

Carcinome nasopharyngé

En Tunisie

Incidence = *3.76 cas / 100.000 hab /an*

1^{er} cancer des VADS chez la femme

2^{ème} cancer, après le larynx, chez l'homme

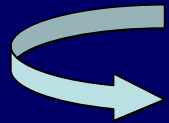
2 pics d'age : pic entre 40 et 60 ans → comme le reste du monde

pic < 25ans (20%) → spécifique Afrique du nord

Carcinome nasopharyngé

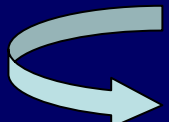
Répartition géographique inégale

1. Zones de haute incidence → *30 - 80 cas / 100.000 hab /an*



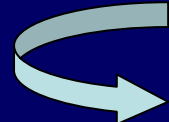
Pays du sud-est asiatique : Sud de la chine, Hong kong, Taiwan, Singapour...

2. Zones d'incidence intermédiaire → *2 - 9 cas / 100.000 hab /an*



Autres régions du sud-est asiatique (nord de la Chine)
Pourtour méditerranéen: **Afrique du nord**, Moyen-Orient, Turquie...
Soudan
Esquimaux d'Alaska et du Groenland

3. Zones de faible incidence → *0.1 - 0.5 cas / 100.000 hab /an*

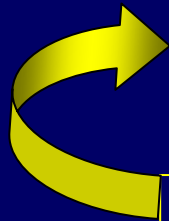


Australie, USA, Europe, Afrique du Sud

Carcinome nasopharyngé

Tumeur d'origine **épithéliale** localisée dans la **partie postérieure** du **cavum**

Une des tumeurs les plus **agressives** de la tête et du cou



Évolutivité tumorale importante
Potentiel métastatique élevé

Diagnostic du NPC difficile \Rightarrow tardif

Localisation profonde du cavum \rightarrow Examen / Biopsie difficiles

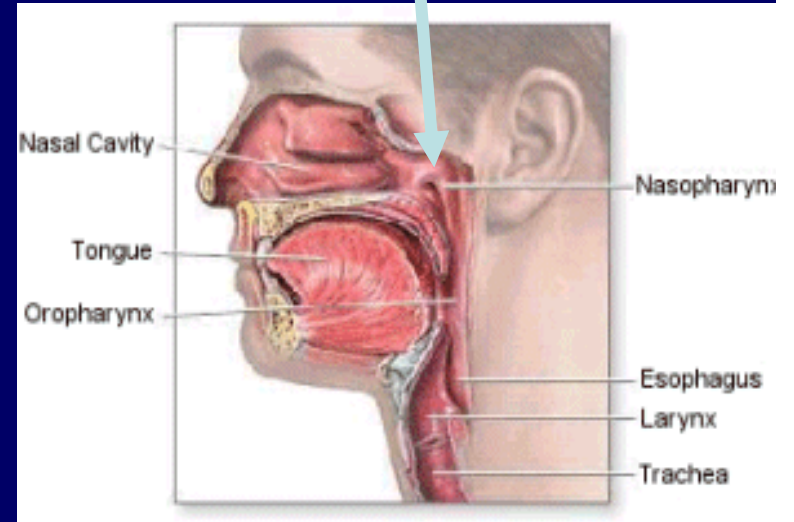
Signes d'emprunt souvent trompeurs

Adénopathies cervicales \rightarrow stade avancé

Obstruction nasale / épistaxis

Hypoacousie / bourdonnements d'oreille

Diagnostic **8 à 10 mois** après
premiers signes cliniques



Signes d'envahissement des nerfs crâniens

Troubles déglutition, dysphonie, névralgie faciale, diplopie, trismus

Métastases

Forme infiltrante \rightarrow Biopsies faussement négatives

Diagnostic du NPC difficile \Rightarrow tardif

NPC fortement suspect

Adénopathies cervicales sans point de départ décelable

cavum libre

ou

biopsie (-)

