par ailleurs, considérant la faible prévalence de ce cancer dont la prise en charge s'effectue habituellement dans des services spécialisés des établissements de santé, la HAS s'interroge sur l'opportunité d'une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale.

¹ anti-EA IgA et **IgG**, anti-VCA IgA et **IgG**, et **anti-EBNA-1 IgG**.

² anti-EA IgA **ou** anti-VCA IgA.

³ Le Réseau d'Expertise Français sur les Cancers ORL Rares.

Introduction

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en janvier 2012⁴ afin d'évaluer les actes de biologie médicale relatifs à la recherche du virus d'Epstein-Barr dans le cadre du carcinome indifférencié du rhinopharynx, en vue de l'actualisation de la Liste des actes et prestations prévue à l'article L 162-1-7 du Code de la sécurité sociale.

La demande proposait les modifications suivantes de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) :

- l'inscription de la mesure de la charge virale du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le sang par amplification génique (PCR) dans le bilan initial et le suivi du carcinome indifférencié du rhinopharynx ;
- la révision des actes de sérologie liés à la recherche du virus Epstein-Barr, avec :
 - la désinscription de l'acte existant portant sur le **diagnostic**, recherchant les anticorps IgA anti-EA **ou** IgA anti-VCA (code actuel dans la NABM : 1719) ;
 - l'inscription d'un acte recherchant un plus grand nombre d'anticorps (IgA et **IgG** anti-EA, IgA et **IgG** anti-VCA, et **IgG anti-EBNA-1**⁵) dans le **diagnostic** et le **suivi** de ce carcinome.

Comme indiqué dans la feuille de route de ce travail (1), cette note de problématique a pour objectif de présenter l'état des lieux des connaissances existantes sur le sujet, fondé sur une analyse critique de la littérature synthétique, identifiée par une recherche systématique, et des essais cliniques en cours, ainsi que sur l'interrogation de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ce cancer.

⁴ 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.

⁵ EA = *Early Antigen* ; VCA = *Viral Capsid Antigen* ; EBNA = *Epstein-Barr Nuclear Antigen*.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations de bonne pratique, des fiches d'information et des ouvrages spécialisés.

1.2 Cancer du rhinopharynx

Le cancer du rhinopharynx (cancer du cavum) est un cancer d'origine épithéliale, qui se développe dans la partie postérieure du cavum, partie haute du pharynx située en arrière des fosses nasales (2, 3).

Ce cancer se caractérise par une répartition géographique et ethnique particulière : il est endémique dans certaines régions comme l'Asie du sud-est et le Maghreb, et chez certaines ethnies (en Alaska, en Inde etc.)⁶. Il reste rare en France, avec une incidence estimée à 300 cas par an et une prévalence de 1 pour 100 000 environ (4).

Le cancer du rhinopharynx touche principalement les hommes (sex-ratio 2/3), avec deux pics : entre 20 et 30 ans, et après 50 ans (3, 5). Il est à noter que le pic juvénile est caractéristique de la population maghrébine, mais est absent ou rare dans les autres parties du monde (2).

L'OMS différencie trois types histologiques de ce cancer : le carcinome non kératinisant, le carcinome spinocellulaire kératinisant, et le carcinome spinocellulaire basaloïde. Cette classification est aussi liée à la distribution géographique et les facteurs épidémiologiques. Le carcinome non kératinisant représente environ 95 % de carcinomes du rhinopharynx dans les zones endémiques, et environ 75 % dans les zones non-endémiques (6). La littérature consultée ne rapporte pas le pourcentage exact de ce type histologique en France, mais il est à noter que la majorité des patients traités sont d'origine d'une des zones endémiques (Chine du Sud-Est, Maghreb).

Le carcinome indifférencié du rhinopharynx, qui fait l'objet de cette demande d'évaluation, est le sous-groupe de type non kératinisant, le plus fréquent et dont l'oncogenèse est étroitement liée à l'infection par l'EBV. Ce lien repose sur plusieurs arguments : la présence du virus à l'état clonal à l'intérieur de toutes les cellules tumorales (primaires et métastatiques) ; son absence des cellules normales du rhinopharynx ; l'expression de protéines virales potentiellement oncogènes (telles que la protéine EBNA1) dans les cellules tumorales ; production d'anticorps spécifiques anti-EBV chez les malades (2, 7). De plus, le virus a été également détecté dans les lésions pré malignes (carcinome *in situ*, dysplasie) (2, 7). Cependant, la non-détection du virus dans les échantillons de biopsie chez les individus à haut risque suggère que d'autres facteurs sont impliqués dans la transformation maligne (7). Des hypothèses suggèrent que des anomalies génétiques seraient à l'origine du processus malin. Outre un profil génétique particulier, les autres facteurs de risque de ce cancer comprennent les infections ORL répétées, ainsi que certaines habitudes alimentaires (3, 7).

Le cancer du rhinopharynx est un cancer à diagnostic difficile et souvent tardif (à un stade avancé dans 75-90 % des cas), en raison de sa localisation anatomique profonde, et d'absence de symptomatologie spécifique (2, 5, 8). L'atteinte des ganglions cervicaux est fréquente au moment du diagnostic.

Le potentiel métastatique de ce cancer est haut (9). Malgré une bonne réponse au traitement initial, les taux de rechute et de métastases à distance sont importants (2, 8). Alors que la survie à cinq ans est estimée à 75 % (4), la survie à long terme est estimée à 40 % (2).

⁶ Certaines publications différencient davantage des zones de haut risque (Asie) et de risque intermédiaire (Maghreb) (3).

1.3 Stratégie diagnostique et thérapeutique actuelle du cancer du rhinopharynx

Les signes révélateurs du cancer du rhinopharynx sont des adénopathies, souvent bilatérales, ou des signes provenant des régions avoisinantes (obstructions otologiques ou nasales, rhinorrhée sérosanglante, des névralgies ou des paralysies oculomotrices).

Le diagnostic est avant tout histopathologique (10). Le bilan d'extension comprend un examen clinique complet avec un examen endoscopique, l'IRM du cavum, la TDM de la tête et du cou et le TEP-scanner (5).

La prise en charge thérapeutique se fait habituellement par radiothérapie conformationnelle avec modification d'intensité seule pour les tumeurs peu évoluées (T1-T2, sans atteinte ganglionnaire). Une association de radiochimiothérapie représente le traitement standard pour les stades localement avancés (5). Des résultats contradictoires existent actuellement concernant l'utilisation de chimiothérapie adjuvante chez ces patients (7). L'immunothérapie dirigée contre les antigènes du virus fait l'objet de recherche clinique et pourrait représenter une alternative pour les patients avec un cancer métastatique (7).

