



# *Gestion des réactivations EBV chez l'immunodéprimé*

O. Epaulard

Infectiologie, CHU Grenoble Alpes

UMR 5075 CEA-CNRS-UGA



DES(C) Maladies Infectieuses et Tropicales

30 mars 2021

- Patient de 35 ans, transplanté de cellules souches hématopoïétiques il y a 7 mois (LAM)
- GVH chronique cutanée et digestive traitée par corticoïdes et tacrolimus
- Bilan régulier en HDJ
  - Et sur le dernier : charge virale EBV sanguine (faite de manière systématique) : 4,2 log copies/ml
- Par ailleurs, pas de symptômes (érythrodermie, selles un peu fréquentes mais moulées)

# Quels sont les risques ?

- Pathologie d'organe ?
- Aggravation de la GVH ?
- Rejet du greffon ?
- Autre complication ?

# Comme les autres virus du groupe *Herpes* ...

- **Primoinfection dans l'enfance**
  - Voire plus tard
  - EBV : après l'enfance, 25% des PI s'accompagnent d'une MNI
  - EBV : 95% de la population est infectée
- **Gravité potentielle de la PI chez l'ID**
  - HSV, VZV, CMV, (HHV6) : effet cytopathogène
  - EBV : effet sur la prolifération B
- **Latence/persistance la vie durant ensuite**
  - Réactivation possible

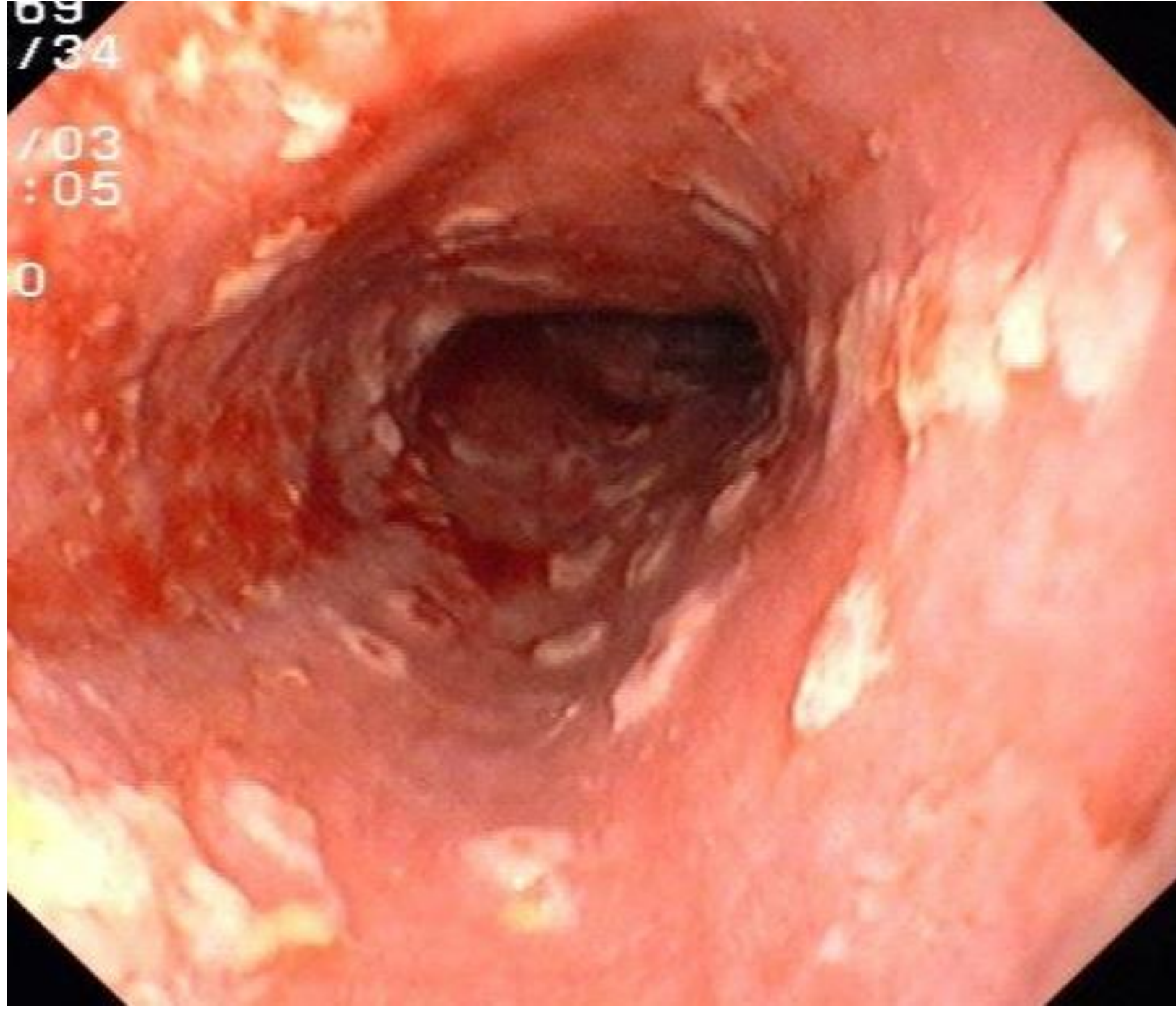
# VZV ...



