

Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr : de la biologie fondamentale aux applications diagnostiques et thérapeutiques

Nasopharyngeal carcinomas associated to the Epstein-Barr virus: from basic biology to diagnostic and therapeutic applications

François-Régis Ferrand*, Pierre Busson**

» Par ordre de fréquence, les carcinomes nasopharyngés (CNP) figurent au troisième rang des tumeurs solides humaines, et ils sont associés de façon constante à un virus. La totalité des cellules épithéliales malignes contiennent le génome du virus d'Epstein-Barr (EBV) et produisent des protéines virales, notamment EBNA1, ainsi que des ARN non traduits (EBER et des micro-ARN d'EBV). Les CNP sont une maladie multifactorielle au cours de laquelle les effets du virus se conjuguent à d'autres facteurs de risque. Les uns sont liés à l'environnement – surtout à l'alimentation –, les autres à des gènes de susceptibilité localisés au moins en partie dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (chromosome 6p21). Les CNP sont surtout fréquents en Asie du Sud-Est et en Afrique du Nord. Cette répartition géographique très particulière s'explique sans doute par la conjonction défavorable, en zone d'endémie, de facteurs de risque génétiques et environnementaux. La détection de l'ADN viral plasmatique n'est pas un bon outil pour le dépistage précoce, mais il s'agit d'un biomarqueur intéressant pour l'évaluation de la réponse au traitement. À titre d'exemple, on peut envisager 2 voies intéressantes pour l'innovation thérapeutique : rompre la tolérance immunitaire grâce à des anticorps neutralisant les facteurs immunosuppresseurs produits par les cellules tumorales, et activer le cycle viral cytotolytique dans les cellules malignes.

Mots-clés : Latence virale – EBER – ADN viral plasmatique – Tolérance immunitaire – Activation virale cytotolytique.

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the third most frequent human solid tumor consistently associated with a virus. All malignant epithelial cells contain the genome of the Epstein-Barr virus (EBV) and produce EBV-encoded products including the EBNA1 protein and non-translated RNAs (EBERs and EBV microRNAs). NPC is a multifactorial disease in which virus-induced alterations combine with non-viral risk factors. Environmental risk factors are mainly related to some traditional modes of food preservation. Other factors are related to certain susceptibility genes located at least in part in the major histocompatibility complex (chromosome 6p21). NPCs are especially common in Southeast Asia and North Africa. This very special geographical distribution may be explained by unfavorable combinations of genetic and environmental risks in endemic regions. The detection of plasma viral DNA is not a good tool for early detection, but it represents an interesting biomarker for assessing the response to treatment. Two potentially interesting ways for therapeutic innovation are: to break the immune tolerance using antibodies neutralizing the immunosuppressive agents released by the tumor cells; to activate the cytolytic viral cycle in malignant cells.

Keywords: Viral latency – EBERs – Plasma viral DNA – Immune tolerance – Cytolytic viral activation.

Aspects généraux

Les carcinomes nasopharyngés (CNP) sont des tumeurs épithéliales malignes dérivant de la muqueuse qui tapisse la cavité rhinopharyngée (encore appelée cavité nasopharyngée suivant une terminologie proche de l'anglais). Par ordre de fréquence, sur le plan mondial,

c'est la troisième cause de tumeurs solides humaines associées à un virus, après les hépatocarcinomes (associés aux virus des hépatites B et C) et les carcinomes du col utérin (associés au virus du papillome, en particulier HPV16 et 18). La classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé établie en 2005 distingue 4 formes histologiques de CNP (**tableau**) [1, 2]. Dans les

* École du Val-de-Grâce, Paris.

** Université Paris-Sud, CNRS-UMR 8126, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

Carcinomes nasopharyngés associés au virus d'Epstein-Barr : de la biologie fondamentale aux applications diagnostiques et thérapeutiques