La surveillance est axée sur la détection précoce de rechutes (5). Elle repose principalement sur un examen ORL, endoscopique et d'imagerie (du cavum et du cou) (10).

Malgré sa nature agressive, il s'agit d'un cancer radio- et chimio sensible. Une réduction significative de mortalité est constatée ces dernières années grâce aux avancées dans la prise en charge : dépistage associé à des meilleures techniques d'imagerie, amélioration de la radiothérapie (diminution de toxicité), des traitements systémiques plus efficaces (7).

La survie des malades est d'autant meilleure que la prise en charge est précoce, d'où l'intérêt des techniques facilitant le diagnostic ou permettant de détecter précocement une rechute ou une métastase (2).

Il est à noter qu'il n'y a pas de dépistage organisé de ce cancer rare en France (cf. le chapitre 3.3). Ce dépistage est effectué dans les zones endémiques le plus souvent en utilisant les tests sérologiques EBV, suivis de l'endoscopie en cas de résultats positifs (11, 12). De nouvelles publications étudient également la place de la PCR EBV dans le dépistage de ce cancer (7).

1.4 EBV et cancer du rhinopharynx

1.4.1 Principes généraux (physiopathologie)

Les patients atteints du cancer du rhinopharynx se caractérisent par une augmentation des taux d'anticorps anti-EBV et de la charge virale EBV (3). Cette augmentation a été constatée avant l'apparition du cancer clinique également, chez les sujets à risque ou atteints de carcinome infra-clinique. Une fois le traitement mis en place, on note une diminution de ces marqueurs, et leur ré-ascension à distance ou des taux persistants suggéraient une rechute (7, 8).

La majorité des publications évoque le profil sérologique spécifique des patients atteints du cancer du rhinopharynx, qui se caractérise classiquement par l'élévation des anticorps IgA anti-EA et/ou anti-VCA (11), mais il existe des publications citant également les IgG anti-EA⁷ et anti-VCA⁷ (2, 13).

⁷ <http://www.orl-hopital-lariboisiere.com/cancer-rhynopharynx-cavum.html>.

1.4.2 Rôle des examens biologiques de recherche de l'EBV dans la prise en charge du carcinome du rhinopharynx

Le suivi de ces marqueurs (anticorps spécifiques ou charge virale EBV) pourrait donc permettre d'identifier les patients à risque et de détecter précocement le cancer ou les rechutes/métastases. Ces marqueurs pourraient également compléter la classification classique de stade de cancer (TNM⁸) (7, 8).

La littérature suggérerait donc un rôle des tests biologiques liés à l'EBV (tests sérologiques ou PCR EBV quantitative) dans le dépistage du cancer de rhinopharynx⁹, le bilan (afin de déterminer le stade du cancer et le pronostic), ainsi que dans le suivi post-thérapeutique de ce cancer (déterminer le pronostic, prédire la rechute).

Par ailleurs, la charge virale EBV est citée dans la littérature comme marqueur potentiel pour guider la mise en place de chimiothérapie adjuvante. Cette indication est en cours de validation, sur la base d'un essai clinique dont les premiers résultats ne seront disponibles qu'en 2021 (5).

Enfin, l'intérêt des tests sérologiques comme aide dans les diagnostics histologiques difficiles, conjointement avec un scanner des voies aérodigestives supérieures, a également été cité⁷. Cependant, une revue générale écrite par l'équipe de l'Hôpital européen Georges Pompidou précise que la sérologie n'intervient pas dans le cadre du diagnostic (14).

Il est à noter que certaines publications considèrent la PCR supérieure aux tests sérologiques dans les indications citées ci-dessus, en raison de plusieurs limites des tests sérologiques, notamment des valeurs de spécificité et de sensibilité diagnostiques variables d'une étude à l'autre et selon les populations étudiées (2), des résultats contradictoires concernant leur valeur pronostique ou la difficulté de déterminer une concentration discriminante entre les patients en rémission et ceux en rechute (8).

Néanmoins, quelques limites de l'utilisation de la PCR EBV dans la cadre du cancer du rhinopharynx sont également recensées : la variabilité des méthodes de quantification, la difficulté de déterminer une concentration discriminante, ainsi que la nécessité d'association des résultats de la PCR aux résultats de l'imagerie, à cause de résultats faussement positifs (autres tumeurs associés à une infection virale EBV (lymphomes)) ou négatifs (5).

Cette mesure peut être effectuée dans le plasma ou le sérum. Certaines publications reportent des meilleurs résultats avec le plasma (15).

1.5 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

Seul l'acte de sérologie EBV est actuellement inscrit à la NABM. Il s'agit de la recherche des anticorps IgA, anti-EA ou anti-VCA (code 1719), qui fait référence à la recherche des anticorps EBV spécifiques dans le « diagnostic de lymphome ou de carcinome du nasopharynx ».

En ce qui concerne la PCR quantitative virale en temps réel, elle est inscrite sur la liste complémentaire de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) G03 du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), avec le libellé « PCR ADN viral classique ou temps réel quantitative » (code N135), qui est donc un libellé commun quel que soit le virus recherché et sans restriction d'indication. Cette inscription signifie que l'acte est financièrement pris en charge par la collectivité lorsqu'il est réalisé en établissement de santé.

⁸ TNM = *Tumor Nodes Metastasis*, système international de classement de cancers, en fonction de la propagation sur le site de la tumeur (T), dans les ganglions (*nodes*-N) voisins et à distance – métastases (M).

⁹ Pour rappel, il n'y a pas de dépistage organisé en France. Pour plus de détails sur cette indication, cf. le chapitre 1.3.

2. Méthode

Conformément à la feuille de route (1), pour rédiger cette note de problématique, la HAS a pris en considération :

- les données de la littérature synthétique (revues systématiques, méta-analyses, recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique) identifiées par une recherche systématique ;
- les études cliniques en cours (recherchées sur le site clinicaltrials.gov) ;
- la position de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du rhinopharynx.

2.1 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.1.1 Littérature synthétique

La recherche documentaire a été conduite de manière suivante :

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire

Sources interrogées	<i>Medline</i>
Recherches complémentaires	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche du 01/2009 au 11/2015, veille documentaire jusqu'à mars 2016

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche a permis d'identifier 55 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire manuelle), dont 14 doublons.

Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter 26 documents sans lien avec le sujet, ou ne correspondant pas au format de publication recherché.

