



# *Gestion des réactivations EBV chez l'immunodéprimé*

O. Epaulard

Infectiologie, CHU Grenoble Alpes

UMR 5075 CEA-CNRS-UGA



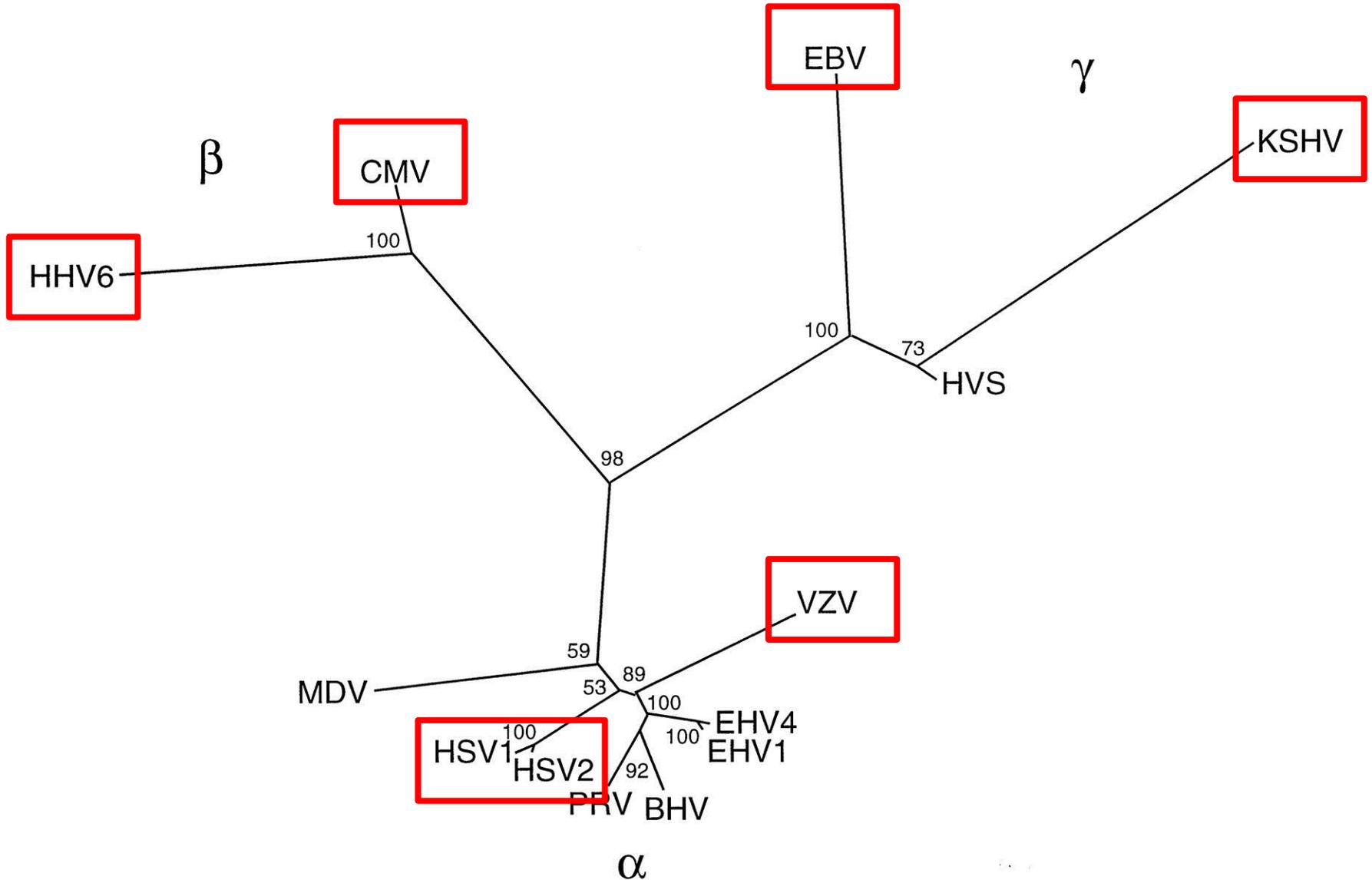
DESC Maladies Infectieuses et Tropicales

