

Proliférations lymphoïdes associées à KSHV / HHV-8 dans le contexte de l'infection HIV

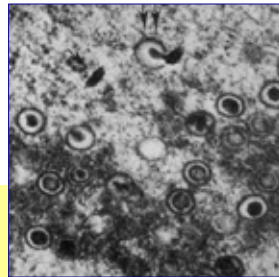
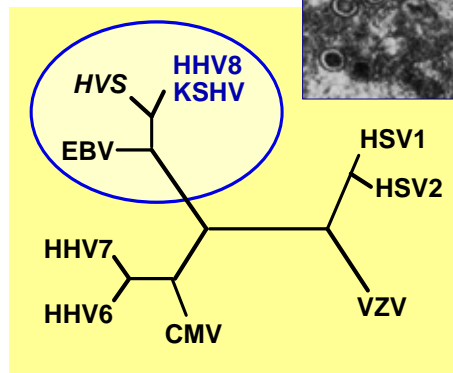
Eric Oksenhendler
Immunopathologie Clinique
Hôpital Saint-Louis, Paris

Janvier 2005

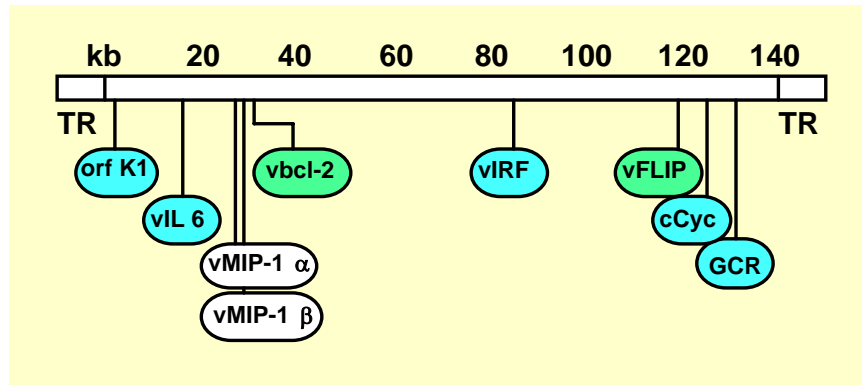
KSHV/HHV8: nouveau membre de la famille des *Herpesviridae*

- Forte homologie avec
2 virus « transformants »

- HVS
 - Singe
 - Cellules T
- EBV
 - Homme
 - Cellules B



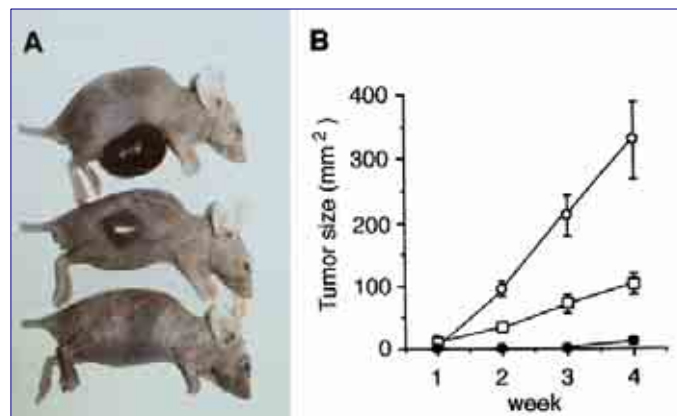
KSHV/HHV8: Homologies avec des gènes humains



vIL6
Y Aoki et al. 2001.

JJ Russo et al. 1996.
F Neipel et al. 1997.

vIL6 transfectée dans des cellules NIH3T3
induit une tumeur chez la souris « nude »



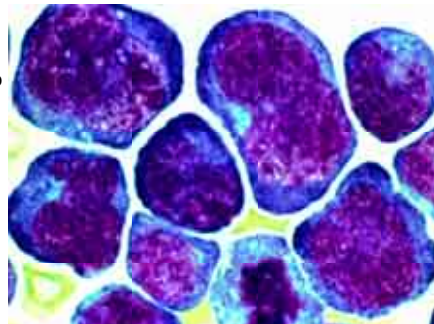
Toutefois KSHV/HHV-8 n'est pas *stricto sensu* un virus « oncogène »