**HSV ...**

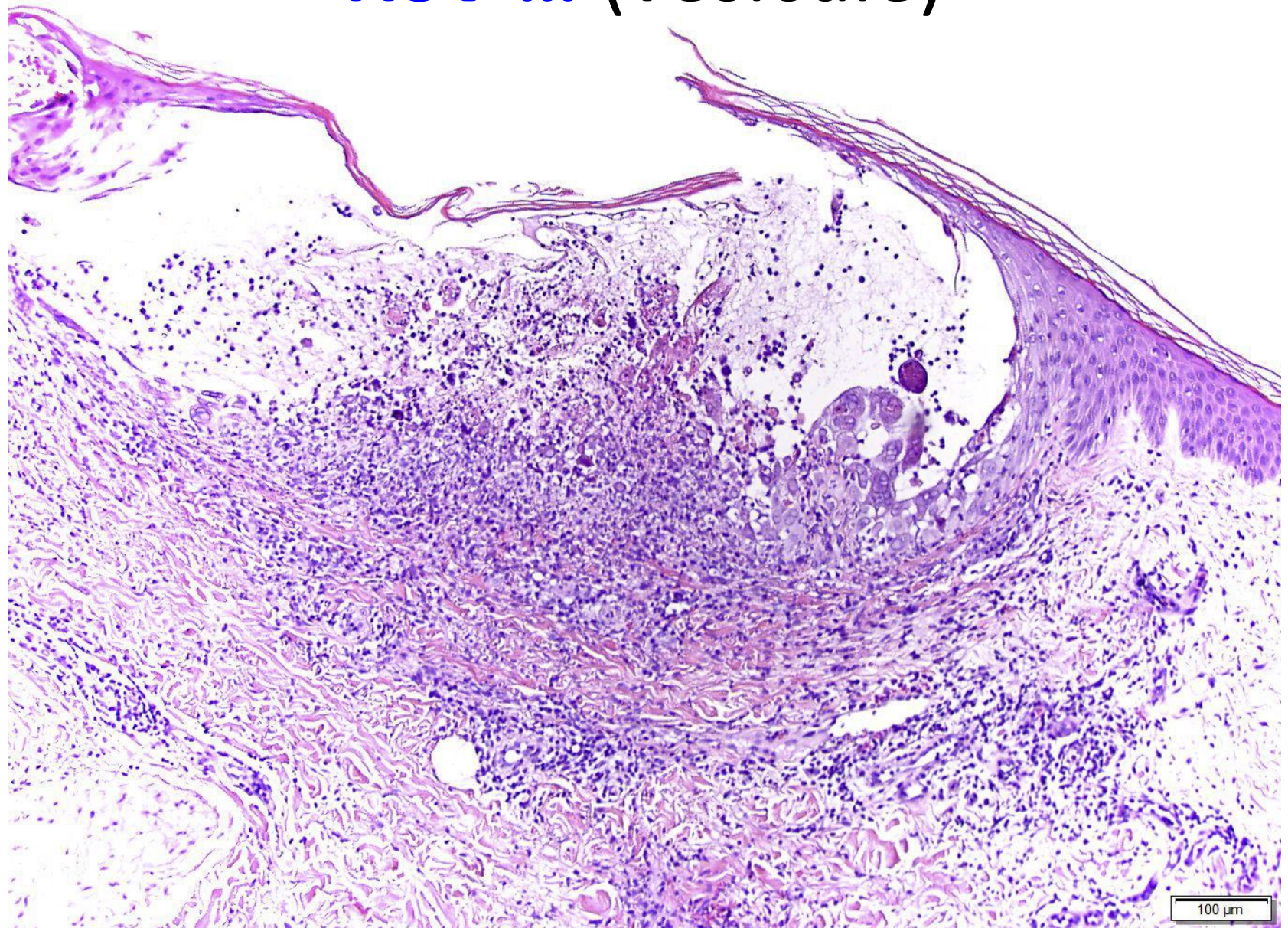


# HSV ... (oesophagite)





# HSV ... (vésicule)

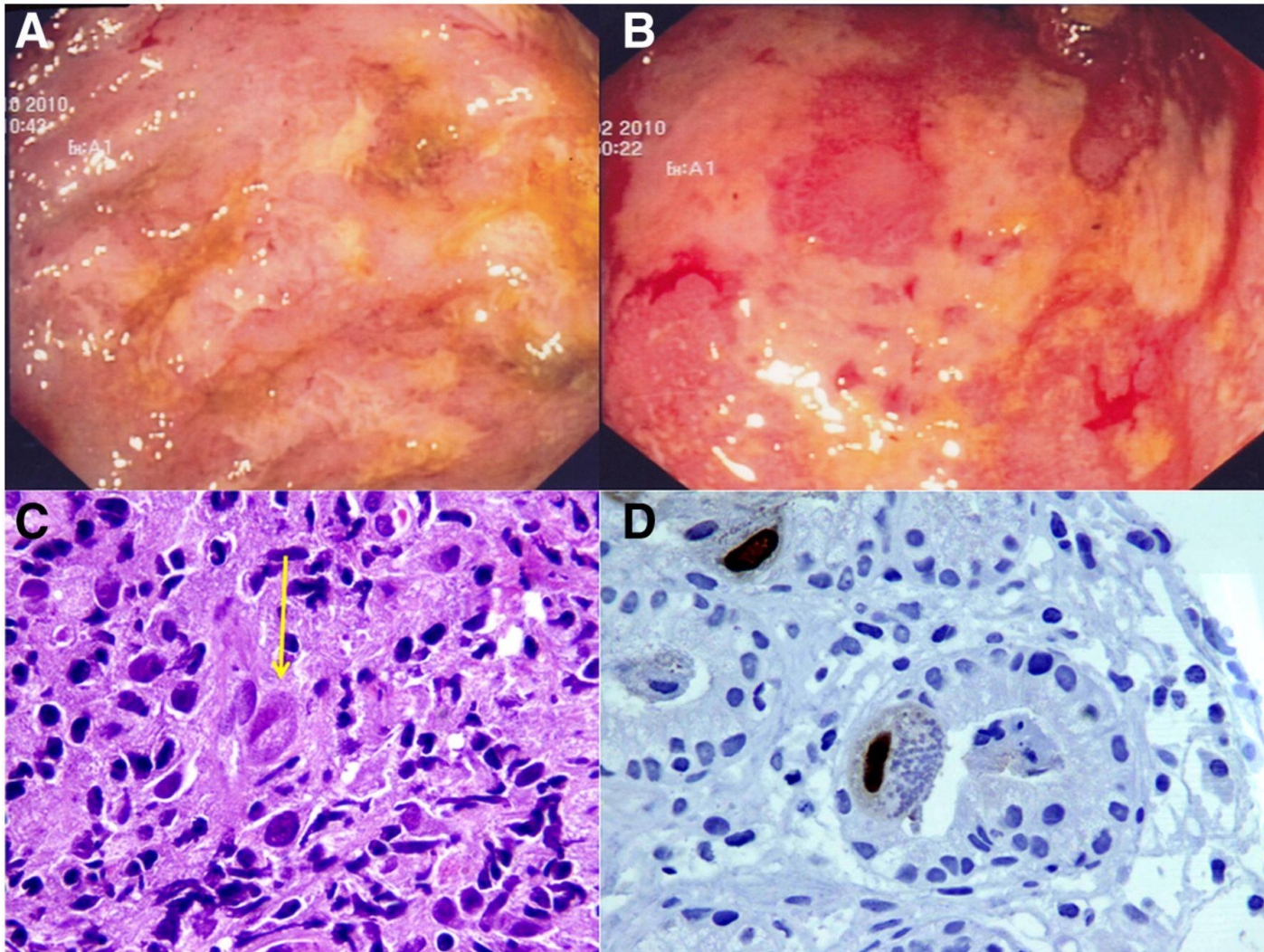




# CMV... (rétinite)



# CMV ... (colite)



Saliva

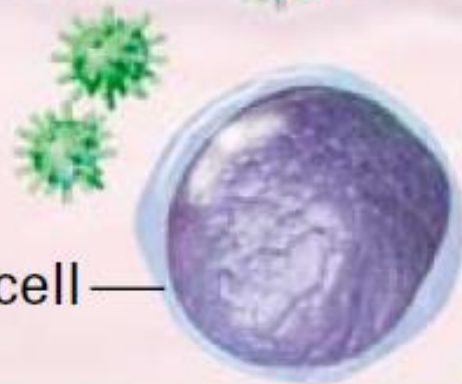


Oropharynx

Epithelium



Resting B cell

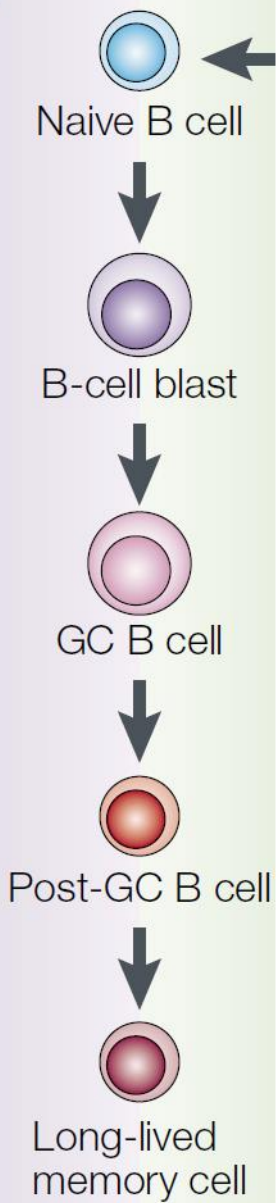


# Normal B-cell differentiation

Antigen + T-cell help

Antigen + T-cell help

Survival signals





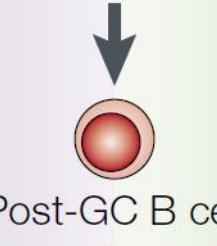
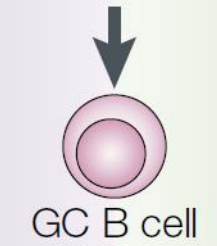
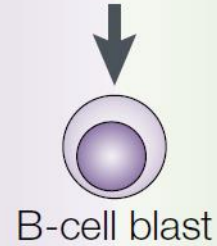
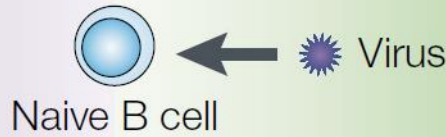
**Normal B-cell differentiation**

**EBV infection**

Antigen +  
T-cell help

Antigen +  
T-cell help

Survival  
signals



**Expression de nombreuses protéines virales**  
**Activation**  
**Prolifération**  
**Sécrétion d'anticorps**

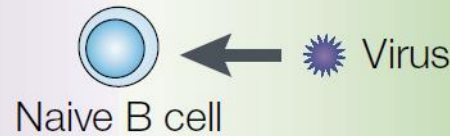
**Élimination par la réponse T de certains LB infectés**  
**Acquisition par les autre LB d'un profil d'expression restreint de protéines virales**

**Persistence la vie durant des LB infectés**  
**Pas d'élimination par la réponse T**



Normal B-cell  
differentiation

EBV infection



Expression de nombreuses protéines virales

Absence d'effet cytopathogène / infection lytique

Quasi-absence de réplication virale hors le pharynx

En culture :

immortalisation lymphocytaire

absence de production de virions

signals



Long-lived  
memory cell

# Pathologies liées à l'EBV

- MNI

- Dont les formes graves

La réponse T anti-EBV est au premier plan

- Infections chroniques à EBV

- Entité débattue ...