1<sup>er</sup> février 2019

# Plan

- Le virus
- Son tropisme
- Les lymphoproliférations post-transplantation
- Autres situations

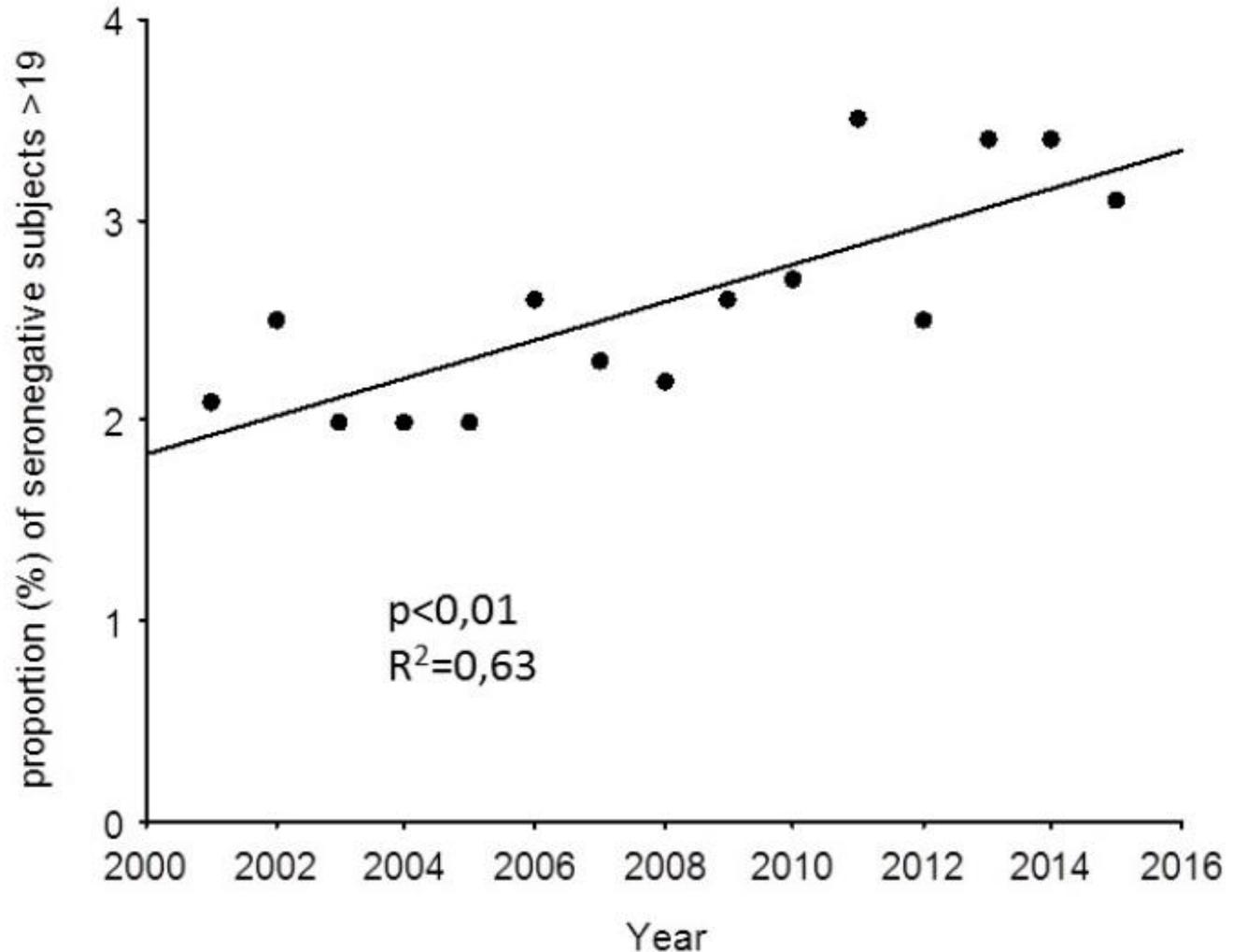
# *Herpesviridae / gamma-herpesvirinae / lymphocryptovirus*