Proliférations lymphoïdes associées à KSHV/HHV-8 au cours de l'infection HIV

- Lymphome des séreuses (PEL)
- Maladie de Castleman
- Autres lymphomes HHV8+
 - Lymphomes plasmablastiques
 - Lymphomes à grandes cellules (PEL-like)

Lymphome primitif des séreuses

- ✓ mono- ou polysérite: ascite, pleurésie, péricardite
- ✓ grandes cellules immunoblastiques/anaplasiques B
- ✓ phénotype non-B non-T activé
- ✓ HHV8+ 100%, coinfection EBV > 85%
- ✓ caryotype très complexe



Lymphome des séreuses et infection HIV Traitement

Patient	Treatment	Antiretroviral therapy	Response	Follow-up	Cause of death
1	mini-CHOP	no	Failure	, 6 w	hemoptysis
2	-	AZT-ddC	CR	Alive, 44 m	
3	ACVBP x 4	no	PR	, 8 m	lymphoma
4	mini-CHOP	no	Failure	, 3 w	sepsis
5	CVp x 3, CHVp x 2, ABV x 2	d4T-IDV	Failure	, 4 m	lymphoma
6	CHOP x 2	d4T-3TC-IDV	Failure	, 2 m	sepsis
7	CDF x 7 w + IFNa x 6 m	d4T-3TC-IDV	CR	Alive, 16 m	
8	ABVp x 5	d4T-3TC-NFV	PR	, 4 m	sepsis
9	CDF x 3 w + IFNa x 2 w CVp x 5	d4T-ddI-SQV-RTV	Toxicity	, 6 m	lymphoma
10	CHOP-MTX x 6	d4T-3TC	CR	Alive, 40 m	
11	CVp x 6	ABC-ddI-EFV	PR	, 5 m	lymphoma

Maladie de Castleman associée à l'infection HIV

Syndrome lymphoprolifératif particulier

- * Très proche d'un LNH (LAI)
- * Apparition rapide des symptômes cliniques et biologiques
- * Défaillance multi-viscérale peut conduire en USI
- * Mise en jeu possible du pronostic vital
- * Rémission spontanée possible (après 2-3 semaines)
- * Rechute pratiquement constante

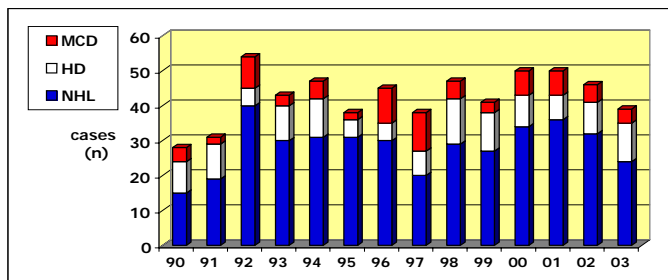
Maladie de Castleman Multicentrique et infection HIV

Cas 1990 - 2003
(St-Louis, Paris)

- LNH 398
- MdH 122
- MCM 77

Incidence estimée en 2004
(France)

- LNH 30-50 / 10,000 pt.a
- MdH 5-20 / 10,000 pt.a
- MCM 2-10 / 10,000 pt.a (?)



séroprévalence
KSHV = 40%

MC et infection HIV: approche diagnostique

Symptômes

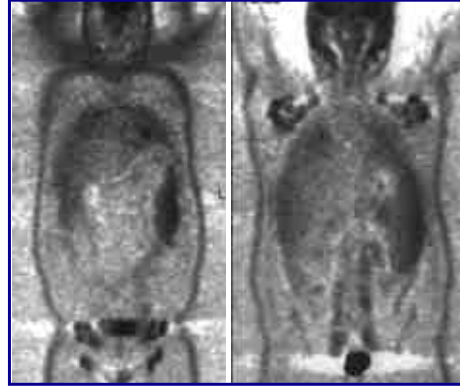
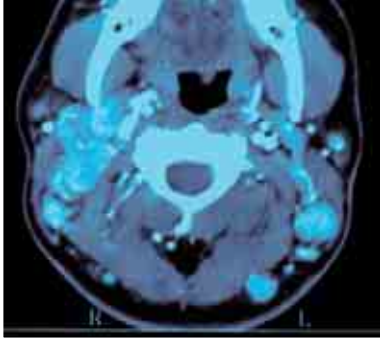
- * Symptômes "B"
- * Adénopathies
- * Hépato-Splénomégalie
- * Symptômes respiratoires
- * Oedème, sérite
- * Xérostomie
- * Obnubilation
- * Kaposi