régions endémiques, notamment en Asie du Sud-Est, l'association avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) ne souffre aucune exception pour l'ensemble des CNP (3). Il en va un peu différemment en dehors des zones d'endémie, notamment en France, où l'on rencontre quelques rares cas de CNP kératinisants (présence de nombreux dépôts de kératine extracellulaire), négatifs pour EBV, liés à une intoxication alcoolotabagique (3, 4). La contribution d'EBV ne doit pas faire oublier que les CNP, au même titre que la plupart des tumeurs humaines, ont une étiologie largement multifactorielle. S'il en était besoin, une seule observation suffirait à nous en faire prendre conscience. Plus de 95 % des individus de l'espèce humaine sont infectés par EBV de façon inapparente à la suite d'une primo-infection survenue le plus souvent avant l'âge de 10 ans. Ces sujets restent ensuite porteurs sains durant toute leur vie. Fort heureusement, même dans les régions d'endémie, les CNP ne se développent que chez une petite fraction des porteurs du virus. En d'autres termes, EBV ne peut contribuer à l'émergence d'un CNP qu'en conjonction avec de multiples facteurs de risque, notamment environnementaux et génétiques.

Aspects épidémiologiques

Les CNP ont une distribution géographique tout à fait surprenante. Ils sont rares dans la majorité des pays du monde alors qu'ils sont fréquents dans certaines régions dites de haute incidence – environ 25 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants – et dans des régions d'incidence intermédiaire – environ 5 cas annuels pour 100 000 habitants (5). Les régions de haute incidence se situent principalement en Chine du Sud, notamment dans les provinces de Guangdong et du Guangxi. L'étendue des zones d'incidence intermédiaire a été longtemps sous-estimée. Elles englobent un grand nombre de pays à la fois vastes et fortement peuplés, notamment en Asie du Sud-Est (Philippines, Indonésie, Vietnam et Thaïlande) et dans la partie occidentale de l'Afrique du Nord (Tunisie, Algérie et Maroc). On suspecte depuis longtemps l'existence de zones d'incidence intermédiaire en Afrique subsaharienne, mais les données sur ce point sont toujours restées fragmentaires (6). En résumé, les CNP sont fréquents dans de nombreux pays émergents.

La distribution géographique tout à fait étonnante des CNP commence à être mieux comprise depuis une dizaine d'années. Elle résulte d'une combinaison de facteurs étiologiques distincts : risques environnementaux, facteurs de prédisposition et peut-être agres-

Tableau. Classification histopathologique des CNP et régularité d'association au virus d'Epstein-Barr (d'après [2]).

Classification OMS 2005	Classification OMS 1998	Association au virus d'Epstein-Barr
Carcinomes non kératinisants		
– indifférenciés	OMS type III	– Majoritaires en zone d'endémie – Toujours associés à l'EBV
– différenciés	OMS type II	– Fréquents en zone d'endémie – Toujours associés à l'EBV – Pas de séparation nette avec la catégorie précédente sur les plans morphologique et biologique
Carcinomes kératinisants	OMS type I	– En zone d'endémie, formes beaucoup plus rares que les 2 autres ; toujours associés à l'EBV – Dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, notamment en France, souvent négatifs pour l'EBV et associés à une intoxication alcoolotabagique
Carcinomes épidermoïdes basaloïdes		– Extrêmement rares ; pas plus de 20 ou 30 cas rapportés dans le monde – Généralement associés à l'EBV (1)

EBV : virus d'Epstein-Barr ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

sivité de certaines souches virales (5). Historiquement, les facteurs de risque alimentaires ont été suspectés et analysés les premiers, au cours des années 1970. John Ho, un radiothérapeute de Hong Kong, remarque alors que l'incidence des CNP est particulièrement élevée dans une ethnie chinoise (les Hakkas) ayant pour habitat permanent de petites embarcations dans les grands estuaires du sud de la Chine. Cette observation permet d'établir un lien entre les CNP et la consommation de poisson salé et séché suivant une recette locale très particulière (l'absence d'éviscération favorisant la persistance de bactéries dans l'aliment) [7]. Les facteurs de risque nutritionnels existent aussi dans les autres régions d'endémie, bien qu'on soit en présence d'aliments préparés ou conditionnés de façon très différente. Par exemple, pour l'Afrique du Nord, les enquêtes cas-témoins ont montré que la consommation de légumes ou de condiments conservés dans la saumure, ou encore de beurre rance, augmentait le risque de CNP (8). Le risque alimentaire est particulièrement important lorsque les aliments suspects sont consommés dans la petite enfance, surtout si l'ingestion débute sans transition immédiatement après le sevrage. À la consommation de ces aliments traditionnels, il faut ajouter le risque lié à un régime pauvre en fruits et en légumes (5). Au total, concernant les facteurs de risque alimentaires, on retiendra qu'ils sont variés suivant les populations concernées et que leur impact devrait diminuer, d'une part, grâce à l'utilisation de procédés