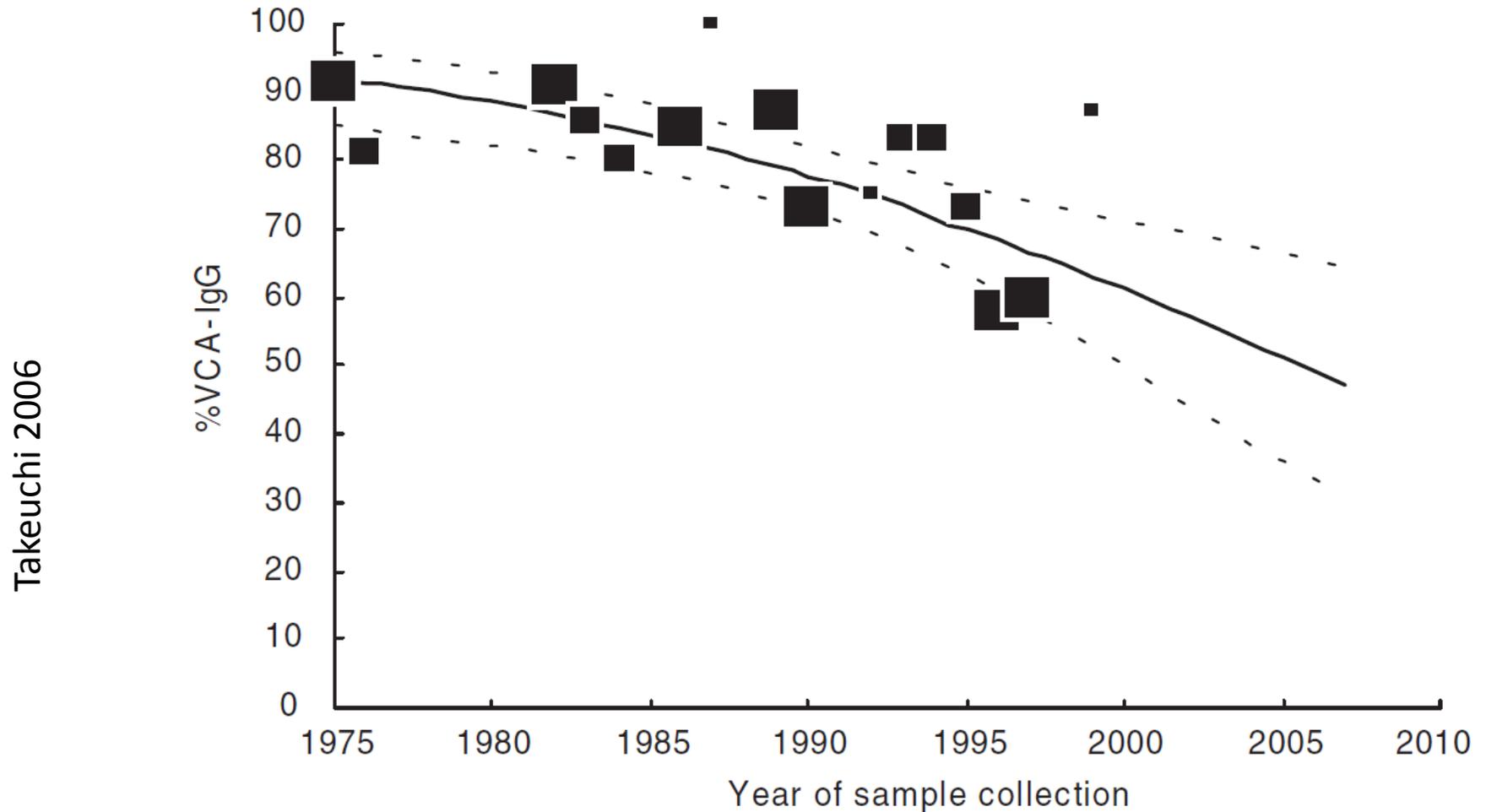
# Comme les autres virus du groupe *Herpes* ...