Biologie

- * Cytopénie
- * CRP
- * Gammaglobulines > 20g/l
- * Albumine < 30g/l
- * Cholestase
- * TP
- * Test de Coombs +
- * DNA-HHV8 / PBMCs +++

Hémophagocytose
Rémission spontanée

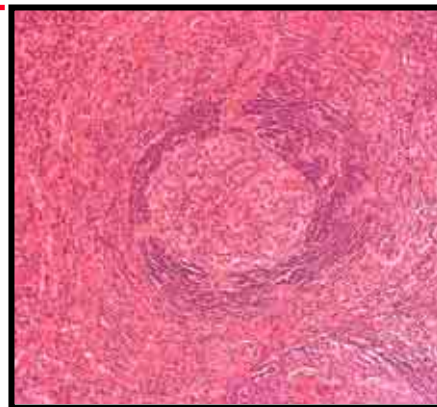
Maladie de Castleman et Infection HIV Imagerie



MC et infection HIV: diagnostic histologique (en principe ...)

Type plasmocytaire ou Mixte

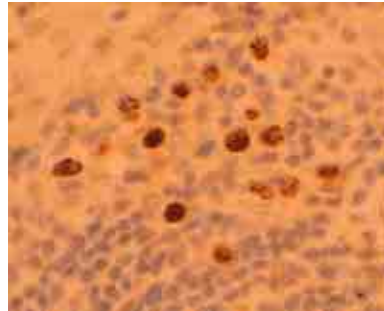
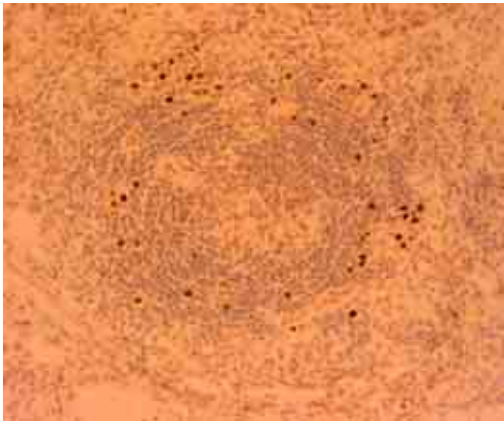
- ✓ hyperplasie folliculaire
- ✓ hyalinisation des CGs
- ✓ « bulbe d'oignon »
- ✓ hyperplasie vasculaire
- ✓ hyperplasie plasmocytaire interfolliculaire



MC et infection HIV: diagnostic histologique

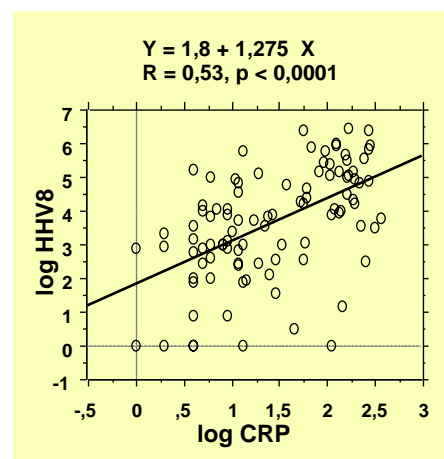
« Plasmablastes » infectés par KSHV/HHV8

IHC (LNA moAb)



MCD - Physiopathologie - le virus: KSHV/HHV8

- Pendant les poussées
 - CRP très élevée
 - « charge virale » HHV8 élevée dans les PBMCs
med: 4.8 log copies / μ g DNA
- En rémission
 - CRP normale
 - « charge virale » HHV8 faible dans les PBMCs
med: 2.9 log copies / μ g DNA