modernes de conservation des aliments (réfrigérateurs) et, d'autre part, grâce à une transition progressive chez le nourrisson depuis l'alimentation lactée jusqu'à l'alimentation adulte. D'autres facteurs de risque environnementaux doivent être signalés, notamment ceux qui sont liés aux pollutions industrielles et au tabagisme (5). Concernant les facteurs de risque génétiques, des familles à cas multiples ont été décrites en Chine du Sud. Elles ont donné lieu à de grandes études dites de liaison (recherche, au sein d'un groupe de sujets apparentés, d'une liaison entre la transmission d'un marqueur génétique et l'occurrence d'un CNP). Les premières études de liaison ont été focalisées pour la plupart sur des marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité. Bien que mises en œuvre uniquement avec des outils sérologiques, elles ont rapidement permis d'attirer l'attention sur la contribution de ce segment du génome (9). D'autres études de liaison dites pangénomiques – car balayant des marqueurs distribués dans l'ensemble du génome – ont abouti à des publications de fort impact mais, en définitive, sans résultats cohérents (5). Plus récemment, les études d'association (*Genome-Wide Association Studies*) réalisées sur des puces de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), études cas-témoins de grandes cohortes de sujets non apparentés atteints de CNP, appariés à des sujets témoins indemnes de mêmes âge, sexe et condition sociale, ont confirmé l'impact majeur de gènes de prédisposition localisés dans le complexe majeur d'histocompatibilité ou à proximité (10). Il s'agit de certains allèles HLA plus ou moins aptes à présenter les antigènes du virus en fonction des souches virales prévalentes dans une région donnée et, d'autre part, de gènes très voisins du MHC, mais ne codant pas des protéines du système HLA (5).

Facteurs viraux de l'oncogenèse des CNP Rôle d'EBV

EBV est un virus de la famille des *Herpesviridae*, plus précisément de la sous-famille des *γ-herpesvirinae* et du genre des lymphocryptovirus (4). C'est donc un virus à ADN double-brin enveloppé. Il présente un double tropisme, à la fois lymphocytaire et épithélial. Comme tous les *Herpesviridae* – par exemple le virus varicelle-zona, qui est un *α-herpesvirinae* –, EBV n'est jamais totalement éliminé de l'organisme infecté une fois passé le stade de la primo-infection. La persistance d'EBV dans l'organisme humain repose principalement sur sa capacité d'infecter de façon latente les lymphocytes B mémoires. Ces lymphocytes sont dits en état

d'infection latente, car à la suite de la pénétration d'une particule virale, ils hébergent le génome d'EBV dans leur noyau sans produire à leur tour de particules virales. Ils circulent pendant des mois – voire peut-être des années – dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes. Cependant, une rupture de la latence finit le plus souvent par survenir, notamment sous l'effet d'un stimulus de différenciation plasmocytaire (11). La cellule lymphocytaire qui entre ainsi en cycle lytique/productif meurt en libérant des particules d'EBV qui peuvent infecter des cellules épithéliales ou d'autres lymphocytes B. Dans les cellules épithéliales, notamment les muqueuses, à la différence de ce qui se passe pour les lymphocytes, le cycle viral est généralement immédiatement lytique/productif (12). Les amygdales semblent être un site propice aux échanges de virus entre les lymphocytes et les cellules épithéliales (13). Contrairement à ce qui se passe *in vitro* ou *in vivo* pour la plupart des cellules épithéliales, dans les cellules malignes de CNP, l'infection par EBV est principalement latente, de façon comparable à ce qui se passe dans les lymphocytes B circulants. C'est pourquoi il n'y a pas de particules virales détectables en microscopie électronique dans les coupes histologiques de CNP. En fait, la marque la plus tangible de la participation du virus au processus malin est la détection du génome viral dans la totalité des cellules épithéliales malignes (4). Une ou plusieurs copies d'ADN viral complet, intact, cohabitent dans le noyau des cellules malignes avec l'ADN chromosomique. Ces copies d'ADN viral sont circularisées. Elles ressemblent aux plasmides du monde bactérien (bien qu'elles soient nettement plus grandes que la plupart d'entre eux). On parle d'épisomes. Comme l'ADN chromosomique, l'ADN des épisomes viraux est étroitement associé à des protéines chromatiniennes. En plus des épisomes viraux, des copies du génome viral sont souvent intégrées à l'ADN chromosomique. On ignore encore s'il existe des sites d'intégration préférentiels dans l'ADN chromosomique. Dans le cadre de l'infection latente des cellules de CNP, la plupart des gènes viraux sont silencieux, notamment ceux qui codent les protéines structurales ou les enzymes spécialisées dans le métabolisme de l'ADN. Néanmoins, le génome viral code un certain nombre de produits viraux détectables dans les cellules épithéliales malignes, contribuant à l'entretien du phénotype malin. Certains de ces gènes viraux codent des ARN messagers et des protéines, notamment une protéine de localisation nucléaire EBNA1 (*Epstein-Barr Nuclear Antigen 1*) et fréquemment 2 protéines de localisation membranaire (LMP1 et 2) [4]. Le génome d'EBV code également des ARN non traduits dont on prend conscience depuis