- Cancers

- Lymphoproliférations
- Carcinome du nasopharynx

La prolifération B est au premier plan

- SEP ... association oui, mais causalité ?

# La mononucléose infectieuse

- Transmission salivaire
- Réplication virale dans l'épithélium oropharyngé
- Infection des lymphocytes B dans le tissu lymphoïde local
- Lymphoprolifération B polyclonale
  - ADP, splénomégalie
- Réponse T
  - Contrôle / réduction du pool de B infectés
  - Syndrome mononucléosique
  - Lésions d'organe : pneumonie, hépatite, encéphalite, ...
  - Syndrome d'activation macrophagique
- Persistance virale dans des B mémoires
  - Et réplication intermittente oropharyngée

# Lymphoproliférations liées à l'EBV

- Les lymphomes surviennent comme des accidents de l'ontogénèse lymphocytaires
  - Réarrangement des gènes des BCR/Ig et des TCR
  - Mutation somatique secondaire
- L'EBV favorise l'accession à la malignité
  - Par son tropisme anti-apoptotique et pro-prolifération
  - Et en augmentant les risques d'accidents mutationnels par stimulation antigénique
- Les immunodéprimés sont davantage à risque
  - Tolérance à l'expression de davantage de protéines virales
  - Stimulation antigénique des virus répliquants

# Lymphoproliférations liées à l'EBV

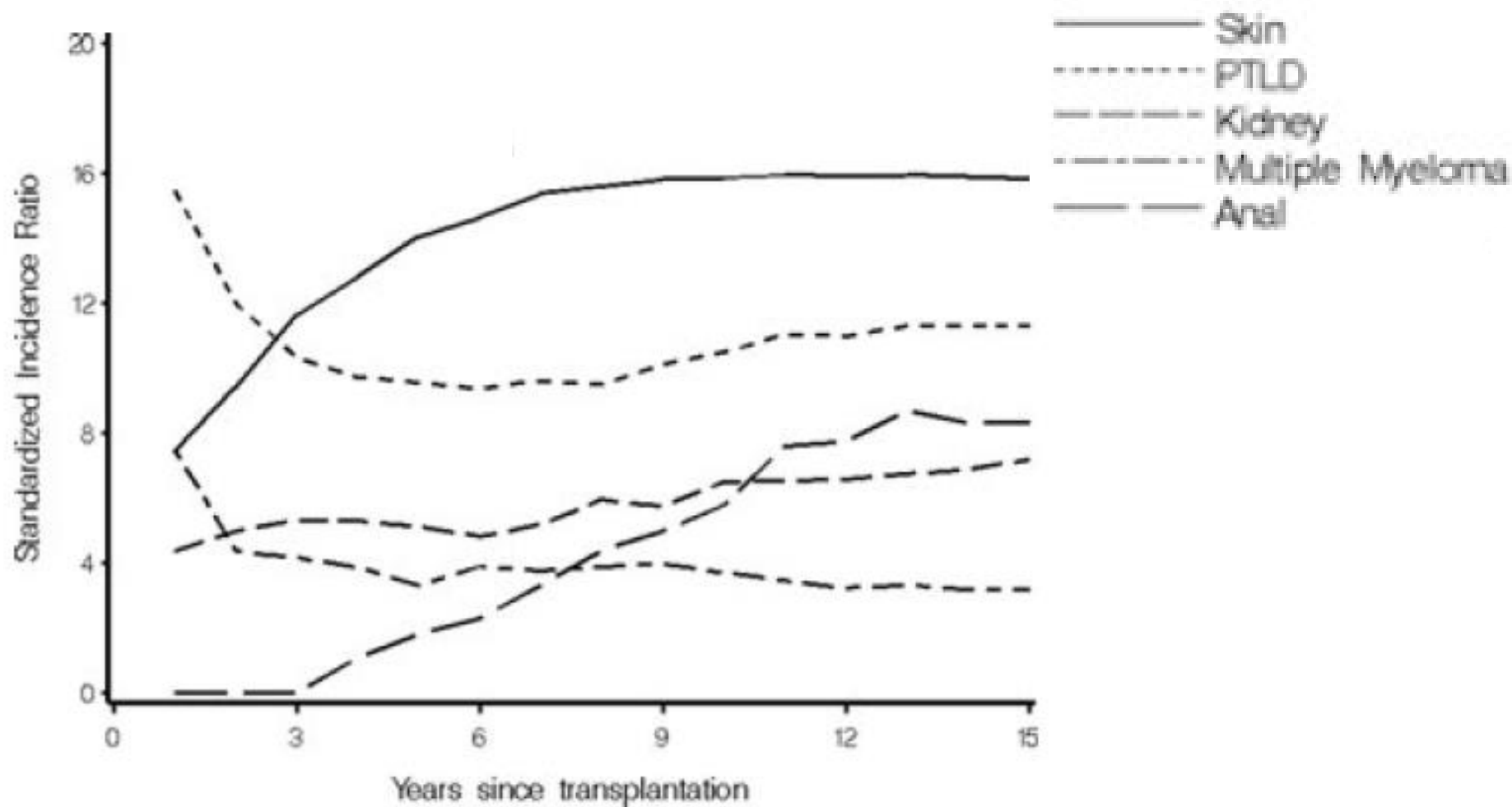
- La mononucléose infectieuse débute par une phase de lymphoprolifération polyclonale ...
  - Un tableau mécanistiquement proche conduit aux lymphoproliférations polyclonales liées à l'EBV en **post-allogreffe de cellules souches**
- Lymphomes de l'immunocompétent
  - Hodgkin (association variable avec l'EBV selon le type)
  - Burkitt
- Lymphomes de l'immunodéprimé
  - Lymphome B à grandes cellules en particulier
    - Lymphomes du VIH+ (lymphopénique ou non ...)
    - lymphomes vrais post-transplantations
  - Lymphome des séreuses



# *Post-transplant lymphoproliferative disorders*

## *PTLD*

- Liées à la perte de l'immunité T anti-EBV
  - Pour les cas associés à l'EBV
- Entraînant la tolérance à l'expression d'un plus grand nombre de protéines virales de latence ...
- ... qui sont autant d'oncogènes ...
- Spectre allant de la primo-infection EBV avec prolifération polyclonale B aux lymphomes B proches de ceux de l'immunocompétent
  - Lymphomes EBV+ dans 80% des cas
  - D'autant plus souvent EBV+ que précoce



**Figure 3: Trends in the SIRs for particular cancers in kidney transplant recipients.**

*SIRs are relative to the general population of England; an SIR of 1.0 corresponds to equal incidence*

# PTLD : incidence selon l'organe greffé

Table 3. Proportion of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) by type of transplant