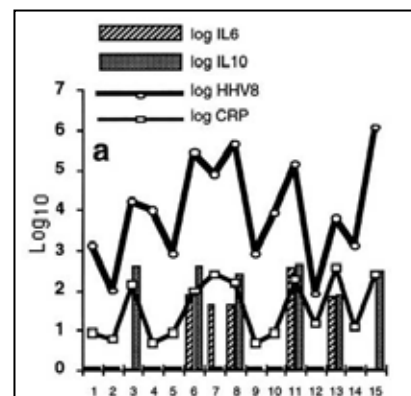
MCD - Physiopathologie - Modèle animal

- Rhesus macaques (*Macaca mulatta*)
- Infection expérimentale par SIV (mac239) et/ou **RRV 17577**
Wong SW et al. J Exp Med 1999
- SIV seul (n=2) -> 0
- RRV seul (n=2) -> 0
- SIV puis RRV (n=2)
 - Syndrome lymphoprolifératif**
 - Adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie**
 - Hyperplasie angiofolliculaire et plasmocytose**
 - Hypergammaglobulinémie**
 - Anémie hémolytique auto-immune (n=1)**

HIV-MC - Physiopathologie - Cytokines

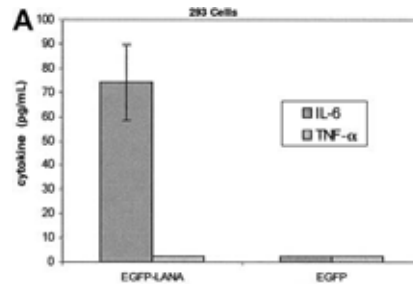
- * **Activation des gènes cellulaires et viraux**
- * **Implication dans la genèse des symptômes cliniques et biologiques**

- huIL6, huIL10 *Oksenhendler 2000*
- vIL6 *Parravicini 2000, Aoki 2001*



KSHV - LANA induit l'expression de l'IL6 cellulaire (humaine)

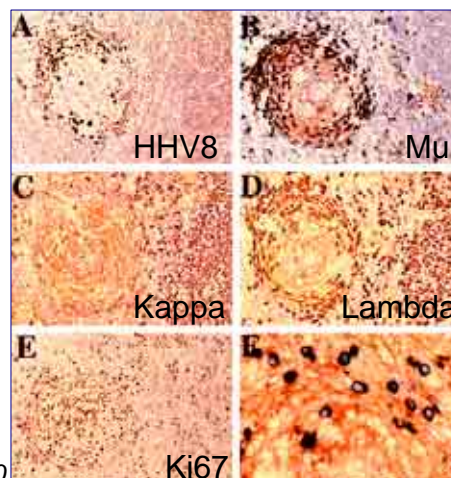
- Human embryonal kidney cells (293; IL6-)
- Expression of KSHV-LANA (EGFP vector)
 - **KSHV-LANA**
 - **KSHV-LANA-del.nuclear loc**
- Wild KSHV-LANA induces IL6 expression



J An et al . 2002

KSHV/HHV8 infecte des cellules B monotypiques (IgM lambda)

- Restriction phénotypique : IgM lambda
 - Cellules confluentes
 - Possible « évolution » vers un lymphome
- > **micro-lymphome ?**

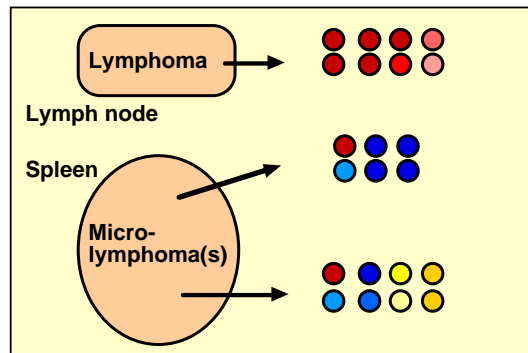


N. Dupin, 2000

HHV8 + lambda

KSHV/HHV8 infecte des cellules B monotypiques (IgM lambda)
mais il s'agit de cellules **polyclonales** et **naïves**

- Microdissection de cellules HHV8+ confluentes
- Amplification des gènes codant pour les Ig
- Clonage et Séquençage -> **polyclonales et naïves (non mutées)**
 - 13 patients
 - Ganglions n= 13
 - Rates n= 6