quelques années qu'ils jouent un rôle majeur dans l'oncogenèse. Il s'agit, d'une part, d'ARN monobrin (appelés EBER) d'environ 150 paires de bases dont la structure secondaire complexe rappelle un trèfle et, d'autre part, de micro-ARN viraux de structure et de fonctions tout à fait comparables à celles des micro-ARN cellulaires. Les micro-ARN viraux répriment l'expression de plusieurs catégories d'ARN messagers cibles : par exemple, certains répriment l'expression de protéines cellulaires proapoptotiques comme Puma, d'autres bloquent l'expression de plusieurs messagers viraux codant des protéines du cycle lytique/productif. Enfin, certains modulent l'expression de protéines virales oncogéniques comme la LMP1 (4).

Bien qu'étant indirects, les arguments en faveur du rôle étiologique d'EBV dans les CNP sont solides. On peut résumer ainsi les 2 principaux : d'une part, la constance d'association entre EBV et les CNP de forme typique indifférenciée quelle que soit l'origine géographique des patients, et, d'autre part, la présence, dans les cellules malignes, de produits viraux dont l'activité oncogénique est démontrée expérimentalement (4). À cela, on peut ajouter un troisième argument : on observe fréquemment, dans le tissu tumoral, la présence sélective d'un isolat viral dont certaines protéines – LMP1 et peut-être EBNA1 – ont des polymorphismes qui les rendent moins immunogènes que les isolats trouvés dans la salive ou le sang des mêmes sujets. Les choses semblent se passer comme si la cellule tumorale "devait" maintenir l'expression de certaines protéines virales en dépit de la pression du système immunitaire (14).

Facteurs cellulaires et tissulaires de l'oncogenèse des CNP

À elle seule, l'infection virale ne rend pas compte du phénotype transformé des cellules épithéliales malignes de CNP. On constate de nombreuses altérations structurales et fonctionnelles de gènes cellulaires, en particulier des altérations qui invalident des gènes suppresseurs de tumeurs (15). Si le gène *P53* est rarement muté dans les CNP, le gène *CDKN2A* situé au niveau du chromosome 9p21 est fréquemment invalidé. Il y a également invalidation de gènes situés au niveau du bras court du chromosome 3p. Ces invalidations résultent en général de la perte d'un allèle, combinée à l'hyperméthylation du promoteur de l'allèle restant. Les phénomènes d'hyperméthylation sont importants dans l'oncogenèse des CNP (15). Des gains ou des amplifications du gène de la cycline D1 situé au niveau du chromosome 11q13 sont observés dans environ 60% des cas. Sont également

observés, dans 50% des cas, des gains ou des amplifications au niveau du bras court du chromosome 12 (le gène du récepteur de la lymphotoxine β est le plus souvent affecté). Ces altérations du 12p sont parmi les rares altérations génétiques cellulaires qui soient hautement spécifiques des CNP par rapport aux autres tumeurs épithéliales malignes humaines (15).

Un trait caractéristique des CNP est la présence, dans la tumeur primitive, d'un infiltrat lymphocytaire massif lié notamment à la production de cytokines inflammatoires par les cellules malignes, par exemple les interleukines 1 α et β et la chimiokine CCL20 (16). Notre équipe a obtenu des données expérimentales en faveur d'une capacité des cellules lymphocytaires infiltrantes à favoriser la survie ou la croissance des cellules malignes. Par ailleurs, nous avons montré que les cellules malignes de CNP produisaient en grande abondance une protéine immunosuppressive, la galectine 9, qui favorise probablement la tolérance immunitaire dans l'environnement tumoral (16).