Doute à l'examen anatopath entre NPC et autres pathologies tumorales

Survie des malades



Diagnostic précoce du NPC

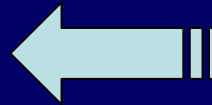
Détection précoce des rechutes ou métastases après traitement

NPC très radiosensible → Excellentes réponses initiales



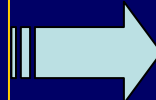
Récidive locorégionale 20 à 50 %
Métastases > 30 %

Identification des patients
à haut risque de récurrence



Traitement primaire plus intensif
ou
Traitement adjuvant

Amélioration du pronostic



Meilleure survie des malades



Moyens

d'aide au diagnostic
de dépistage
de suivi après traitement

Pas de marqueurs tumoraux

Carcinome nasopharyngé

Association au virus d'Epstein-Barr

(+ cofacteurs: alimentaires, génétiques, épigénétiques, consanguinité)

Présence de l'EBV dans les cellules épithéliales tumorales
les cellules métastatiques
les lésions nasopharyngées préinvasives
(carcinome in situ, dysplasie)

Des critères sérologiques (1966)

Titres élevés en IgG anti-EBV

IgA anti-VCA

IgA anti-EA

Profils sérologiques EBV et leur interprétation

| Etat du patient | VCA | | | EA | | EBNA |
|-----------------|--------|------|---------------|-----------|---------|------|
| | IgG | IgM | IgA | IgG | IgA | |
| Séronégatif | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 | <5 |
| MNI | ≥10 | ≥ 10 | <10 (à 40) | +/- | <10 | <5 |
| Inf. latente | 10-160 | <10 | <10 | < 10 à 20 | <10 | >5 |
| Réactivation | ≥ 640 | - | <10 (à 40) | ≥ 40 | <10 | >5 |
| NPC | ≥ 640 | - | positif | ≥ 40 | positif | >5 |
| L.Burkitt EBV+ | ≥ 640 | - | <10 | ≥ 40 | <10 | >5 |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic

Premières études → sérologie EBV par immunofluorescence indirecte



IgG anti- VCA et anti- EA ↑↑

IgA anti- VCA et anti- EA (+)

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par IFI

Résultats de la sérologie EBV chez les malades NPC

| Auteurs | Pays | ↑ IgG-VCA | IgA-VCA + | IgA-EA + |
|----------------|-------------------|-----------|-----------|----------|
| Ho (1976) | Hong kong | > 90 % | 93.2 % | |
| Lynn (1985) | Taiwan | 63,5 % | 81 % | |
| Pearson (1983) | USA | | 83 % | |
| Twang (2007) | Hong kong | | 98.2 % | 77.9 % |
| Boualga (1984) | Algérie | 82,5 % | 66,5 % | |
| Notre série | Sfax-Sud tunisien | 89.73 % | 78.5 % | 66.6 % |


Résultats différents selon les études, les pays

Sensibilité <

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par IFI

Résultats de la sérologie EBV selon l'âge chez les malades NPC Nord-africains

| Profil sérologique | Notre étude 2005 | | | | Dardari et al 2008 | | |
|---------------------|---------------------|-----------------|----------------|---|-----------------------|-------------------|-----------------|
| | ≤30ans n= 32 | >30ans n= 85 | Total n=117 | <i>p</i> (χ^2 test) | <15 ans n=25 | 15-30 ans n=59 | >30ans n=171 |
| Titres ↑ IgG VCA/EA | 78% | 91.7% | 89.7% | 0.08 | | | |
| IgA VCA/EA(+) | 50% | 89.4% | 78.5% |  | 45% | 70% | 85% |

MAROC: Dardari et al (2000)

50 % des malades jeunes n'ont pas d'IgA anti-VCA et anti-EA

ALGERIE: Bouguermouth et al (2003)