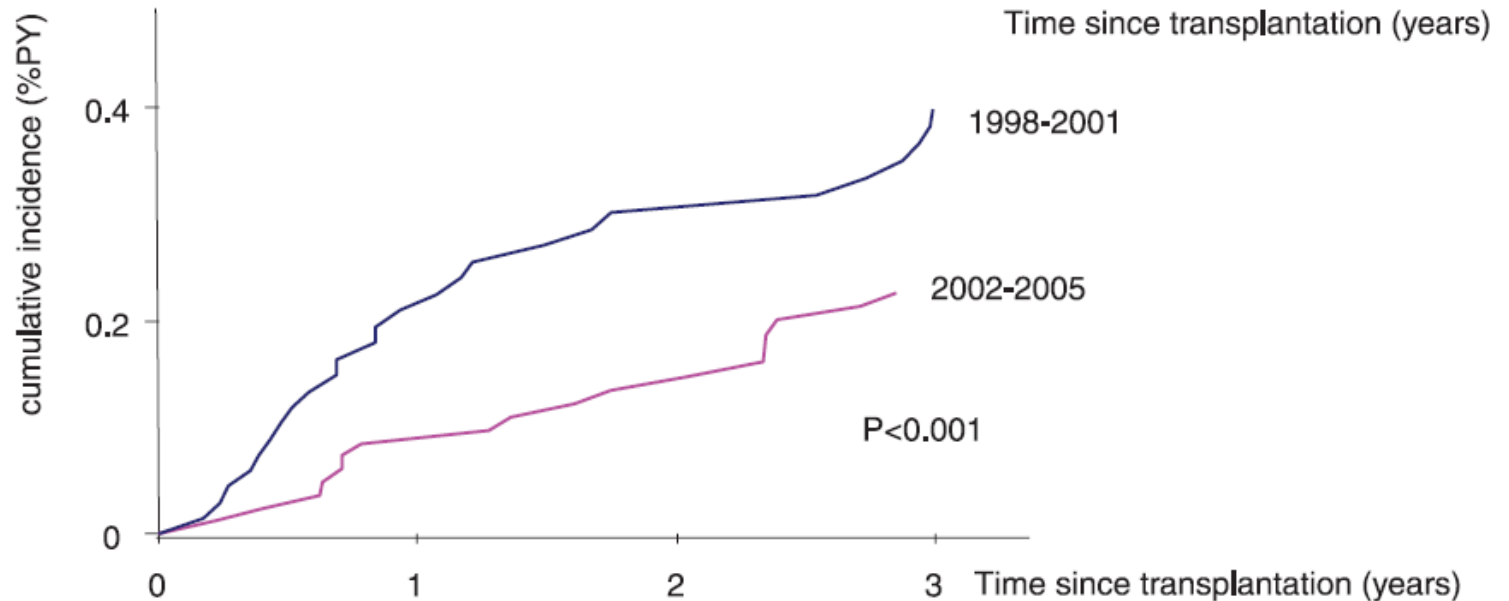
Transplant type	No. of subjects	Adult PTLD (%)	Pediatric PTLD
Kidney	331	4/185 (2.2)	9/146 (6.2)
Liver	120	4/40 (10)	6/80 (7.5)
Heart	64	2/20 (10)	4/44 (9.1)
Lung	58	7 (12.1)	0
Pancreas	33	1 (3.0)	0
Multi-organ	94	9/90 (10.0)	1/4 (25)
All solid organs	700	26/426 (6.1)	20/274 (7.3)
Hematopoietic cells	431	7/242 (2.9)	13/189 (6.9)
All patients	1131	33/680 (4.9)	33/451 (7.3)

# Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Adult Kidney and Kidney Pancreas Recipients: Report of the French Registry and Analysis of Subgroups of Lymphomas

2012

S. Caillard<sup>a,\*</sup>, F. X. Lamy<sup>b</sup>, C. Quelen<sup>b</sup>, J. Dantal<sup>c</sup>,  
Y. Lebranchu<sup>d</sup>, P. Lang<sup>e</sup>, M. Velten<sup>f</sup> and  
B. Moulin<sup>a</sup> for the French Transplant Centers

Key words: Epidemiology, immunosuppression, incidence, kidney transplantation, posttransplant lymphoproliferative disorders, risk factors



Figures 1: PTLD cumulative incidence per year since transplantation. (A) Cumulative incidence of PTLD over a period of

# Comment avancer dans le diagnostic ?

- Examen clinique ?
- Populations lymphocytaires T ?
- Électrophorèse des protéines sériques ?
- Scanner ?
- Scintigraphie FDG ?
- Autre ?
  
- Attendre un nouveau point de CV EBV sanguine ?

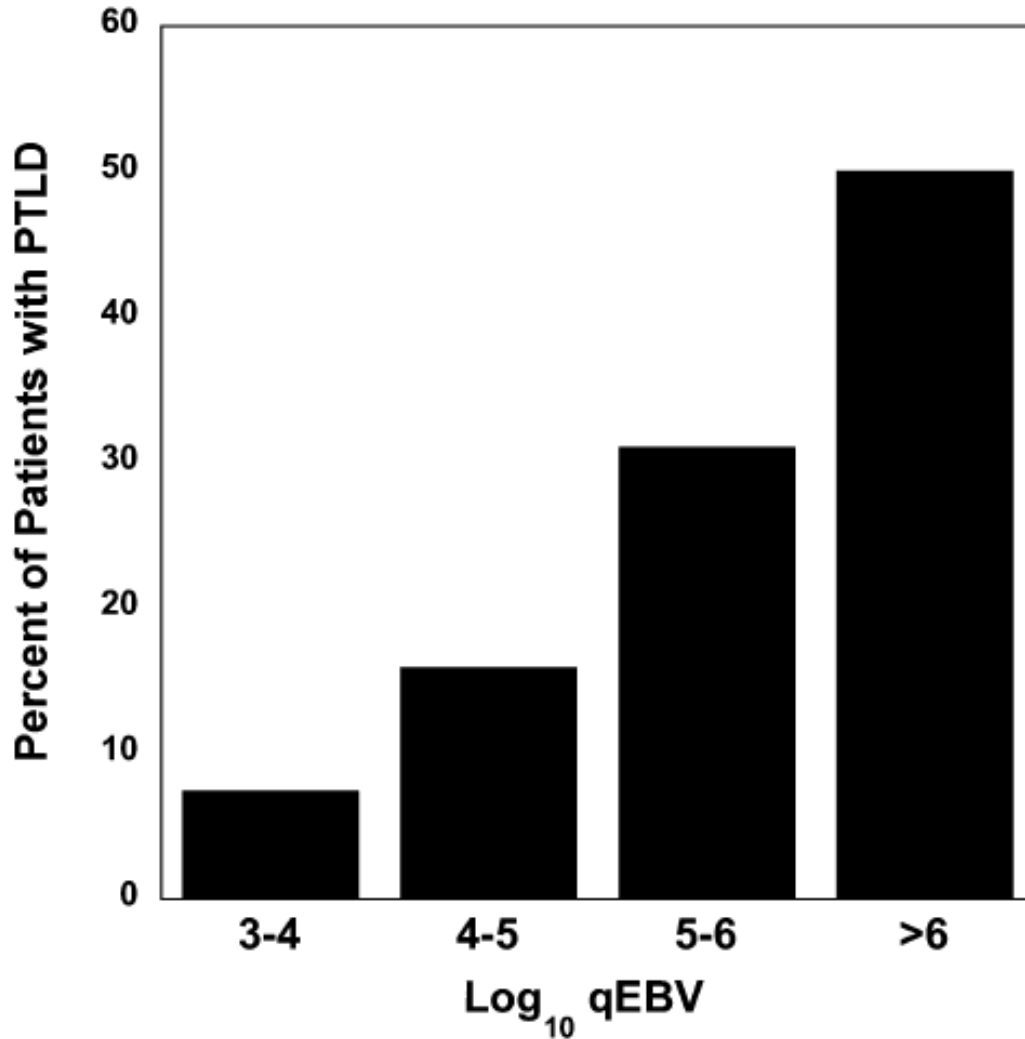


La mesure de la charge virale EBV sanguine permet de détecter la survenue de PTLD