- **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

# 2-4% de séronégativité à 20 ans ... un chiffre en hausse



# Prevalence of Epstein–Barr virus in Japan: Trends and future prediction



**Figure 3** Time trend and future prediction of Epstein–Barr virus positivity rate among 5–7-year-old children.

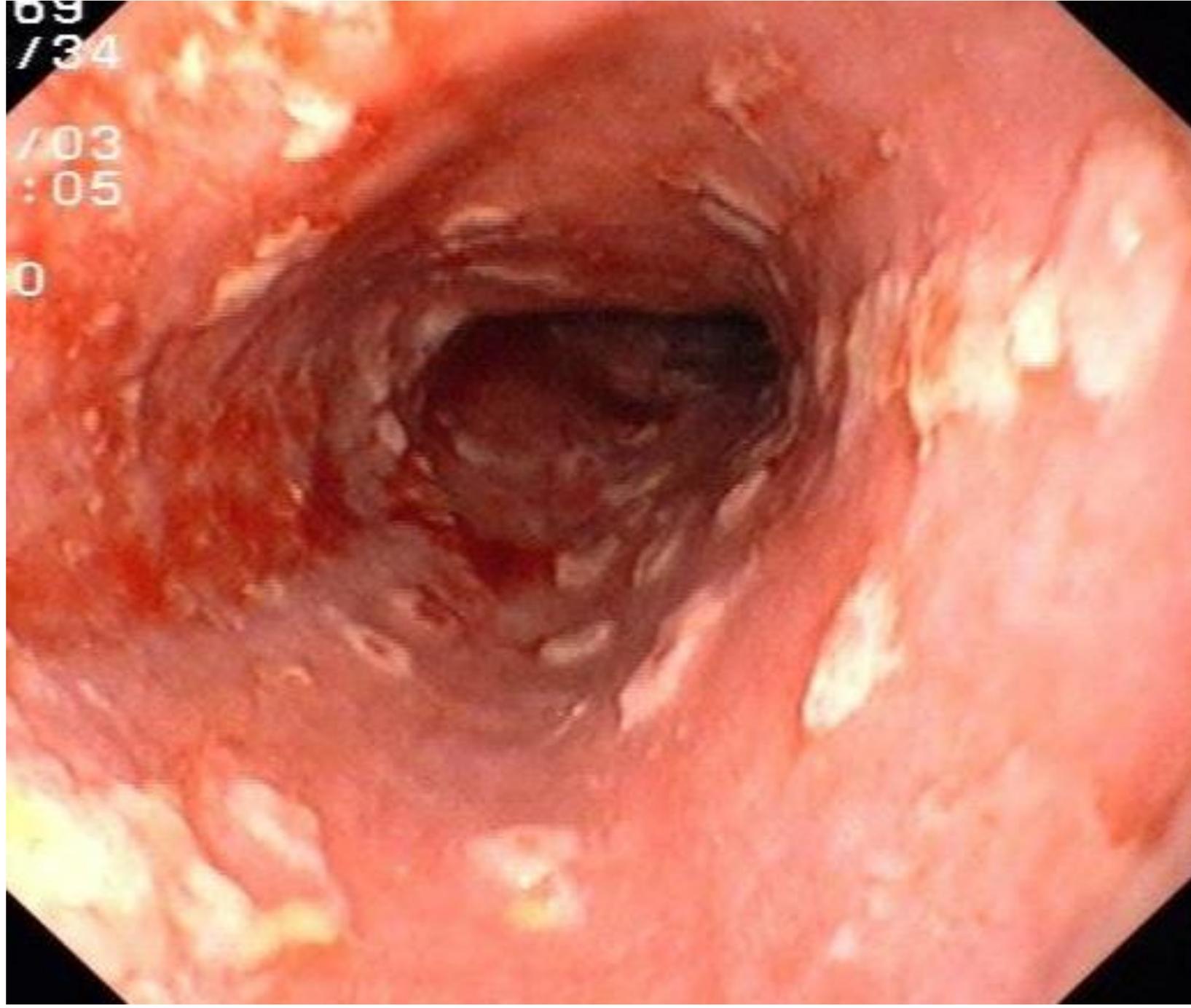
# VZV ...