Histogenèse des CNP

Les progrès dans ce domaine ont été lents, car il est rare et difficile d'observer des lésions pré-tumorales de la muqueuse nasopharyngée. Il n'y a pas de définition morphologique ni moléculaire des états dysplasiques ou pré-tumoraux de la muqueuse nasopharyngée. Cependant, des éléments très importants ont été apportés au cours de la dernière décennie, notamment par K.W. Lo et al., à Hong Kong (4, 15). Ces investigateurs ont pu recueillir des fragments de muqueuse nasopharyngée non tumorale provenant de 2 types de donneurs chinois, les uns vivant au sud du pays en zone de haute incidence et les autres au centre ou au nord, en dehors des zones de haute incidence. Ils ont constaté des pertes d'hétérozygotie fréquentes au niveau des chromosomes 9p et 3p en analysant des fragments de muqueuse qui provenaient des sujets vivant en zone de haute incidence, et cela le plus souvent en l'absence d'altérations morphologiques visibles de la muqueuse. Au contraire, ces pertes d'hétérozygotie étaient rares dans les fragments de muqueuse provenant des sujets vivant en dehors des zones d'endémie. Dans l'ensemble de ces fragments de muqueuse, la détection de l'ADN d'EBV ou des EBER est extrêmement rare. Cela suggère fortement que les altérations génétiques et épigénétiques des cellules épithéliales de la muqueuse nasopharyngée précèdent l'établissement d'une infection latente par le virus d'Epstein-Barr. À partir du moment où cette

DOSSIER THÉMATIQUE

infection s'établit dans un sous-clone de la muqueuse pré-tumorale, il semble que les cellules progressent très vite vers un phénotype pleinement malin, avec des propriétés invasives et un franchissement rapide de la membrane basale. Les CNP naissent le plus souvent dans la fossette de Rosenmüller, donc au contact de l'amygdale pharyngée. Ce n'est pas surprenant si l'on se souvient que le tissu amygdalien est un site favorable aux "échanges" du virus entre les lymphocytes B et les cellules épithéliales (13).

CNP et biomarqueurs

Les CNP font partie des tumeurs humaines pour lesquelles les préoccupations relatives aux biomarqueurs sont les plus anciennes (6, 17). En effet, la présence de l'ADN viral et de produits viraux dans la tumeur a très vite donné aux investigateurs, tant cliniciens que biologistes, l'idée d'utiliser des éléments biologiques relatifs au virus comme biomarqueurs. On s'est

aperçu très tôt que le développement des carcinomes nasopharyngés s'accompagnait de modifications qualitatives et quantitatives des anticorps anti-EBV circulants (6). Curieusement, les changements les plus évidents concernent des anticorps dirigés contre des protéines du cycle lytique/productif, par exemple des protéines de la capsid virale ou des protéines impliquées dans le métabolisme de l'ADN (17). Fait remarquable, ces modifications peuvent également s'observer chez des sujets encore indemnes de tumeurs mais présentant un risque plus élevé de développer un CNP que les individus de la population générale (17). Cependant, la détection de ces modifications sérologiques n'est pas encore entrée en application dans des procédures de dépistage précoce à grande échelle. En effet, ces modifications sérologiques constituent des biomarqueurs très sensibles, mais trop peu spécifiques (17).

La détection de l'ADN viral plasmatique a pris un grand essor depuis le milieu des années 1990, notamment pour évaluer précocement l'efficacité du traitement. Le