Sur les 15 documents restant, ont été exclus après un examen du document intégral, ceux qui n'abordaient pas explicitement la place de la charge virale, la PCR ou des tests sérologiques EBV ; les documents n'ayant pas inclus une revue de la littérature ; les recommandations sans gradations ; les revues mal indexées.

De plus, n'ont été retenus pour l'analyse que les documents portant sur les indications demandées (et effectuées en France). Tous les documents portant sur le dépistage du cancer du rhinopharynx, ou sur le diagnostic avec la PCR EBV, ont ainsi été exclus, car hors champ.

De même, les documents portant sur les anticorps déjà inscrits à la nomenclature (IgA) dans le cadre du diagnostic du cancer du rhinopharynx n'ont pas été retenus pour l'analyse.

À l'issue de cette sélection, ont été retenues pour l'analyse :

- pour la PCR : deux recommandations de bonne pratique et une méta-analyse ;
- pour les tests sérologiques : aucune publication.

La qualité méthodologique des recommandations sélectionnées a été analysée en s'appuyant sur le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » de la HAS¹⁰ et la grille « *Agree II* » du consortium *Agree*¹¹. La qualité méthodologique de la méta-analyse a été appréciée à l'aide de la grille PRISMA¹².

Il est à noter qu'il n'y a pas eu de sélection des publications sur critères de qualité méthodologique compte tenu de l'objectif de ce document (établir l'état des lieux) et du faible nombre de publications identifiées correspondant aux critères de recherche.

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans la Figure 1.

2.1.2 Études cliniques en cours

Les essais cliniques prévus, en cours ou non encore publiés ont été recherchés dans le registre d'essais cliniques du *National Institute of Health* (NIH) - *clinicaltrials.gov*. Cette recherche s'est faite en janvier 2016, avec une veille jusqu'au mars 2016.

Trente-neuf essais cliniques ont été identifiés utilisant les mots clés « *Epstein-Barr* » et « *Nasopharyngeal Carcinoma* ». Onze études traitent de la charge virale ou des tests sérologiques EBV :

- trois études randomisées sur l'utilisation de la charge virale pour guider la chimiothérapie adjuvante (premiers résultats 2018) ;
- une sur l'utilisation du vaccin anti-EBV (phase I), avec comme objectif secondaire de suivre la charge virale EBV (terminée, les résultats sur la charge virale sont purement observationnels - lien entre la charge virale et le devenir du patient) ;
- une non-randomisée sur l'efficacité de la radiothérapie, la chimiothérapie et de l'amifostine chez les enfants, avec comme critère secondaire la valeur prédictive et pronostique de la charge virale EBV (en cours, pas de date de fin, premiers résultats étaient dus pour décembre 2014) ;
- une non-randomisée sur l'efficacité de la chimiothérapie (phase II) chez les patients avec métastases, avec comme critère secondaire la valeur pronostique de la charge virale EBV (fini, pas de résultats) ;
- une sur l'utilisation du TEP scan et de la charge virale (objectif secondaire) pour définir le stade et le suivi du cancer (observationnelle, résultats attendus pour février 2017) ;
- une sur l'utilité clinique du dépistage par sérologie EBV (terminée mais pas de résultats) ;
- une sur l'utilisation de la charge virale dans le cancer du rhinopharynx (observationnelle, fin 2018) ;
- une sur l'utilisation de la charge virale pour le dépistage (observationnelle, fin 2023) ;
- une sur la reproductibilité de la mesure de la charge virale dans les prélèvements nasaux (en cours, pas de date de fin).

Les principales caractéristiques de ces études sont présentées dans le chapitre 3.2. Les études portant sur le dépistage ou les performances analytiques n'ont pas été analysées, car hors champ.

2.2 Recueil de la position des professionnels

La consultation de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer du rhinopharynx a consisté à contacter les principaux centres du réseau REFCOR (Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares) :

- Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif ;
- CHRU Lariboisière ;

¹⁰ <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>.

¹¹ http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

¹² *PRISMA Checklist*, à partir de <http://prisma-statement.org/>.

- Hôpital européen Georges Pompidou ;
- CHRU de Montpellier ;
- CHRU de Lille ;
- CHRU de Marseille.

Les centres ont été sélectionnés compte tenu de leur expertise dans le traitement du cancer de rhinopharynx, ainsi que de la localisation du centre, afin d'assurer une répartition géographique homogène. Ces centres ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹³.