- **Du moins on aimerait bien...**

# Quantitative Epstein–Barr virus shedding and its correlation with the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder

Carol J. Holman<sup>a</sup>, Amy B. Karger<sup>a</sup>,  
Beth D. Mullan<sup>a</sup>, Richard C.  
Brundage<sup>b</sup>, Henry H.  
Balfour Jr<sup>a,c</sup>



700 SOT,  
431 HSCT

# Après transplantation de cellules souches hématopoïétiques

- La charge virale est suivie de façon hebdomadaire puis mensuelle puis trimestrielle
  - Mais rythme encore mal codifié
  - Plus « serré » si haut risque (D+/R-, ...)
- But : détecter une élévation de la charge virale qui fera discuter une diminution de l'immunosuppression (si présente) ... voire un traitement préemptif

Received: 10 March 2016 | Revised: 21 May 2016 | Accepted: 14 July 2016

DOI: 10.1111/tid.12618

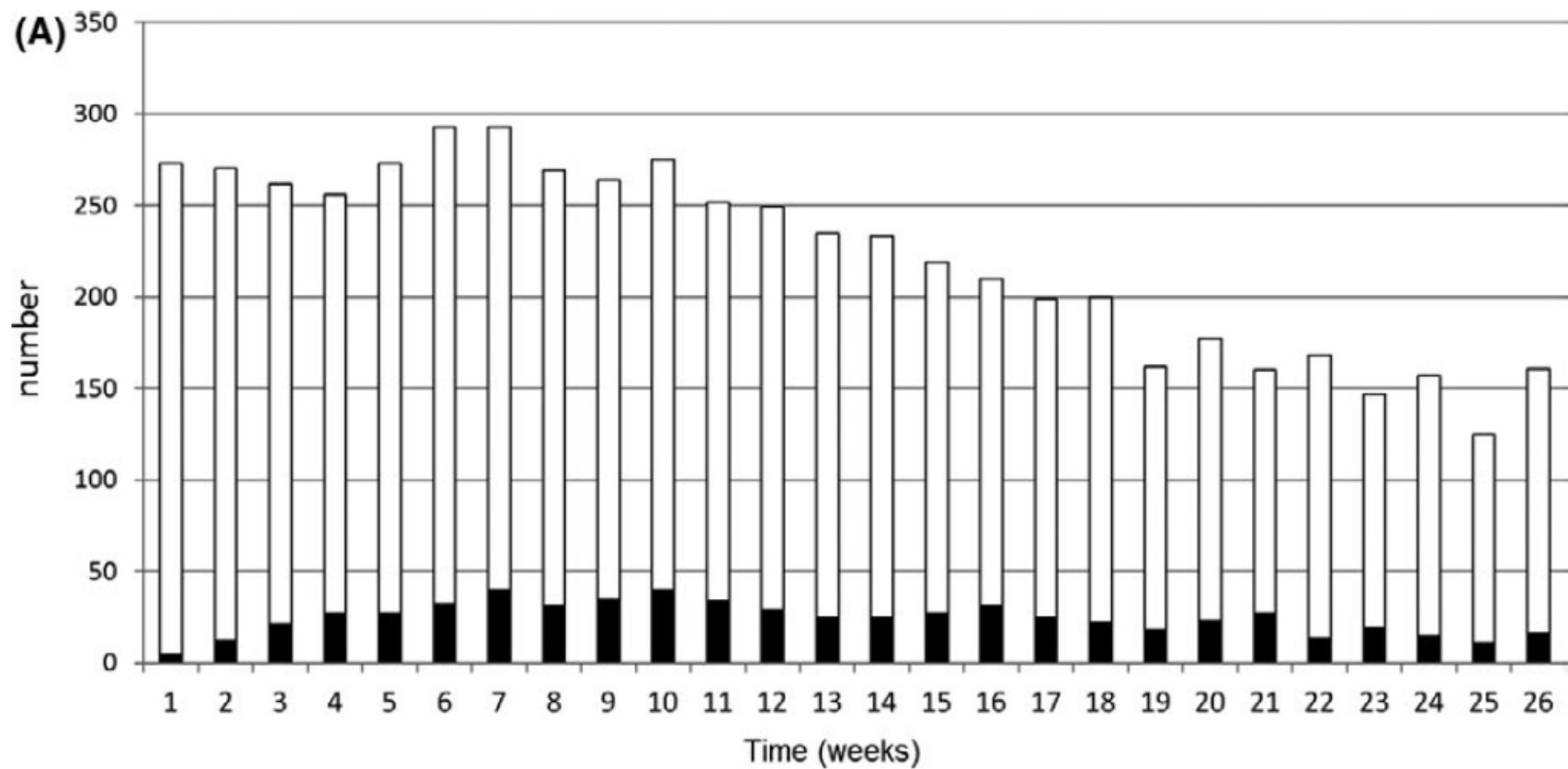
**ORIGINAL ARTICLE**

WILEY

# Dynamics of Epstein-Barr viral load after hematopoietic stem cell transplantation and effect of preemptive rituximab therapy

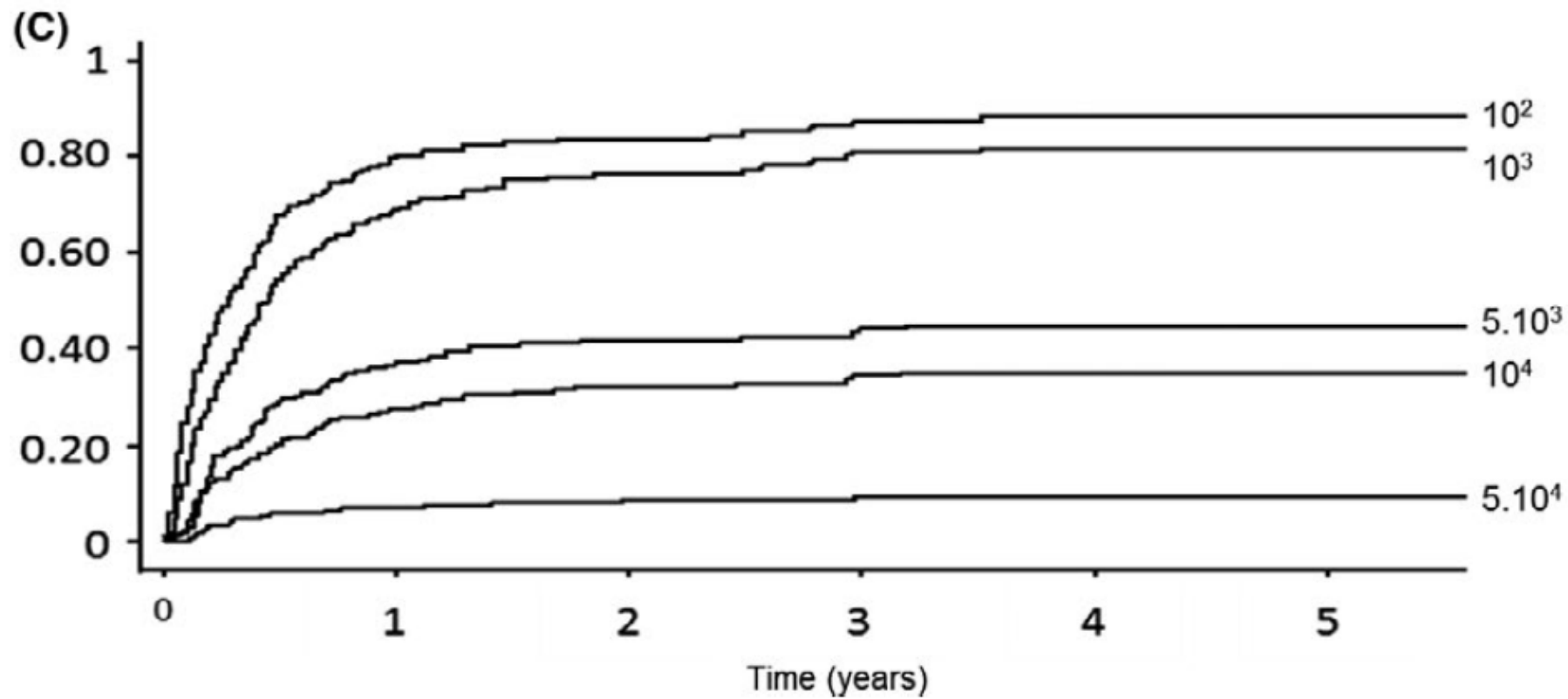
Mihaja Raberahona<sup>1,2,3,\*</sup> | Chloe Wackenheim<sup>1,2,\*</sup> | Raphaelae Germi<sup>2,4,5</sup> | Martin Carré<sup>6</sup> |  
Claude-Eric Bulabois<sup>6</sup> | Anne Thiébaud<sup>6,7</sup> | Julien Lupo<sup>2,4,5</sup> | Touyana Semenova<sup>2,4</sup> |  
Jean-Yves Cahn<sup>6</sup> | Patrice Morand<sup>2,4,5</sup> | Olivier Epaulard<sup>1,2,5</sup>