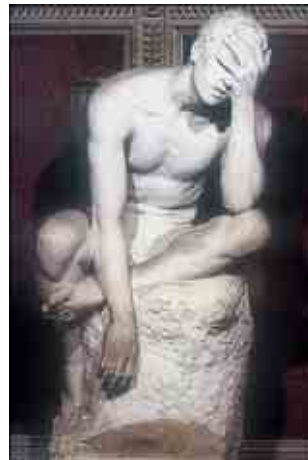
Ming-Qing Du, 2001

HIV-MC Physiopathologie

* KSHV/HHV8 infecte des cellules B du manteau folliculaire

- monotypiques (IgM lambda)
- mais polyclonales ...
- naïves
- mais en différenciation plasmocytaire ...

Dupin 2000, Du 2001



MC associée au HIV Incidence des lymphomes

- Infection HIV

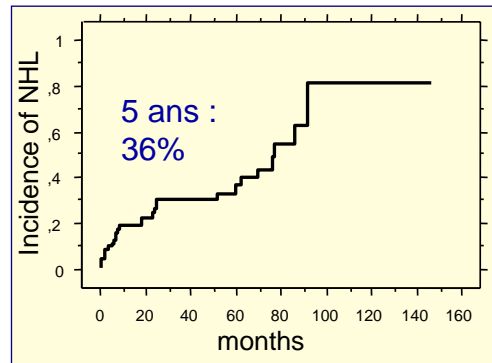
- * Médiane des CD4: 163 (1-1567)

- * HIV-RNA < 500: 11 / 44

- Follow-up: 26 mois

- **27 / 77 : 161 / 1,000 pt.a**
(RR x 20)

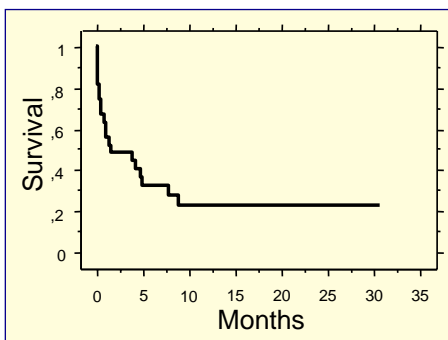
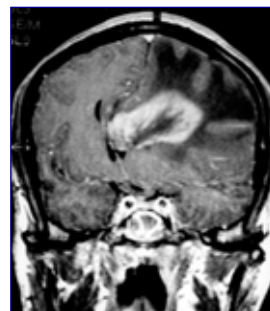
LNH-HHV8+



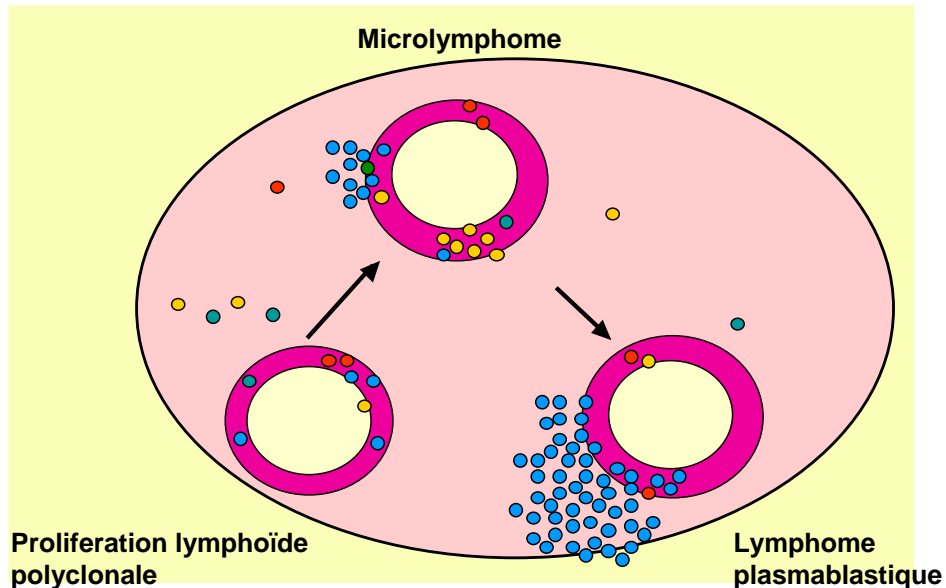
LNHs dans la cohorte HIV-MCD (n= 27/ 77)

Histologie: 29 LNH / 27 pts

- PEL 5
- « PEL-like » 10
- Plasmablastiques 14



Hypothèse ...