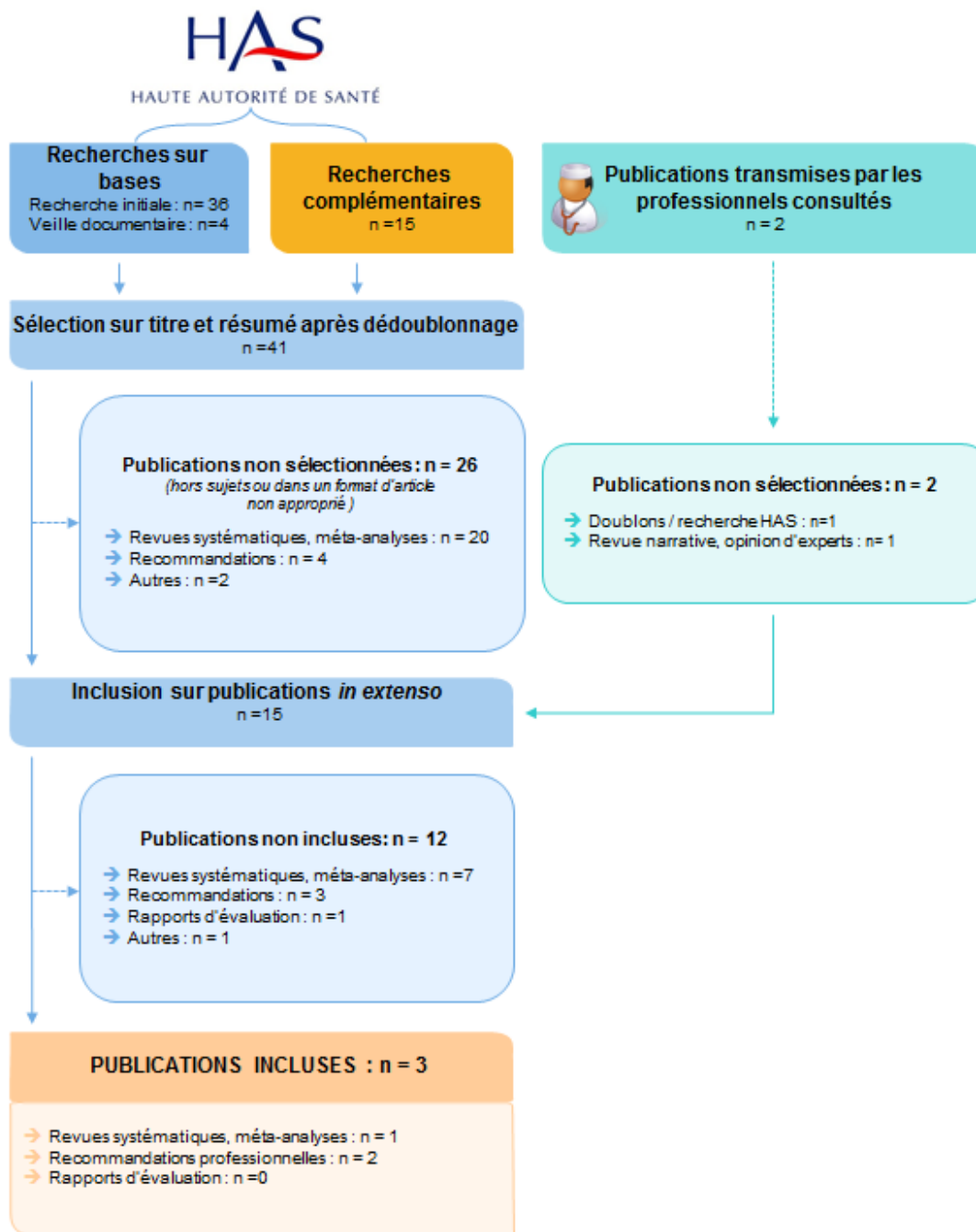
Deux professionnels de santé ont répondu à la sollicitation de la HAS : le Dr Pierre Blanchard (radiothérapeute à l'IGR) et le Pr Renaud Garrel (médecin ORL et spécialiste de chirurgie cervico-faciale au CHRU de Montpellier). Les réunions téléphoniques ont eu lieu en novembre et décembre 2015.

La synthèse de la position recueillie est présentée dans le chapitre 3.3. Les comptes rendus *in extenso* se trouvent en Annexe 3.

¹³ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>.

Figure 1. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques



3. État des lieux des connaissances disponibles

3.1 Littérature synthétique

3.1.1 PCR EBV

Trois publications synthétiques portant sur l'utilisation de la PCR EBV dans le bilan initial ou suivi du cancer du rhinopharynx ont été sélectionnées :

- une méta-analyse de 2015 (16) étudiant la valeur pronostique de la charge virale EBV dans le plasma avant, en cours et après le traitement de ce cancer ;
- une recommandation de bonne pratique, portant sur la prise en charge des cancers de la tête et du cou, dont le cancer du rhinopharynx, et provenant du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), de 2015 (dernière actualisation) (9) ;
- une recommandation de bonne pratique, portant sur la prise en charge du cancer du rhinopharynx, et provenant concomitamment de la Société européenne d'oncologie médicale, de la Société européenne de la tête et du cou, et de la Société européenne de radiothérapie et oncologie, de 2012 (10).

► Méta-analyse

La méta-analyse (16) étudie le lien entre la charge virale EBV dans le plasma (avant, en cours et après le traitement) et la survie globale (critère de jugement principal), la survie sans progression, sans métastases et sans rechute locorégionale (critères de jugements secondaires). Les auteurs concluent notamment qu'une charge virale élevée avant le traitement (HR 2,81 [2,44-3,24] IC 95 %) et une charge virale détectable après le traitement (HR 4,26 [3,26-5,57] IC 95 %) sont des facteurs pronostiques de survie à long terme chez les patients sans métastases. Cependant, ils considèrent que la charge virale avant le traitement ne prédit pas l'évolution clinique chez les patients récidivants ou présentant des métastases (HR 1,87 [0,93-3,74] IC 95 %). Il est à noter que ce résultat ressort d'une analyse en sous-groupe ayant inclus deux études seulement.

Sur la base de ces observations, les auteurs proposent comme perspective une prise en charge thérapeutique différente en fonction de ce marqueur. Ainsi, ils proposent que la stratégie thérapeutique de patients sans métastases soit déterminée en fonction de la valeur de la charge virale EBV avant le traitement, avec des stratégies plus agressives (chimiothérapie néo-adjuvante et une radiochimiothérapie concomitante par exemple) proposées aux patients avec une charge supérieure à 4 000 copies/ml¹⁴. Les patients avec une charge virale inférieure pourraient être traités par radiothérapie uniquement. De même, ils suggèrent de proposer la chimiothérapie adjuvante seulement aux patients avec une charge virale détectable après le traitement de première intention. Les auteurs néanmoins soulignent que des études contrôlées randomisées d'utilité clinique sont nécessaires afin de confirmer leurs propositions. Il est à noter que ces propositions font référence à l'utilisation de la PCR EBV pour guider la mise en place de la chimiothérapie dans un contexte adjuvant ou néoadjuvant, qui ne fait pas actuellement objet de consensus (cf. chapitre 1.3).

Les auteurs émettent des réserves à leurs observations en raison de plusieurs limites des études incluses dans cette méta-analyse. Elle a en effet inclus quatorze études non-randomisées, prospectives mais aussi rétrospectives (n=6), avec des seuils différents de charge virale (permettant de distinguer les différentes évolutions), des populations hétérogènes (sans et avec métastases), des durées de suivis différentes et de qualité méthodologique variable. Une hétérogénéité modérée a ainsi été constatée lors de l'analyse sur le critère de jugement principal : 47 % pour la valeur de la charge virale avant le traitement (expliquée par l'inclusion de populations hétérogènes) et 48 %

¹⁴ Sur la base des résultats d'une analyse en sous-groupe, ayant trouvé un HR plus important pour les études utilisant ce seuil, que pour celles utilisant le seuil de 1 500 copies/ml.

pour la valeur de la charge virale après le traitement (expliquée par l'hétérogénéité des seuils permettant de distinguer les différentes évolutions dans les études). Il est à noter que les auteurs ont utilisé un modèle à effet fixe pour réaliser cette méta-analyse.