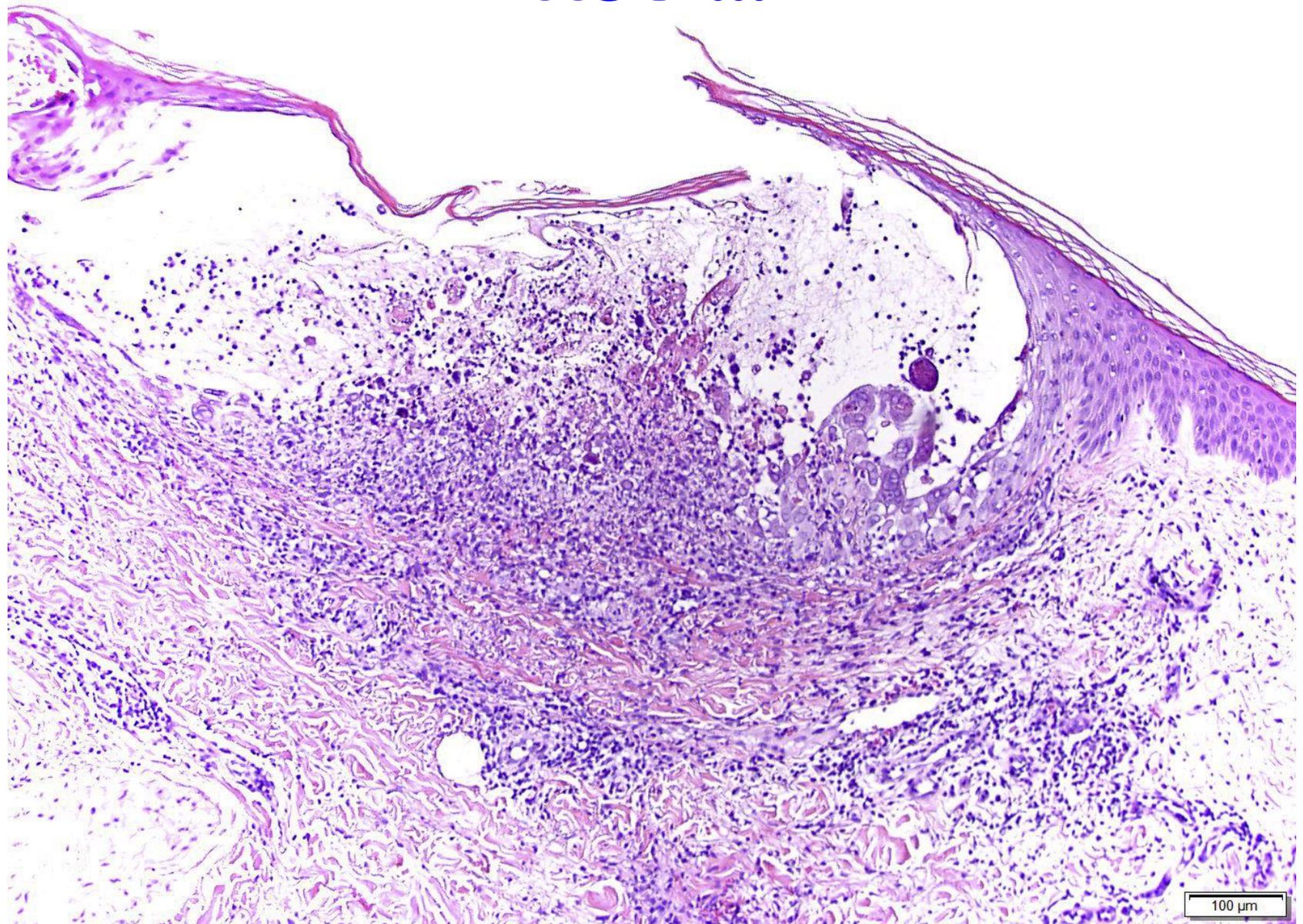
**HSV ...**



# HSV ... (oesophagite)



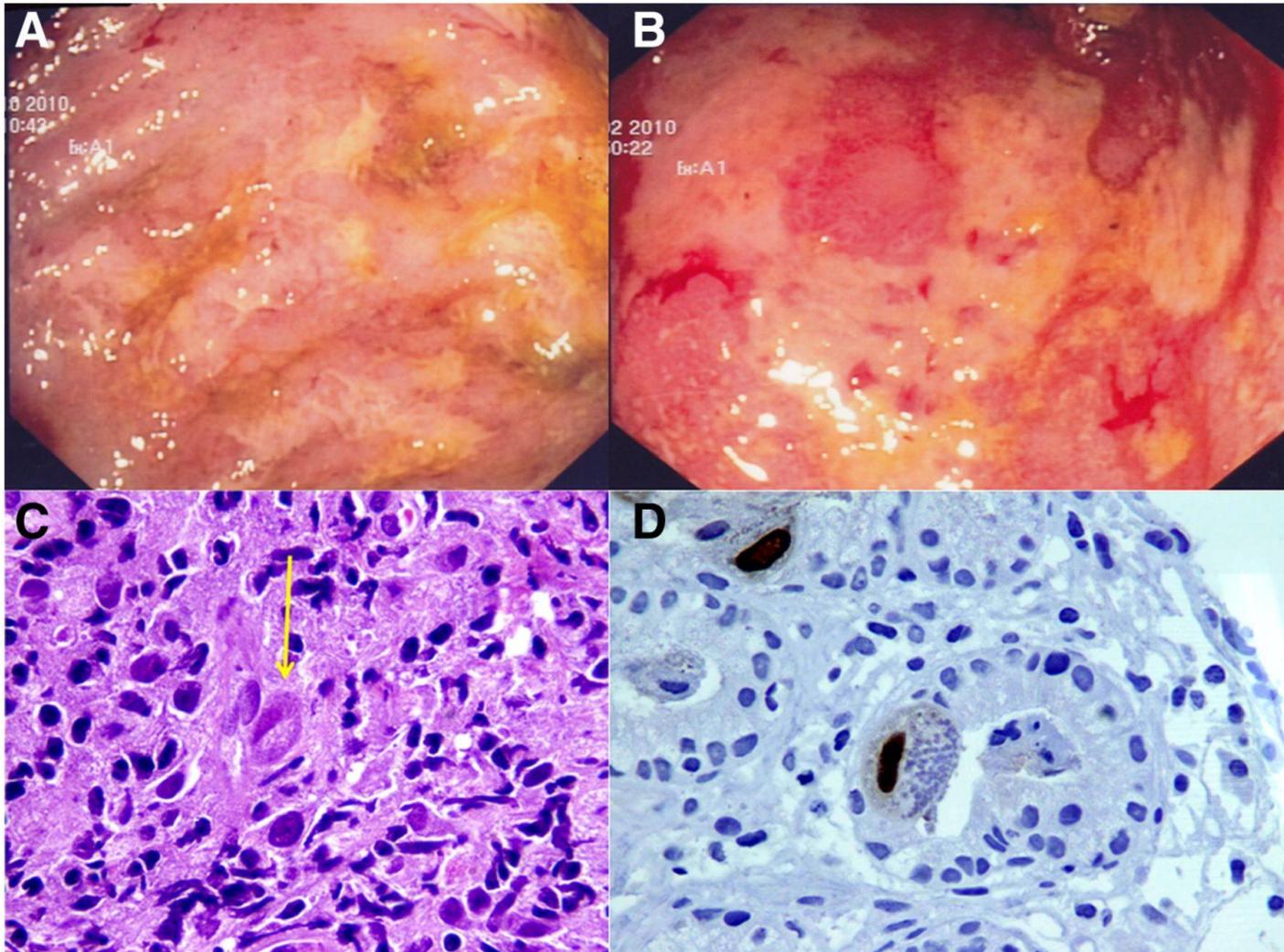
# HSV ...