Aucun cas de PTLD sur 2005-2013...



Part des patients positifs et négatifs en CV EBV sur les 6 1ers mois post allogreffe de CSH (seuil à 3 log)





# Après transplantation d'organe solide

- Les recommandations sont plus hétérogènes quant au suivi
- Le suivi de la charge virale EBV est recommandée, avec des variations selon l'organe greffé

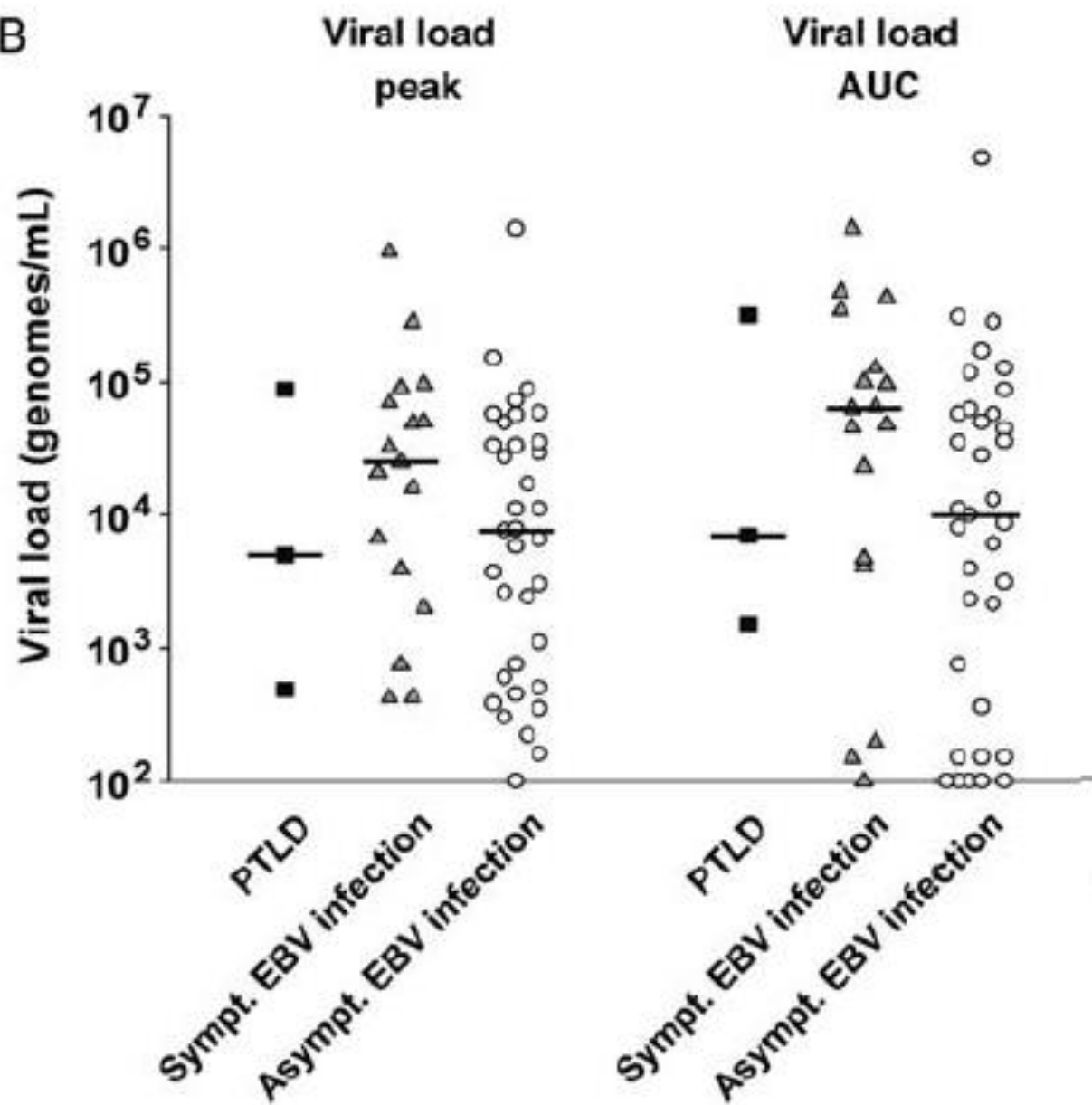
# Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study

**Britta Höcker,<sup>1</sup> Helmut Fickenscher,<sup>2,3</sup> Henri-Jacques Delecluse,<sup>4</sup> Stephan Böhm,<sup>2,5</sup> Uta Küsters,<sup>2</sup> Paul Schnitzler,<sup>2</sup> Martin Pohl,<sup>6</sup> Ulrike John,<sup>7</sup> Markus J. Kemper,<sup>8</sup> Henry Fehrenbach,<sup>9</sup> Marianne Wigger,<sup>10</sup> Martin Holder,<sup>11</sup> Monika Schröder,<sup>12</sup> Heiko Billing,<sup>1</sup> Alexander Fichtner,<sup>1</sup> Reinhard Feneberg,<sup>1</sup> Anja Sander,<sup>13</sup> Sabine Köpf-Shakib,<sup>1</sup> Caner Süsal,<sup>14</sup> and Burkhard Tönshoff<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>University Children's Hospital, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Virology, University Hospital of Heidelberg, <sup>3</sup>Institute for Infection Medicine, University of Kiel, <sup>4</sup>German Cancer Research Center, Division of Pathogenesis of Virus Associated Tumors, Heidelberg; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, University Hospital Leipzig; <sup>6</sup>University Children's Hospital, Freiburg; <sup>7</sup>University Children's Hospital, Jena; <sup>8</sup>University Children's Hospital, Hamburg; <sup>9</sup>Children's Hospital, Memmingen; <sup>10</sup>University Children's Hospital, Rostock; <sup>11</sup>Olga Children's Hospital, Stuttgart; <sup>12</sup>Clementine Children's Hospital, Frankfurt; <sup>13</sup>Institute of Medical Biometry and Informatics, and <sup>14</sup>Department of Transplantation Immunology, University of Heidelberg, Germany

Over the 1-year observation period:

- EBV primary infection in 27 of 43 (63%) initially seronegative patients
- EBV reactivation/reinfection in 28 of 63 (44%) initially seropositive patients