► Recommandations de bonne pratique

La recommandation américaine (9) suggère que la recherche de l'ADN EBV serait possible lors du diagnostic et bilan initial (« *consider EBV DNA testing* »), ainsi qu'au cours du suivi post-traitement de ce cancer (« *consider EBV DNA monitoring* »). Ces préconisations sont associées à un grade 2A (c'est-à-dire, basées sur des études de faible niveau de preuve ; obtenues une approbation d'au moins 85 % de membres du panel NCCN). Cette recommandation ne fournit pas plus de détails, ni sur les examens exacts à réaliser, ni sur l'impact de leur résultat. Cependant, les références citées pour l'examen dans le cadre du diagnostic et du bilan initial portent sur des examens qualitatifs (détection des ARN par hybridation *in situ*, PCR qualitative sur l'échantillon tumoral).

La recommandation européenne (10) mentionne la charge virale EBV dans le chapitre portant sur le bilan, et affirme la valeur pronostique de cette mesure dans le plasma ou le sérum, aussi bien avant qu'après le traitement (grade associé B III : recommandation de niveau intermédiaire, basée sur avis d'experts). Cependant, elle ne cite pas la PCR EBV parmi les examens de routine dans le cadre du bilan ou du suivi. Elle n'indique pas non plus le seuil permettant de distinguer les différentes évolutions, ni l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge médicale (en pré-thérapeutique ou en post-thérapeutique). Il est à noter que cette recommandation cite trois études comme fondement de l'affirmation de la valeur pronostique de la charge virale EBV, qui sont des études observationnelles, dans lesquelles une corrélation a été trouvée entre la charge virale et le devenir clinique du patient, mais qui n'informent pas sur l'utilité clinique de cet examen (nature et impact de la décision).

À noter que la qualité méthodologique est faible puisque les deux recommandations ne remplissent pas tous les critères de qualité de la grille *Agree II*, notamment en ce qui concerne la présentation de la stratégie de recherche et de sélection documentaire (pas de détails sur les mots clés utilisés, les sources consultés, la période couverte, les critères de sélection d'études).

Ces publications indiquent que la charge virale EBV reflète vraisemblablement l'état du patient et pourrait être un élément pronostique. Sur cette base, les recommandations l'évoquent dans les éléments à prendre en compte.

Cependant, ces publications ne contiennent aucune donnée de preuve sur l'utilité clinique de cet examen et les recommandations ne précisent pas l'impact du résultat sur la prise en charge médicale du patient. Elles rappellent par ailleurs l'absence d'études contrôlées randomisées dans le domaine.

3.1.2 Tests sérologiques

Comme évoqué dans le chapitre 2.1, aucune publication synthétique identifiée ne porte sur les anticorps supplémentaires à rechercher (de type IgG) ni sur l'indication supplémentaire à inscrire (suivi du cancer). En particulier, les deux recommandations de bonne pratique portant sur la prise en charge du cancer du rhinopharynx en général (diagnostic, bilan initial, traitement et suivi) (9, 10) (analysées dans le chapitre 3.1.1) ne font pas mention des tests sérologiques EBV ni dans le diagnostic, ni dans le suivi de ce cancer.

Par ailleurs, on peut noter que sur les cinq publications synthétiques identifiées par la recherche bibliographique mais non sélectionnées, et qui mentionnent spécifiquement les tests sérologiques (une revue systématique de la collaboration Cochrane (12), deux méta-analyses (17, 18), un rap-

port d'évaluation technologique (19) et une recommandation de bonne pratique singapourienne (11)) :

- trois (12, 11, 19) portent sur les anticorps déjà inscrits ou ne faisant pas l'objet de la demande ; ces publications concernent en plus le dépistage de ce cancer (hors champ) ;
- deux (17, 18) étudient bien une des deux indications qui font l'objet de ce travail (le diagnostic), mais pour des anticorps déjà inscrits (IgA anti-VCA).

Ces publications confirment la combinaison des anticorps déjà inscrite¹⁵.

3.2 Études cliniques en cours

Plusieurs études intégrant la charge virale EBV dans la prise en charge médicale des patients sont mentionnées sur le site clinicaltrials.gov (voir ci-dessus chapitre 2.1.2).

Il s'agit, pour une part d'études observationnelles dans lesquelles la charge virale est un critère secondaire, ce qui indique le caractère très exploratoire de ces études concernant la charge virale.

D'autre part, dans trois études contrôlées randomisées, la charge virale est mesurée chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement (radiochimiothérapie ou radiothérapie). Le résultat de cet examen est utilisé pour décider de la deuxième ligne de traitement (chimiothérapie adjuvante) :

- dans deux de ces études, les patients avec une charge virale détectable sont tirés au sort pour recevoir ou pas la chimiothérapie adjuvante ;
- dans la troisième étude, les patients avec une charge virale détectable sont tirés au sort pour recevoir une chimiothérapie adjuvante ou une autre, et les patients sans charge virale détectable sont tirés au sort pour recevoir ou pas une chimiothérapie adjuvante.

Ces essais apporteront donc, en fonction de leurs résultats, des réponses quant à l'intérêt clinique de l'utilisation de la PCR EBV comme marqueur guidant la mise en place de la chimiothérapie adjuvante. Comme déjà évoqué, il est à noter que l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante ne fait pas actuellement objet de consensus (cf. chapitre 1.3).

Les premiers résultats de ces trois études sont attendus pour fin 2018.

A noter qu'aucune étude contrôlée randomisée traitant d'un autre exemple d'impact de la charge virale EBV sur la prise en charge du cancer du rhinopharynx, par exemple son utilisation avant la première ligne de traitement, n'a été identifiée dans la base clinicaltrials.gov.

¹⁵ A noter que la revue systématique de la collaboration Cochrane (12) ne conclut pas, faute d'études contrôlées randomisées sur le sujet.