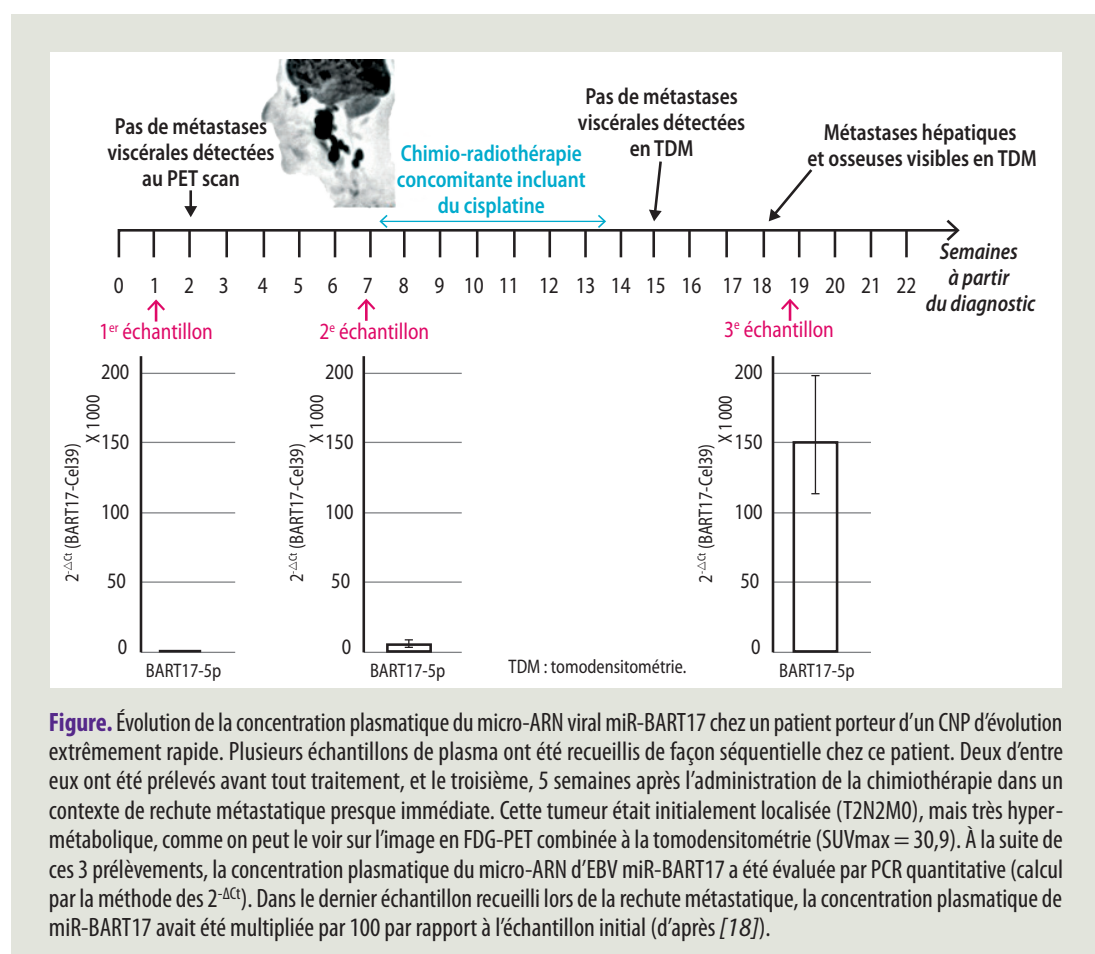


Figure. Évolution de la concentration plasmatique du micro-ARN viral miR-BART17 chez un patient porteur d'un CNP d'évolution extrêmement rapide. Plusieurs échantillons de plasma ont été recueillis de façon séquentielle chez ce patient. Deux d'entre eux ont été prélevés avant tout traitement, et le troisième, 5 semaines après l'administration de la chimiothérapie dans un contexte de rechute métastatique presque immédiate. Cette tumeur était initialement localisée (T2N2M0), mais très hypermétabolique, comme on peut le voir sur l'image en FDG-PET combinée à la tomодensitométrie (SUVmax = 30,9). À la suite de ces 3 prélèvements, la concentration plasmatique du micro-ARN d'EBV miR-BART17 a été évaluée par PCR quantitative (calcul par la méthode des $2^{-\Delta Ct}$). Dans le dernier échantillon recueilli lors de la rechute métastatique, la concentration plasmatique de miR-BART17 avait été multipliée par 100 par rapport à l'échantillon initial (d'après [18]).