LNHs dans la cohorte HIV-MCD (n= 29)

	PEL n = 5	PEL-like n = 10	Plasmablastique n = 14
Site	séreuse	extra-nodal	spleen, blood
Cellules	grandes anaplasiques	grandes anaplasiques	plasmablastiques
CD20	négatif	négatif	faible
Lambda	négatif faible	négatif faible	positif
KSHV / EBV	+ / +	+ / -	+ / -

HHV8+ associated NHLs

	PEL		Plasmablastic lymphoma
Site	Effusion		Lymph nodes, spleen
Morphology	Immunoblasts		Plasmablasts
HHV8	Positive		Positive
EBV	Positive > 80%	Negative < 20%	Negative
Cytoplasmic Ig expression	Absent		High level of IgM
Ig light chain	Monotypic kappa or lambda		Monotypic lambda
CD30	Positive		Weakly positive
B-cell antigens	Absent		Weak or absent
Mutations in Ig genes	Hypermutated	Absent	Absent
Cellular origin	GC or post- GC B-cells	? Naive B cells	Naive IgM lambda B-cells

MCD - Traitement(s)

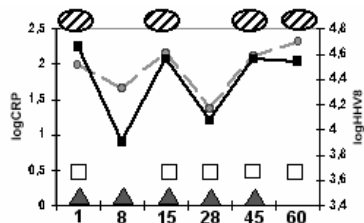
- Chimiothérapie
- Antiviraux
- Splénectomie
- Immunothérapie

MCD - Chimiothérapie

- **Vinblastine (VLB)**
 - 6 - 10 mg / 2 sem. (IV) réponse: 35 / 44 (79%)
- **Etoposide (VP16)**
 - 150 - 200 mg / 2 sem. (IV) réponse: 22 / 27 (81%)
 - **150 - 200 mg / sem. (per os) réponse: 18 / 20 (90%)**
- **ABV** réponse: 3 / 8
- **CHOP** réponse: 5 / 7

MCD - Antiviraux

- **Ganciclovir**
 - « Réponse »: **3 / 3**
Corey 2003
- **Cidofovir**
 - 5 mg /kg, J 1, 8, 15, 28, 45, 60**
 - RC: 0 / 5**



A. Berezne 2004

HAART

RC après arrêt chimiothérapie:

13 des 29 pts avec HIV-RNA < 10³

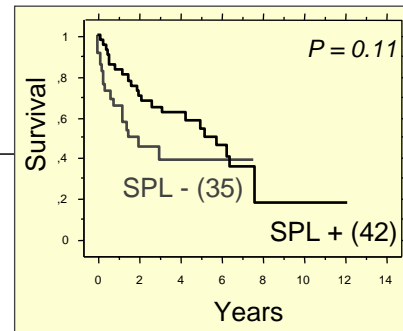
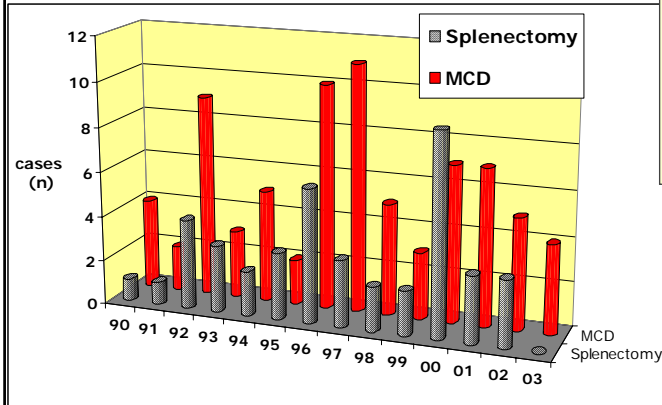
dernier traitement:

VP16	1
Rituximab	6
CHOP	5
R-CHOP	1

« **0** » des **48** patients
avec infection HIV non contrôlée

MCD - Splénectomie

- **n = 42 / 77**
- médiane: 1.3 mois du diagnostic
- Indic: diagnostic, hypersplénisme



MCD - Intervention « immunologique »

- IFN alpha (n=8)
 - réponse: 2
 - échec: 2
 - intolérance: 4
- hUlL-6 ou hUlL-6R moAc
 - Disparition des symptômes « B »
 - Efficacité transitoire

Foussat 1999, Nishimoto 2000
- Thalidomide (n=1)
 - réponse: 1

MCD - Rituximab (Mabthera®)

- cas clinique (une perfusion)

Corbellino 2001

- cas cliniques (4 perfusions)

Marrache 2003

- courte série (n=5)

réponse: 3

décès: 2

Kaposi évolutif: 2

Marcelin 2003

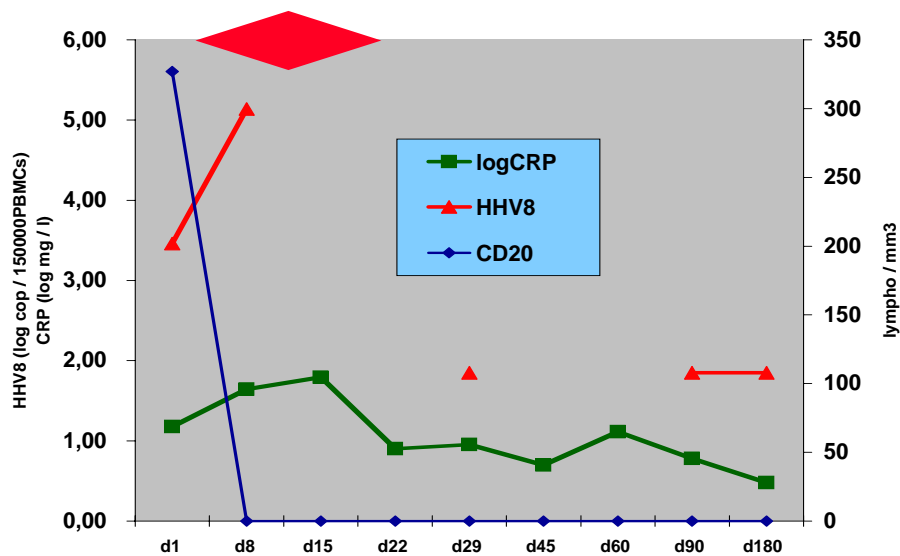
?

✓ faible expression de CD20 ...

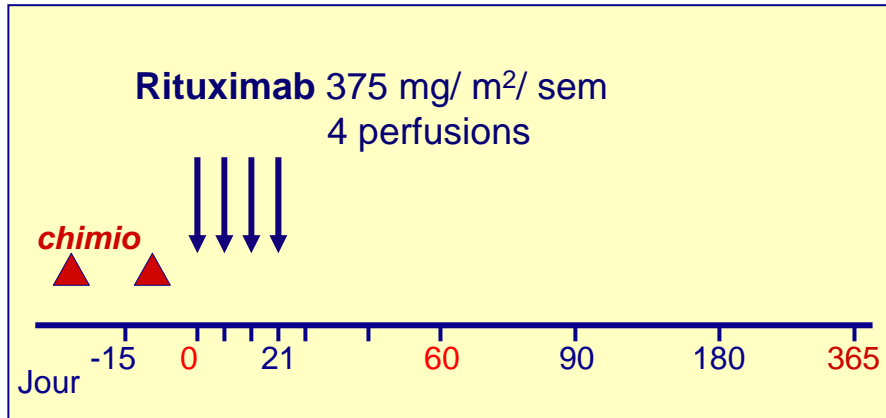
✓ incertain pour le traitement des poussées ?

✓ exacerbation du Kaposi ?

Mini-poussée sous rituximab ?