Tableau 2. Principales caractéristiques des essais cliniques en cours identifiés

Titre (identifiant)	Objectif principal	Traitement		Date de fin indiquée
		ADN détectable	ADN non détectable	
<i>Individualized treatment in treating patients with stage II-IVB Nasopharyngeal Cancer based on EBV DNA</i> (NCT02135042)	1) Comparer l'efficacité de la gemcitabine et le paclitaxel à la combinaison de cisplatine et fluorouracile (5-FU) 2) Comparer la chimiothérapie adjuvante (cisplatine et fluorouracile) à la stratégie de surveillance (essai de non-infériorité)	Allocation randomisée : cisplatine + 5FU vs gemcitabine + paclitaxel	Allocation randomisée : cisplatine + 5FU vs absence d'intervention	Juillet 2021 (fin de recueil de données)
<i>A phase III Trial in NPC with post-radiation detectable plasma EBV DNA</i> (NCT02363400)	Démontrer l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante chez les patients avec une charge virale détectable après la première ligne de traitement	Allocation randomisée : MEP + tegafur-uracil vs absence d'intervention	* Seulement les patients avec la charge virale persistante dans le sang sont inclus dans l'étude	Décembre 2019 (fin de recueil de données) ; Décembre 2022 (fin de l'étude)
<i>A Trial of Adjuvant Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Patients with Residual EBV DNA following radiotherapy</i> (NCT00370890)	Etudier l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante utilisant gemcitabine et cisplatine chez les patients à haut risque avec une charge virale détectable après la première ligne de traitement (radiothérapie avec ou sans cisplatine)	Allocation randomisée : gemcitabine + cisplatine vs absence d'intervention	* Seulement les patients avec la charge virale persistante dans le sang sont inclus dans l'étude	Décembre 2018

3.3 Retour des professionnels de santé interrogés

Les professionnels de santé ayant répondu à la sollicitation de la HAS, ont confirmé que les tests biologiques liés à l'EBV (PCR ou sérologie) étaient utilisés en France dans le bilan initial et le suivi du carcinome du rhinopharynx. Ils sont utilisés principalement afin de prédire le risque de rechute (conjointement avec d'autres examens) et d'orienter la stratégie de surveillance. Les professionnels précisent que la PCR EBV peut être utilisée pour dépister les récurrences, mais que l'intérêt clinique de cette démarche n'a pas encore été démontré.

Les consultations réalisées 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 du CHRU de Montpellier considère néanmoins que les publications récentes suggèrent que la PCR EBV pourrait bientôt remplacer les tests sérologiques.

Les deux professionnels ont confirmé l'absence de recommandations françaises dans le domaine¹⁶, la pratique courante étant majoritairement guidée par les recommandations asiatiques. Le Dr Blanchard de l'IGR a indiqué la publication au printemps 2016 des recommandations de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) pour la pratique de la radiothérapie externe et la curiethérapie, incluant le traitement du cancer du rhinopharynx. Compte tenu de son champ, il est peu probable que cette recommandation contienne des préconisations précises sur les examens biologiques liés à l'EBV.

Par ailleurs, les deux professionnels de santé ont confirmé que, comme il s'agit d'un cancer rare, il n'y a pas de dépistage organisé en France.

Il est à noter que deux autres centres du réseau REFCOR, qui n'ont pas répondu à la sollicitation de la HAS, ont publié des documents sur la prise en charge du cancer du rhinopharynx :

- l'Hôpital Lariboisière a édité une fiche¹⁷ qui mentionne l'utilisation de la sérologie en cas de diagnostic histologique difficile (conjointement avec un scanner) et dans le suivi de ce cancer (leur ré-augmentation suggérant une récurrence) ;
- la revue générale publiée par l'équipe médicale de l'HEGP (14) n'évoque que les tests sérologiques et uniquement pour le suivi, et précise que ces tests n'ont pas leur place dans le diagnostic.

Ces publications ne citent aucune référence qui permettrait de compléter les données issues de l'analyse de la littérature synthétique.

¹⁶ En effet, une seule recommandation de bonne pratique française a été identifiée par la recherche bibliographique, provenant de la Société française d'oto-rhino-laryngologie (SFORL) (13). Cette recommandation date de 2006, et précise qu'elle ne représente pas « *un recueil de données de la littérature* ». Faute de mise à jour et de revue de la littérature, cette recommandation n'a pas été retenue pour l'analyse critique.

¹⁷ <http://www.orl-hopital-lariboisiere.com/cancer-rhynopharynx-cavum.html> (date de dernière consultation 18 mars 2016).

Synthèse et conclusion

La HAS, suite à une saisine de la CNAMTS, a évalué, dans le bilan initial et le suivi du carcinome indifférencié du rhinopharynx, la charge virale EBV sanguine et l'extension de l'acte de sérologie à trois autres anticorps (en plus des IgA anti VCA et anti EA déjà inscrits), en vue de leur inscription sur la NABM (liste des actes pris en charge par l'assurance maladie lorsqu'ils sont réalisés par des laboratoires de biologie médicale privés).

Pour rappel, la charge virale est déjà prise en charge financièrement lorsqu'elle est réalisée dans les établissements de santé (inscription sur la MERRI-RIHN).

Le cancer du rhinopharynx est un cancer très rare en France, de diagnostic difficile et à haut potentiel métastatique. Étant donné son lien physiopathologique avec le virus EBV, il est considéré que l'utilisation des marqueurs EBV (PCR quantitative et tests sérologiques EBV) pourrait permettre d'identifier les patients à risque de rechute/métastases et leur détection précoce, ou pourrait déterminer le stade du cancer ou orienter la prise en charge thérapeutique.

La HAS a effectué une revue de la littérature synthétique et une recherche des études cliniques en cours, et a consulté les professionnels de santé afin d'établir un état des lieux des connaissances disponibles sur la place de la PCR quantitative EBV dans le bilan et le suivi de ce cancer et des tests sérologiques non-inscrits actuellement à la NABM dans le diagnostic et le suivi de ce cancer.

Les résultats de ce travail indiquent que la PCR quantitative EBV posséderait une valeur pronostique lorsqu'elle est réalisée avant ou après le traitement de ce cancer. Cependant, aucune littérature de haut niveau de preuve n'a été identifiée mesurant l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge médicale du cancer du rhinopharynx. Des études contrôlées randomisées sont actuellement en cours pour démontrer cet intérêt potentiel (notamment en ce qui concerne le traitement de chimiothérapie adjuvante).

Il est à noter que ce travail n'a identifié ni de seuil décisionnel formellement validé pour la charge virale avant le traitement, ni le meilleur échantillon pour effectuer la mesure (plasma ou sérum).

En ce qui concerne les examens de sérologie EBV, aucune donnée synthétique n'a été identifiée portant sur les anticorps autres que ceux déjà inscrits à la NABM dans le cadre du diagnostic. De plus, aucune donnée synthétique n'a été identifiée portant sur leur place dans le suivi de ce cancer.

Ce travail a, par ailleurs, permis de supposer une hétérogénéité des pratiques en France, avec une utilisation de la sérologie ou de la PCR EBV dans cette indication, la PCR étant en cours de diffusion. Il est à noter que les données de la littérature synthétique n'ont pas non plus apporté de précision quant à une supériorité supposée de la PCR par rapport aux tests sérologiques dans cette indication.

À noter que le manque d'études contrôlées randomisées dans ce domaine est évoqué de manière générale dans la littérature.