**B**

# Post-transplantation Lymphoproliferative Disease

## Epstein-Barr Virus DNA Levels, HLA-A3, and Survival

Stephen A. Wheless<sup>1</sup>, Margaret L. Gulley<sup>2</sup>, Nancy Raab-Traub<sup>3</sup>, Patrick McNeillie<sup>1</sup>, Isabel P. Neuringer<sup>4</sup>, Hubert J. Ford<sup>4</sup>, and Robert M. Aris<sup>4</sup>

<sup>1</sup>The School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, <sup>3</sup>Department of Microbiology and Immunology, and <sup>4</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

- Suivi de 296 transplantés pulmonaires
  - 1990-2008
- 13 font une PTLD
  - 5 avaient un suivi viral
- Performance du suivi de la charge virale pour le diagnostic de PTLD :
  - Spécificité 30%
  - Sensibilité 60%

# Epstein-Barr Virus–DNA Load Monitoring Late After Lung Transplantation: A Surrogate Marker of the Degree of Immunosuppression and a Safe Guide to Reduce Immunosuppression

*Nicolaas A. Bakker,<sup>1</sup> Erik A. M. Verschuuren,<sup>2,7</sup> Michiel E. Erasmus,<sup>3</sup> Bouke G. Hepkema,<sup>4</sup> Nic J. G. M. Veeger,<sup>5</sup> Cees G. M. Kallenberg,<sup>6</sup> and Wim van der Bij<sup>2</sup>*

EBV reactivation was observed in 26/75 patients (35%)

One (1.5%) of these patients developed PTLD during the study period

Après greffe d'organe solide :

- Une relativement bonne valeur prédictive négative (90%)
  - En particulier lors des 1-2 premières années post-greffe
- Une faible valeur prédictive positive
  - 25% ? Ou même moins

# Lors de l'infection par le VIH

- Certaines lymphoproliférations sont clairement des marqueurs d'immunodépression profonde
  - Lymphomes B à grandes cellules
- D'autres surviennent sans lymphopénie
  - Maladie de Hodgkin
- L'EBV est un cofacteur fréquent
  - Mais la charge virale est modestement contributive au diagnostic
    - Sauf pour les lymphomes cérébraux



Quel traitement ?

# Quels traitements ?

- Anti-viral ?
- Anti-lymphocyte B ?
- Pro-lymphocyte T ?

# Quels traitements ?

- Anti-viral ?
  - Non : ce n'est pas une maladie de l'infection lytique
- Anti-lymphocyte B ?
  - Oui : **rituximab**
- Pro-lymphocyte T ?
  - Oui : **diminution de l'immunosuppression**
    - Et : utilisation d'inhibiteurs de m-TOR ?
  - élaboration *ex vivo* de lymphocytes T anti-EBV : essais cliniques concluants, mais développement balbutiant

# Traitement anti-viral

On dispose essentiellement de l'aciclovir ...

... un anti-polymérase ...

... qui n'est d'aucune utilité pour  
traiter des maladies de la dysrégulation du cycle  
cellulaire B ...

... ou des maladies liées au  
dérapage de la réponse T anti-EBV

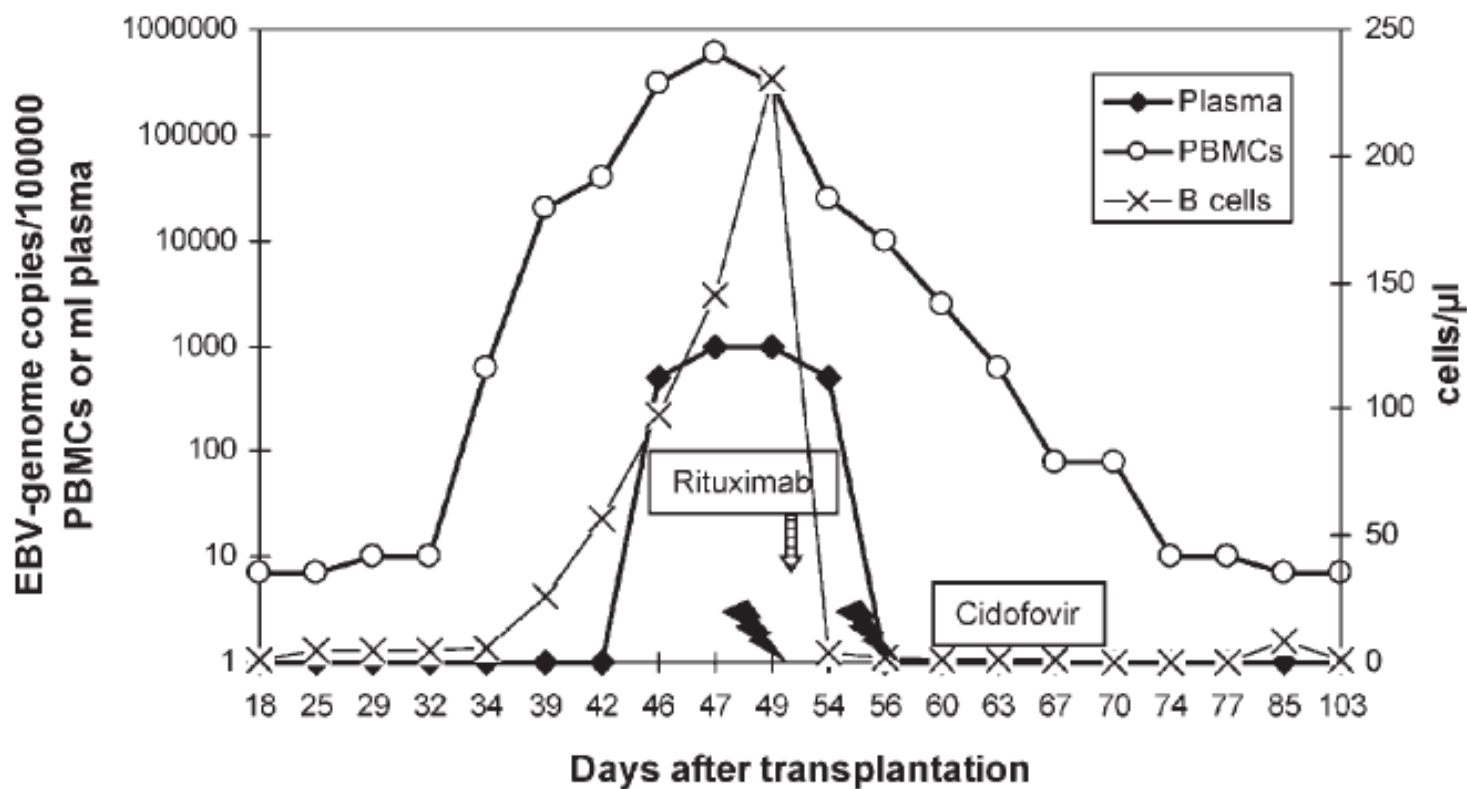
# Monitoring of Epstein-Barr Virus Load After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Intervention in Post-Transplant Lymphoproliferative Disease