principal inconvénient de ce marqueur est son absence dans un sous-groupe de patients CNP, surtout chez ceux qui sont porteurs de petites tumeurs. Néanmoins, chez les patients initialement positifs, une décroissance rapide de la charge virale pendant la radio-chimiothérapie et dans les jours qui suivent est un élément de bon pronostic. Inversement, la persistance d'ADN viral plasmatique a une valeur très péjorative. En revanche, sa détection n'est pas un bon marqueur pour le diagnostic et le dépistage, en raison surtout de son manque de sensibilité. Ce qui veut dire que, pour le dépistage, les seuls outils actuellement reconnus sont les outils sérologiques. Ils sont en voie de perfectionnement, notamment avec le dosage sélectif d'anticorps dirigés contre des épitopes bien définis de certaines protéines virales. Une autre possibilité d'amélioration pourrait consister à les combiner à d'autres marqueurs viraux non sérologiques, par exemple le dosage des micro-ARN viraux circulants (*figure*) [18]. Enfin, comme pour les autres tumeurs humaines, il existe des candidats biomarqueurs non viraux, par exemple le dosage de la chémokine CCL20 dans le plasma (17).

Nouvelles approches thérapeutiques

Les CNP restent une maladie très grave en raison à la fois du taux de mortalité et des séquelles post-thérapeutiques (19). La survie à 5 ans est de l'ordre de 80 % pour les stades I et II, mais la plupart des cas sont découverts à un stade plus évolué, avec un pronostic beaucoup plus sévère. Même pour les formes localisées, la guérison a un prix élevé en raison des séquelles de la radiothérapie (sécheresse buccale, sclérose sous-cutanée et musculaire cervicale), en dépit des progrès dans les dispositifs d'irradiation (radiothérapie 3D) et du recours fréquent à la chimio-radiothérapie concomitante.

La chimiothérapie a progressé pour son propre compte, notamment grâce à l'utilisation des dérivés du platine, des taxanes ou de la gemcitabine, mais sans empêcher toutes les rechutes métastatiques viscérales ou osseuses. Les formes métastatiques d'emblée donnent souvent des réponses initiales spectaculaires, avec parfois des rémissions complètes prolongées, mais elles sont très rarement chimiocurables.

Compte tenu de la présence de produits viraux dans les cellules tumorales, les approches d'immunothérapie sont tentantes. Il peut s'agir de l'injection de lymphocytes T autologues qu'on a multipliés *in vitro* en présence de cellules dendritiques chargées en protéines virales (notamment LMP2) [immunothérapie adoptive] (20). Une autre approche consiste à vacciner le patient avec un poxvirus recombinant (souche Ankara modifiée) codant une ou plusieurs protéines d'EBV (21). Enfin, une troisième approche, non exclusive des 2 autres et, selon nous, essentielle, devrait consister à rompre la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules malignes et, pour cela, à neutraliser les facteurs immunosuppresseurs qu'elles produisent (PDL1, CCL20, galectine-9) [16]. On sait que de telles approches ont récemment abouti à des résultats spectaculaires dans le traitement des mélanomes et des carcinomes pulmonaires (22).

Enfin, plusieurs équipes travaillent sur une stratégie qui consiste à induire une rupture de la latence d'EBV dans les cellules malignes pour passer au cycle lytique/productif d'EBV. Cette rupture s'accompagne le plus souvent de la mort de la cellule ou, du moins, d'un arrêt de la prolifération. En d'autres termes, il s'agit d'utiliser EBV comme un virus oncolytique endogène. Certains inhibiteurs d'histone désacétylases (HDACi) semblent avoir un bon potentiel pour l'activation cytotytique du virus (23).

Conclusion

Même si son incidence décroît dans certaines régions endémiques, notamment à Hong Kong, le CNP reste un problème majeur de santé publique en Asie du Sud-Est et en Afrique du Nord. C'est une maladie multifactorielle. L'infection par EBV est l'un des facteurs étiologiques principaux, en combinaison avec les effets de substances carcinogènes souvent liées à des modes d'alimentation traditionnels. L'observation des lésions pré-tumorales de la muqueuse nasopharyngée est difficile et celles-ci restent mal connues. Le dosage de l'ADN d'EBV dans le plasma peut être un bon outil pour évaluer la réponse au traitement, mais pas pour le dépistage précoce. L'inhibition des facteurs tumoraux immunosuppresseurs ou l'activation du cycle lytique d'EBV dans les cellules malignes sont 2 voies possibles d'innovation thérapeutique. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES >>>