Au total, la HAS considère que si les données identifiées et analysées suggèrent un intérêt de ces examens dans la prise en charge médicale des patients, elles apparaissent toutefois à ce stade insuffisamment matures, des études cliniques étant actuellement en cours.

Par ailleurs, considérant la faible prévalence de ce cancer dont la prise en charge s'effectue habituellement dans des services spécialisés des établissements de santé, la HAS s'interroge sur l'opportunité d'une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le Tableau 3 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 36. Une veille a été réalisée jusqu'à mars 2015, et quatre documents supplémentaires ont ainsi été identifiés.

Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude/sujet		Période
Termes utilisés		
Carcinome du rhinopharynx et infection par le Virus Epstein-Barr (EBV)		01/2009 - 11/2015
Etape 1	(Epstein-Barr Virus Infections OR Herpesvirus 4, Human/genetics OR Herpesvirus 4, Human/isolation and purification)/de OR (Epstein-Barr Virus Infections OR EBV Infection* OR Herpes Virus 4 OR Epstein-Barr)/ti,ab OR EBV/ti	
ET		
Etape 2	Nasopharyngeal carcinoma/sc OR Nasopharyngeal Neoplasms/de OR (Nasopharynx Cancer* OR Nasopharyngeal cancer* OR Nasopharyngeal carcinoma OR Nasopharynx carcinoma OR undifferentiated nasopharyngeal carcinoma)/ti,ab OR (carcinoma/ti AND (nasopharynx OR nasopharyngeal)/ti)	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematic literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane database syst rev/ta	
Diagnostic par PCR d'une infection par EBV		01/2009 - 11/2015
Etape 1		
ET		
Etape 4	(DNA, Viral/blood OR Viral Load OR Viremia OR Polymerase Chain Reaction)/de OR (Viral load[title/abstract] OR (EBV DNA-emia OR EBV surveillance OR load)/ti,ab OR (quantification OR quantitative OR monitoring OR Polymerase Chain Reaction OR PCR)/ti	
ET		
Etape 3		

Type d'étude/sujet		Période
Diagnostic Sérologique d'une infection par EBV		01/2009 - 11/2015
Etape 1		
ET		
Etape 5	(Enzymoimmunoassay OR enzyme immunoassays OR Enzyme Immunoassays OR EIA OR Enzyme linked immunosorbent assay OR Elisa OR immunofluorescence assays OR Chemiluminescence immunoassay OR Chemiluminescent immunoassay OR serodiagnosis OR Serostatus OR EBNA OR Virus Capsid Antigen OR VCA OR Epstein Barr Nuclear Antigen OR early-antigen)/ti,ab OR serologic test*/ti OR (Immunoenzyme Techniques OR Agglutination Tests OR Fluorescent Antibody Technique OR Immunoassay OR Serologic Tests OR Epstein-Barr Virus Nuclear Antigens OR Antibodies, Viral/immunology OR Antibodies, Viral/blood OR Capsid/immunology OR Capsid Proteins/blood OR Capsid Proteins/immunology OR Immunoglobulin G/blood OR Immunoglobulin M/blood)/de OR OR (Epstein-Barr virus early antigen OR EBV-encoded nuclear antigen 1 OR Epstein-Barr viral capsid antigen OR EBV-associated membrane antigen, Epstein-Barr virus)/sc	
ET		
Etape 3		

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique ; ot : mots clés de l'auteur ; sc : concept supplémentaire

Liste des sites consultés

Agence de la biomédecine - ABM
 Bibliothèque médicale Lemanissier
 Bibliothèque interuniversitaire de médecine - BIUM
 Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
 Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT
 Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
 Expertise collective INSERM
 Fédération française d'infectiologie - FFI
 Haute Autorité de santé - HAS
 Institut national du cancer- INCA
 Société française de médecine générale - SFMG
 Société française de microbiologie - SFM

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
 Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
 Alberta Medical Association
 American Cancer Society - ACS
 American College of Physicians - ACP
 Australia and New Zealand Horizon Scanning Network
 California Technology Assessment Forum - CTAF
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
 Canadian Society of Microbiologists - CSM
 Canadian Task Force on Preventive Health Care
 Centers for Disease Control and Prevention
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
 Centre for Reviews and Dissemination databases
 Clinical Practice Guidelines Portal
 Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC
European Society for Medical Oncology - ESMO
Euroscan
Guidelines International Network - GIN
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Health Technology Assessment – International - HTAi
International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA
Infectious Diseases Society of America - IDSA
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta - IHE
Institute of Medicine - IOM
National Comprehensive Cancer Network
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment - NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Technology Assessment Programme
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
NHS Evidence
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
SAGE Directory (Standards and Guidelines Evidence)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA
World Health Organization Infectious diseases

Annexe 2. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire	10
Tableau 2. Principales caractéristiques des essais cliniques en cours identifiés	17
Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i>	20
Figure 1. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques	13

Annexe 3. Comptes rendus des auditions de professionnels de santé

Entretien avec Dr Pierre Blanchard, Service de Radiothérapie à l'Institut Gustave Roussy, du 13 novembre 2015

1. Prise en charge du cancer du rhinopharynx

Le cancer du rhinopharynx est une maladie rare, avec 300 cas par an (tous stades compris). Les patients sont majoritairement d'origine maghrébine ou sud-est asiatique (Vietnamiens, Chinois). Une grande majorité de ces patients est relativement jeune (environ 30 ans). Le cancer est souvent détecté dans un stade avancé (80 % des cas). Le traitement consiste en une radiothérapie, souvent associée à une chimiothérapie concomitante. La plupart des centres en France administrent également la chimiothérapie néo-adjuvante, c'est-à-dire avant la radiochimiothérapie concomitante. Il est à noter que les positions concernant l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante dans le traitement de ce cancer ne sont pas consensuelles (entre les différents centres en France, mais également par rapport aux recommandations internationales). Le point consensuel est qu'en cas de maladie localement avancée, le traitement clé est la radiochimiothérapie concomitante.

La prise en charge du cancer du rhinopharynx n'est pas centralisée en France, les patients sont admis dans des hôpitaux locaux. L'IGR traite une cinquantaine de cas par an.

2. Tests biologiques dans le cancer du rhinopharynx

Il y a un lien démontré entre l'EBV et le cancer du rhinopharynx. Pour cette raison, la sérologie EBV a été longtemps utilisée pour suivre l'évolution de ce cancer. Il se peut qu'il y ait encore des centres qui utilisent ces tests, mais à l'IGR c'est la PCR EBV dans le sang qui a complètement remplacé la sérologie.