>50% des malades jeunes n'ont pas d'IgA anti-VCA

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par IFI

Manque de **sensibilité** des marqueurs EBV en IFI

L'absence de titres élevés en IgG et/ou l'absence d'IgA

ne peut pas exclure le diagnostic de NPC

surtout chez le sujet jeune

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par IFI

Manque de **spécificité** des marqueurs EBV pour le NPC en IF

| Auteurs | Groupe témoin | IgA VCA+ % |
|----------------|---|---------------|
| Dolken (1986) | Leucémie | 36 |
| | Lymphome non hodgkinien | 1.8 |
| Chen (2005) | Lupus | 37.5 |
| | Porteurs sains | 4.2 |
| Twu (2007) | Cancer de la tête et du cou autre que NPC | 46 |
| | Porteurs sains | 54.5 |
| Dardari (2008) | Porteurs sains | 2 |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par ELISA

Sérologie ELISA avec protéines recombinantes / peptides synthétiques

| Auteurs | Marqueur EBV | Sensibilité | Spécificité |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------|---------------|
| Tang (Hong kong) 2007 | IgA VCA IgA anti-EA | 92.6% 46.6% | 94.9% 100% |
| Paramita (Indonésie) 2007 | IgG / IgA anti-EA | 90.4% | 95.5% |
| Notre étude 2005 | IgG EA IgA EA IgA VCp18+EBNA1 | 86% 62% 86% | |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par ELISA

Sérologie ELISA avec protéines recombinantes / peptides synthétiques

| Auteurs | IgG anti-ZEBRA (%) | |
|----------------|--|--|
| | NPC | Témoins |
| Joab (1991) | 87 | Porteurs sains = 1 |
| Yip (1994) | 97 | Porteurs sains = 4 MNI = 85 VIH+ = 32 |
| Dardari (2008) | <15ans: 100 15-30ans: 93 >30ans: 96 | Porteurs sains = 2 |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par Western-blot

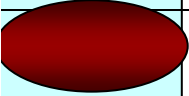
Sérologie par Western-blot (Sfax) → réponse IgG

| IgG anti-EBV | NPC (n=108) | | | | Groupe Contrôle (n=91) | | | | | |
|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| | Total n=108 | >30 ans n=59 | <30 ans n=49 | p1 | Porteurs sains n=55 | p2 | Maladie autoimmune n=18 | p3 | Lymphome n=18 | p4 |
| EA-p138 | 64 | 72.8 | 55.1 | 0.05 | 5.4 | <0.01/<0.01 | 5.5 | <0.01/<0.01 | 11.1 | <0.01/<0.01 |
| EBNA1 | 100 | 100 | 100 | NS | 80.0 | <0.01/<0.01 | 88.8 | <0.01/<0.01 | 94.4 | NS/NS |
| EA-TK | 84.1 | 84.7 | 83.6 | NS | 27.2 | <0.01/<0.01 | 44.4 | <0.01/<0.01 | 72.2 | NS/NS |
| EA-DNAse | 60 | 61 | 59.1 | NS | 29.0 | <0.01/<0.01 | 72.2 | NS/NS | 33.3 | 0.04/NS |
| EAd-p47/54 | 78.4 | 81.3 | 75.5 | NS | 25.4 | <0.01/<0.01 | 88.8 | NS/NS | 61.1 | NS/NS |
| VCA-p40 | 74.1 | 83.0 | 65.3 | 0.05 | 54.7 | <0.01/NS | 72.2 | NS/NS | 61.1 | NS/0.01 |
| ZEBRA | 85.8 | 88.1 | 83.6 | NS | 54.5 | <0.01/<0.01 | 77.7 | NS/NS | 72.2 | NS/NS |
| VCA-p18 | 88.2 | 91.8 | 84.7 | NS | 80.0 | NS/NS | 77.7 | NS/NS | 72.2 | NS/NS |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par Western-blot