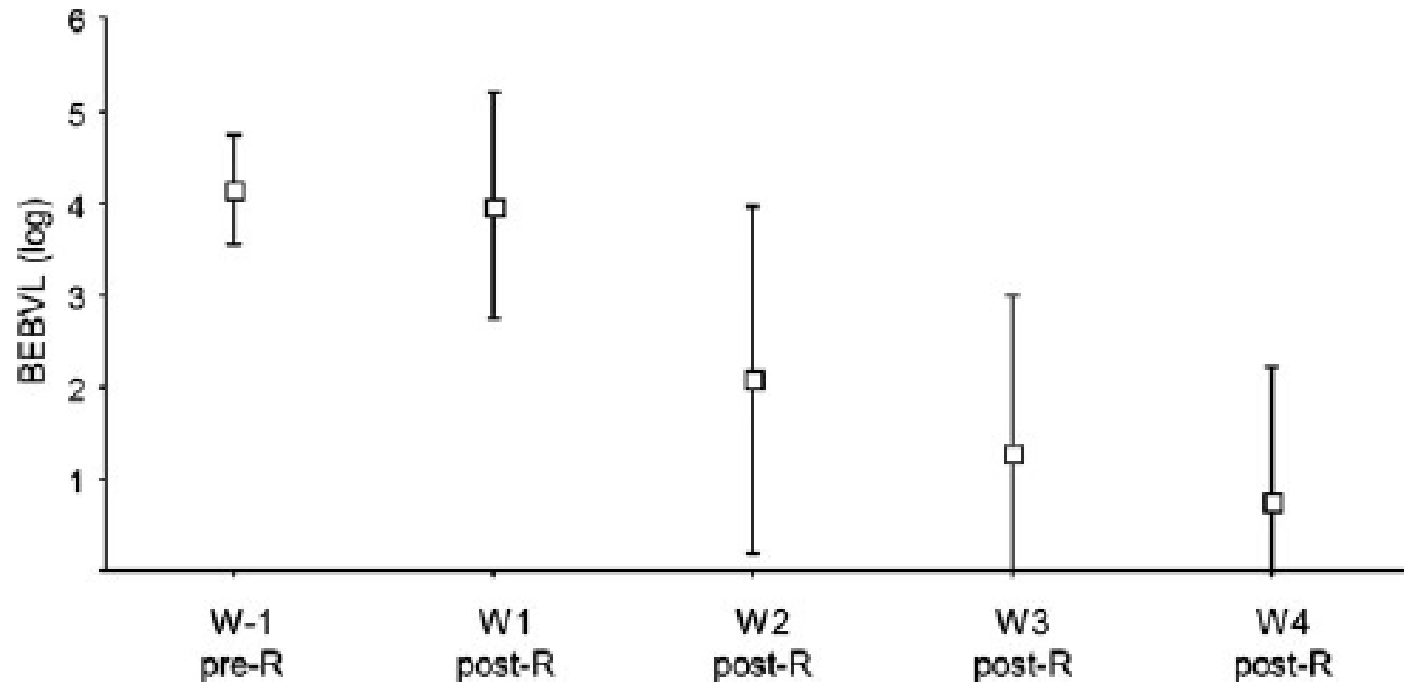
2008

Astrid Meerbach,<sup>1\*</sup> Peter Wutzler,<sup>1</sup> Ralf Häfer,<sup>2</sup> Felix Zintl,<sup>2</sup> and Bernd Gruhn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Virology and Antiviral Therapy, Medical Center, Friedrich-Schiller University Jena, Jena, Germany

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Medical Center, Friedrich-Schiller University Jena, Jena, Germany





**FIGURE 3** Blood Epstein-Barr virus (EBV) viral load (BEBVL) before and after rituximab injection: from 1 week before (W1 pre-R) to 1, 2, 3, and 4 weeks after (W1, 2, 3, 4 post-R). The figure features all the patients who received rituximab because of a detectable BEBVL ( $\geq 1000$  copies/mL)

# PREEMPTIVE THERAPY FOR EBV DNA-emia

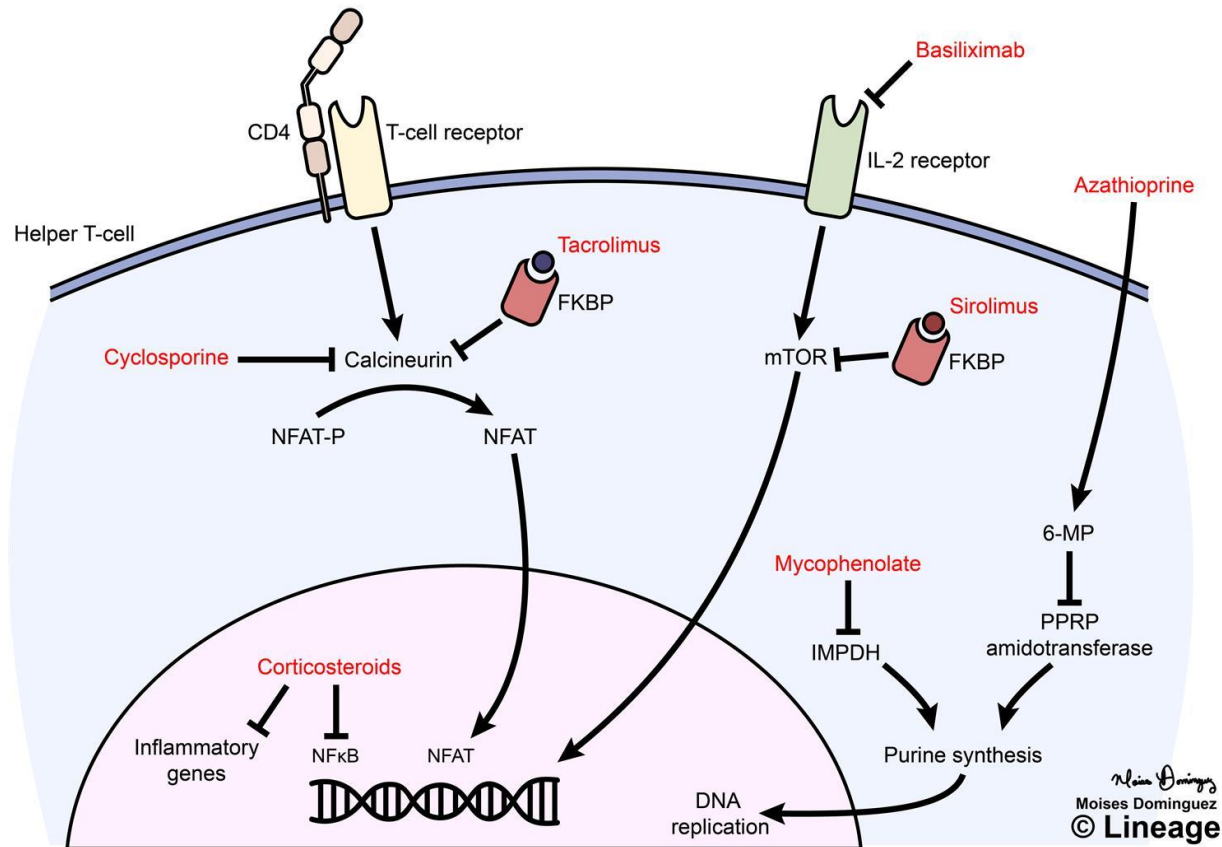
- Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup>, **once weekly (All u) max. 4 doses**  
(NOTE: rituximab possibly reduces the risk of a/c GVHD)
- Reduction of immunosuppressive therapy, if possible (**All u**)
- Donor **or third party** EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL)  
(if available) (**CII u**)
- Antiviral drugs are not recommended for preemptive therapy (**DII h**)





# Intérêt des inhibiteurs de mTOR ?

## Targets of Select Immunosuppressants



# Intérêt des inhibiteurs de mTOR ?

- Sirolimus, évérolimus
- Immunosuppression et anti-prolifération
- Toxicité moindre (ou différente ...) de celles d'autres immunosuppresseurs
- Effets intéressants :
  - Moindre survenue de tumeurs opportunistes
  - Effet positif sur les infections à CMV
  - Effet positif sur les tumeurs liées à EBV

# Après greffe CSH

- Abstention thérapeutique si taux stables et peu élevés
  - Suivi +++
- Réduction de l'immunosuppression
- Rituximab :
  - D'emblée si très haut risque ?
- Infusion de lymphocytes du donneur (DLI)
- différencier PTLD « tumorale » (type lymphome) des formes polyclonale (type MNI sans réponse T)

# Après greffe d'organe solide

- Charge virale élevée = marqueur d'immunodépression
  - ...excessive ?
- Attitude :
  - Pister la PTLD
    - Place de la scintigraphie au FDG ?
  - Réduction des immunosuppresseurs
  - Switch vers évérolimus
  - Rituximab en 2<sup>ème</sup> intention