Il n'y a pas de dépistage précoce de ce cancer en France. La PCR quantitative EBV est utilisée dans le bilan initial et dans le suivi de ce cancer, notamment afin de prédire le risque de rechute. Un patient est considéré comme guéri, si la charge virale EBV devient nulle après le traitement initial.

Elle peut être utilisée également pour dépister les récurrences, mais l'intérêt clinique de cette démarche à long terme n'est pas encore démontré (il faudrait démontrer que le dépistage et le traitement précoce des récurrences améliore le pronostic des patients, ce qui est difficile à mettre en évidence en pratique).

Enfin, en fonction des pratiques thérapeutiques, la PCR EBV peut également être utilisée afin de choisir la chimiothérapie adjuvante. Un essai visant à valider la PCR EBV comme marqueur dans cette indication (mise en place de la chimiothérapie) est actuellement en cours aux USA (NRGHN 001 - identifiant [clinicaltrials.gov NCT02135042](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02135042)).

Le suivi de ces patients est plus long que pour les autres cancers, du fait de leur âge jeune au diagnostic et de la possibilité de développer des toxicités tardivement après le traitement. Le suivi est effectué tous les deux-trois mois les deux premières années, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans, et ensuite en général une fois par an. La PCR EBV peut être demandée jusqu'à 15 ans après le traitement. Elle est de préférence effectuée à l'hôpital, lors de la consultation (donc pas dans le cadre d'une hospitalisation). Le suivi comprend également un examen clinique, l'imagerie et d'autres analyses biologiques.

3. Littérature

Il n'y a pas de recommandations françaises, la pratique est guidée par les recommandations asiatiques. La Société française de radiothérapie oncologique est en train de finaliser une recomman-

dation portant, entre autres, sur la prise en charge thérapeutique du cancer du rhinopharynx (pas encore publiée).

Entretien avec Pr Renaud Garell, Service d'ORL au CHRU de Montpellier, du 14 décembre 2015

1. Prise en charge du cancer du rhinopharynx

En France, la prise en charge du cancer du rhinopharynx n'est pas centralisée. Le CHU de Montpellier prend en charge environ 20 patients par an, dont 40 % sont de type caucasien.

Il est à noter qu'il n'y pas de dépistage organisé de ce cancer en France.

2. Tests biologiques liés à l'EBV dans le cancer du rhinopharynx

C'est la sérologie EBV qui est actuellement faite au CHU de Montpellier, dans le cadre du suivi du traitement. Les résultats servent à orienter les examens de surveillance (notamment la quantité) et à prédire le risque de rechute.

La sérologie EBV est également effectuée sous appel clinique, en cas de suspicion de rechute.

En ce qui concerne la PCR EBV, des nouvelles publications évoquent la possibilité de remplacer les tests sérologiques par cette technique dans la prise en charge du cancer du rhinopharynx (7).

3. Littérature

Il n'y a pas de recommandations nationales pour la prise en charge de ce cancer, une adaptation des recommandations asiatiques apparaîtra en 2016.

Ce cancer est étudié par le réseau REFCOR ; cependant, des effectifs pertinents sont difficiles à constituer.

Références

1. Haute Autorité de santé. 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. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
2. Karray-Hakim H, Ayadi W, Feki-Berrajah L. Mise au point sur les marqueurs du virus d'Epstein-Barr utilisés pour le diagnostic primaire du cancer du cavum et la détection de rechute ou métastases après traitement Rev Tun Infectiol 2009;3(1):1-5.
3. Périé S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Épidémiologie et anatomie des cancers ORL. Bull Cancer 2014;101(5):405-11.
4. Thariat J, Vignot S. Les essentiels du numéro spécial ORL. Bull Cancer 2014;101(5):402-4.
5. Jardel P, Thariat J, Blanchard P, Elloumi F, Toumi N, Bensadoun RJ, *et al.* Prise en charge des cancers du cavum (rhinopharynx). Bull Cancer 2014;101(5):445-54.
6. World Health Organization, Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARCPress; 2005.
<https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/BB9.pdf>
7. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2016;387(10022):1012-24.
8. Lee AWM, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer. Semin Radiat Oncol 2012;22(3):233-44.
9. National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancer. Washington: NCCN; 2015.
10. Chan ATC, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, *et al.* Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii83-5.
11. Ministry of Health of Singapore. Cancer screening. Singapore: MOH; 2010.
12. Yang S, Wu S, Zhou J, Chen XY. Screening for nasopharyngeal cancer (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;11:CD008423.
13. Société française ORL, Lacau St Guily J, Brasnu D, Andolenko P, Baril P, Chabolle F, *et al.* Recommandations de prise en charge des cancers ORL et des voies aérodigestives supérieures Paris: SFORL; 2006.
14. Hans S, Brasnu D. Cancer ORL : Conduite à tenir et traitement. Encycl Méd Chir Médecine Akos 2010;6-0470.
15. Han BL, Xu XY, Zhang CZ, Wu JJ, Han CF, Wang H, *et al.* Systematic review on Epstein-Barr virus (EBV) DNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian populations. Asian Pacific J Cancer Prev 2012;13(6):2577-81.
16. Zhang W, Chen Y, Chen L, Guo R, Zhou G, Tang 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 2015;94(20):e845.
17. Song C, Yang S. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. Pak J Med Sci 2013;29(3):885-90.
18. Li S, Deng Y, Li X, Chen QP, Liao XC, Qin X. Diagnostic value of Epstein-Barr virus capsid antigen-IgA in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. Chin Med J (Engl) 2010;123(9):1201-5.
19. Ministry of Health of Malaysia. Nasopharyngeal carcinoma screening Putrajaya: MOH; 2011.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Avril 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'objectif de cette note de problématique est de présenter l'état des lieux des connaissances existantes quant à l'utilisation de la PCR quantitative et certains tests sérologiques EBV dans le cadre du carcinome du rhinopharynx, fondé sur une analyse de la littérature synthétique, des études cliniques en cours et de la position des professionnels de santé
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.2 Recueil de la position des professionnels
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Irena GUZINA, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Dr Pierre BLANCHARD, Institut Gustave Roussy ; Pr Renaud GARREL, CHRU de Montpellier
Recherche documentaire	De janvier 2009 à mars 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Marie GEORGET, documentaliste, avec l'aide de Laurence FRIGERE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Irena GUZINA, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : avril 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route (février 2016), avis HAS (avril 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



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