Sérologie par Western-blot (Sfax) → réponse IgA

| IgA anti-EBV | NPC (n=108) | | | | Groupe Contrôle (n=91) | | | | | |
|---|-------------|--------------|--------------|-------------|------------------------|-------------|-------------------------|-------------|---------------|-------------|
| | Total n=108 | >30 ans n=59 | <30 ans n=49 | p1 | Porteurs sains n=55 | p2 | Maladie autoimmune n=18 | p3 | Lymphome n=18 | p4 |
| EA-p138 | 38.1 | 45.7 | 30.6 | NS | 0 | <0.01/<0.01 | 0 | <0.01/<0.01 | 0 | <0.01/<0.01 |
|  | 81.2 | 83 | 79.5 | NS | 3.6 | <0.01/<0.01 | 16.6 | <0.01/<0.01 | 16.6 | <0.01/<0.01 |
| EA-TK | 36.9 | 37.2 | 36.7 | NS | 0 | <0.01/<0.01 | 5.5 | <0.01/<0.01 | 16.6 | NS/NS |
| EA-DNAse | 22.7 | 27.1 | 18.3 | NS | 0 | <0.01/<0.01 | 5.5 | 0.05/NS | 16.6 | NS/NS |
| EAd-p47/54 | 44.4 | 54.2 | 34.6 | 0.04 | 0 | <0.01/<0.01 | 0 | <0.01/<0.01 | 16.6 | <0.01/NS |
| VCA-p40 | 19.5 | 28.8 | 10.2 | 0.05 | 3.6 | <0.01/NS | 5.5 | 0.01/NS | 11.1 | NS/NS |
| ZEBRA | 32 | 45.7 | 18.3 | <0.01 | 0 | <0.01/<0.01 | 0 | <0.01/0.05 | 5.5 | <0.01/NS |
| VCA-p18 | 23.7 | 27.1 | 20.4 | NS | 1.8 | <0.01/<0.01 | 5.5 | NS/NS | 16.6 | NS/NS |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → Ac anti-EBV par Western-blot

**IgA EBNA1 retenues comme candidats
pour la mise au point d'un test ELISA**

Étude de la séquence de la partie C-Terminale de EBNA1 de nos souches EBV tumorales ⇒ différente de celle des souches chinoises

1. sélection de notre propre protéine
2. clonage et production dans un vecteur procaryote
3. mise au point du test ELISA

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → IgA EBNA1 recombinante - ELISA

**IgA EBNA1 retenues comme candidats
pour la mise au point d'un test ELISA**

| Groupes | | Anti-EBNA1 | | Cheng (2002) | Dardari (2000) |
|---------|----------------|------------|---------------|-----------------------|------------------------|
| | | | ELISA | ELISA EBNA1 recomb | ELISA commercialisé |
| NPC | <30 ans | 79.5 % | 89.4 % | Sensibilité 85 % | 35 % |
| | >30 ans | 83 % | 94.9 % | | 61% |
| | Total | 81.2 % | 92 % | | |
| Témoins | Porteurs sains | 3.6 % | 3.6 % | Spécificité 86 % | |
| | Maladies AI | 16.6 % | 16.6 % | | |
| | Lymphomes | 16.6 % | 11.1 % | | |

**Sensibilité ELISA >
Jeunes et Adultes**

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → ADN viral circulant

Détection / quantification de l'ADN EBV dans le sang avant traitement

Premières études ⇒ Sensibilité = 59 à 75 %

PCR en temps réel ⇒ Sensibilité > 90 %

| Leung (2004) | <u>IgA VCA+</u> | <u>ADN+</u> | |
|-----------------------|-----------------|-------------|--|
| <u>NPC</u> | 81 % | 95 % | ↕ Stade I et II → 90 % Taux d'ADN ↔ Stade NPC ↕ Stade III et IV → 98 % |
| <u>Porteurs sains</u> | 4 % | 2 % | |

Autres études: ADN détecté dans d'autres maladies ↔ l'EBV
Lymphomes hodgkiniens/non hodgkiniens, MNI, inf. chronique.