RÉFÉRENCES

1. Wan SK, Chan JK, Lau WH, Yip TT. Basaloid-squamous carcinoma of the nasopharynx. An Epstein-Barr virus-associated neoplasm compared with morphologically identical tumors occurring in other sites. *Cancer* 1995;76:1689-93.
2. Khoo AS, Pua KC. Diagnosis and clinical evaluation of nasopharyngeal carcinoma. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013: 1-19.
3. Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol* 1997;183:164-8.
4. Gourzones C, Busson P, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of nasopharyngeal carcinomas. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:42-60.
5. Feng BJ. Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:23-41.
6. Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF et al. Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1966;56:1699-704.
7. Yu MC, Ho JH, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986;46:956-61.
8. Feng BJ, Jalbout M, Ayoub WB et al. Dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Maghreb countries. *Int J Cancer* 2007;121:1550-5.
9. Lu SJ, Day NE, Degos L et al. Linkage of a nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus to the HLA region. *Nature* 1990;346:470-1.
10. Tse KP, Su WH, Chang KP et al. Genome-wide association study reveals multiple nasopharyngeal carcinoma-associated loci within the HLA region at chromosome 6p21.3. *Am J Hum Genet* 2009;85:194-203.
11. Vrzalikova K, Vockerodt M, Leonard S et al. Down-regulation of BLIMP1a by the EBV oncogene, LMP-1, disrupts the plasma cell differentiation program and prevents viral replication in B cells: implications for the pathogenesis of EBV-associated B-cell lymphomas. *Blood* 2011;117:5907-17.
12. Tsang CM, Yip YL, Lo KW et al. Cyclin D1 overexpression supports stable EBV infection in nasopharyngeal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E3473-82.
13. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000496.
14. Edwards RH, Sitki-Green D, Moore DT, Raab-Traub N. Potential selection of LMP1 variants in nasopharyngeal carcinoma. *J Virol* 2004;78:868-81.
15. Lo KW, Chung GT, To KF. Acquired genetic and epigenetic alterations in nasopharyngeal carcinomas. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:61-81.
16. Gourzones C, Barjon C, Busson P. Host-tumor interactions in nasopharyngeal carcinomas. *Semin Cancer Biol* 2012;22:127-36.
17. Gourzones C, Ferrand FR, Vérylaud B, Busson P. Biological tools for NPC population screening and disease monitoring. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:101-17.
18. Gourzones C, Ferrand FR, Amiel C et al. Consistent high concentration of the viral microRNA BART17 in plasma samples from nasopharyngeal carcinoma patients - evidence of non-exosomal transport. *Viral J* 2013;10:119.
19. Hui EP, Chan AT. The evolving role of systemic therapy in nasopharyngeal carcinoma: current strategies and perspectives. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:149-72.
20. Smith C, Khanna R. Nasopharyngeal carcinoma immunotherapy: current strategies and perspectives. In: Busson P, ed. *Nasopharyngeal carcinoma - Keys for translational medicine and biology*. Austin/New York: Landes/Springer, 2013:173-86.
21. Hui EP, Taylor GS, Jia H et al. Phase I trial of recombinant modified vaccinia ankara encoding Epstein-Barr viral tumor antigens in nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Res* 2013;73:1676-88.
22. Sapoznik S, Hammer O, Ortenberg R et al. Novel anti-melanoma immunotherapies: disarming tumor escape mechanisms. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:818214.
23. Wildeman MA, Novalic Z, Verkuijden SA et al. Cytolytic virus activation therapy for Epstein-Barr virus-driven tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18:5061-70.

BLOC-NOTES

Carrefour Pathologie 2013

Paris-La Défense (CNIT), du 18 au 22 novembre 2013

Les 3 séminaires organisés sous l'égide de la Société française de pathologie, et qui constituent les temps forts du congrès, seront cette année consacrés à la pathologie buccodentaire, à la pathologie de la vésicule biliaire et des voies biliaires, et aux tumeurs rénales.

Il y aura aussi, bien entendu, des symposiums qui permettront de faire un tour d'horizon dans de nombreux domaines, reflétant l'évolution des problèmes diagnostiques et des pratiques professionnelles.

Il y aura enfin une journée ouverte aux techniciens.

- Le préprogramme est accessible en ligne sur le site Internet www.lepublicsystemepco.com

Président du comité d'organisation

Pr Jean-Yves Scoazec

Présidente du comité scientifique

Pr Frédérique Penault-Llorca