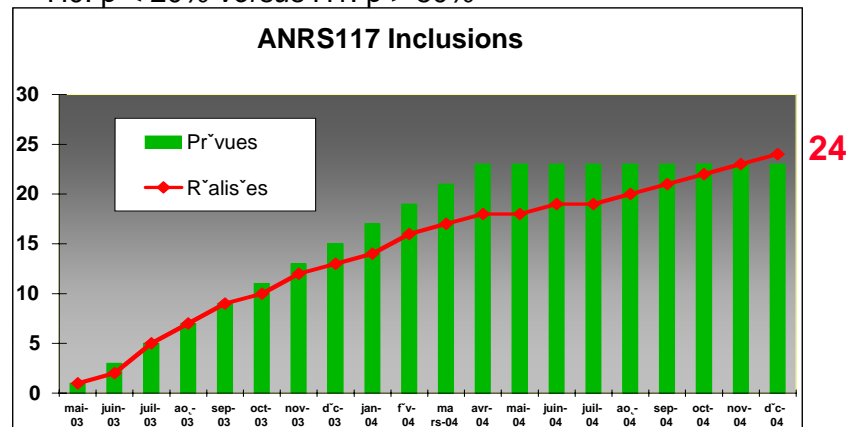
CastlemaB - ANRS117



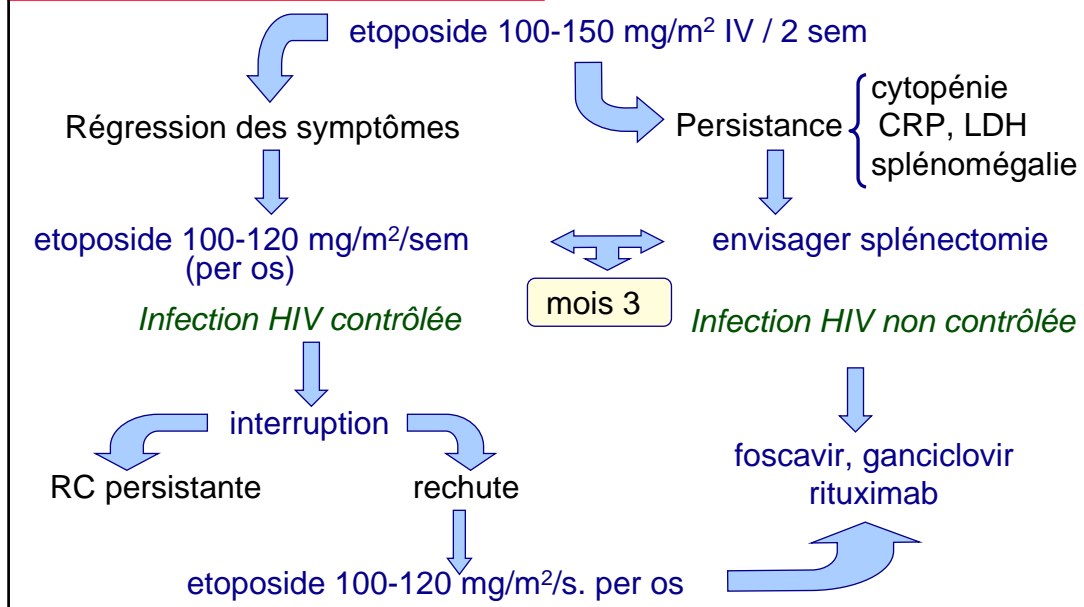
CastlemaB - ANRS117

Nombre de sujets nécessaires

- 23 patients évaluable
 - Taux de RC estimé de façon ponctuelle
 - H0: $p < 20\%$ versus H1: $p > 50\%$



MCD - Guidelines



Conclusions

Maladie de Castleman associée à l'infection HIV

- Fréquent **retard diagnostique**,
- **Sous-estimation de la gravité**,
- Forte **incidence des lymphomes** associés à KSHV/HHV8,
- Efficacité rapide de la monochimiothérapie (**VP16**),
- Résultats préliminaires intéressants avec le **rituximab**.

Lymphomes HHV8+

- Pas seulement les **lymphomes des séreuses**,
- Très **mauvais pronostic**,
- Résultats préliminaires intéressants avec le **méthotrexate**.