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de diagnostic → ADN viral circulant



Intérêt surtout pronostique: surveillance après traitement +++

Outil pronostique

1) Sérologie classique par IFI (IgG/ IgA anti-VCA/EA)

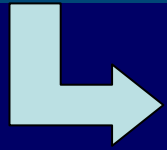
↑↑ **des titres d'anticorps anti-EBV** peut précéder l'expression clinique d'une **RECHUTE TUMORALE** ou d'une **METASTASE**

Une ↓ **ou une stabilité** des titres d'anticorps anti-EBV si **REMISSION**

| Evolution | Titres d'Ac | IgG VCA | IgA VCA | IgG EA | IgA EA |
|----------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Rémission N=42 | ↓ ou stables | 97 % | 100 % | 100 % | 100 % |
| | ↑ | 3 % | 0 % | 0 % | 0 % |
| Complications N=9 | ↓ ou stables | 55.5 % | 44.5 % | 66.7 % | 88.2 % |
| | ↑ | 44.4 % | 55.5 % | 33.3 % | 11.1 % |

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil pronostique



1) Sérologie classique (IgG/ IgA anti-VCA/EA)

2) IgG anti-ZEBRA

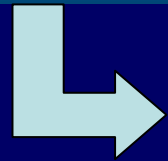
Yip (1994):

* titre élevé IgG ZEBRA 10 mois après traitement → mauvaise survie globale

* IgG ZEBRA ↑ 1 à 6 mois avant détection clinique d'une métastase

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil pronostique



1) Sérologie classique (IgG/ IgA anti-VCA/EA): peu d'intérêt

2) IgG anti-ZEBRA

3) Suivi Charge ADN viral circulant avant et après traitement

Twu (2007) → 114 NPC

Charge moyenne d'ADN viral avant traitement

=4669 copies/ml → rechute

=681 copies/ml → rémission

p=0.0006

ADN avant traitement

≥ 1500 copies/ml → Rechute chez 43% patients

Survie à 4 ans= 60.3%

< 1500 copies/ml → Rechute chez 17.5% patients

Survie à 4 ans= 93.1%

p= 0.0027

Taux de rechute selon ADN 1 semaine après chimiothérapie

Si + → 84.6% Rechute / Survie à 4 ans = 30.8%

p= 0.0002

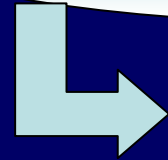
Si - → 21.8% Rechute / Survie à 4 ans = 84.6%

p<0.0001

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de dépistage précoce

Sujets à haut risque



Dans la population générale (*pays endémiques*)

Dans la fratrie d'un malade (*cas familiaux*)

Les marqueurs EBV se positivent bien avant le NPC

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de dépistage précoce

↳ Dans la population générale

Zeng (1982) 12932 individus testés (ville de Wuzhou)

5.3 % IgA anti- VCA(+)

1.9 % NPC (+)

4.4 % IgA anti-EA (+)

30 % NPC (+)

Deng (1995) 318.912 individus testés (21 villes chinoises)

2.65 % IgA anti- VCA(+)

1.18% NPC (+)

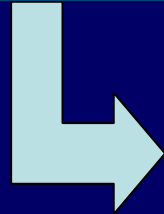
0.09 % IgA anti-EA (+)

19.16 % NPC (+)

Meilleure sensibilité des IgA VCA
Meilleure spécificité des IgA EA

MARQUEURS EBV ET NPC

Outil de dépistage précoce



Dans la population générale

Dans la fratrie d'un malade

Recherche d'un NPC devant des IgA VCA (+)

CONCLUSION

Sensibilité et spécificité des anticorps anti-EBV diffèrent selon les études et les pays et selon le groupe témoin.

Le choix des marqueurs doit être propre à chaque région.

Chez les **JEUNES** nord-africains, une sérologie « négative »

En IFI ne doit pas éliminer le diagnostic de NPC.

L'ADN semble être un bon marqueur pronostique.

Tester d'autres marqueurs: LMP1, BARF1...