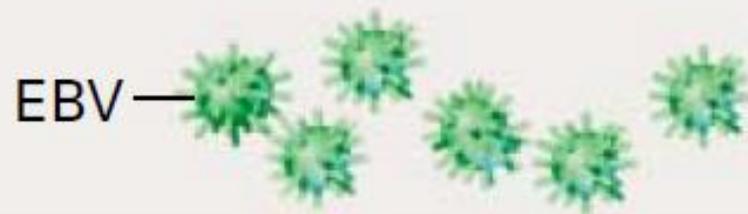
# CMV... (rétinite)



# CMV ... (colite)

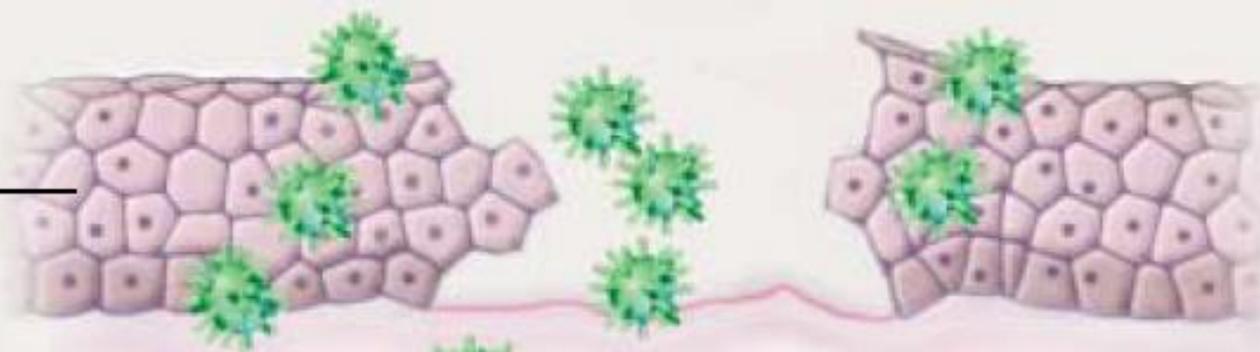


Saliva

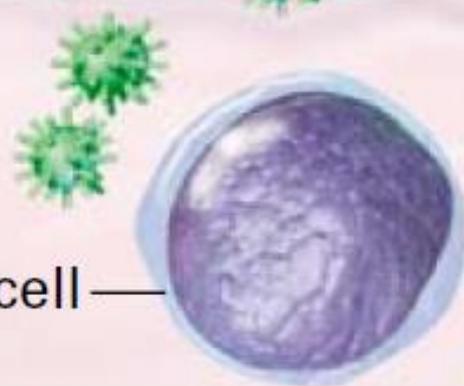


Oropharynx

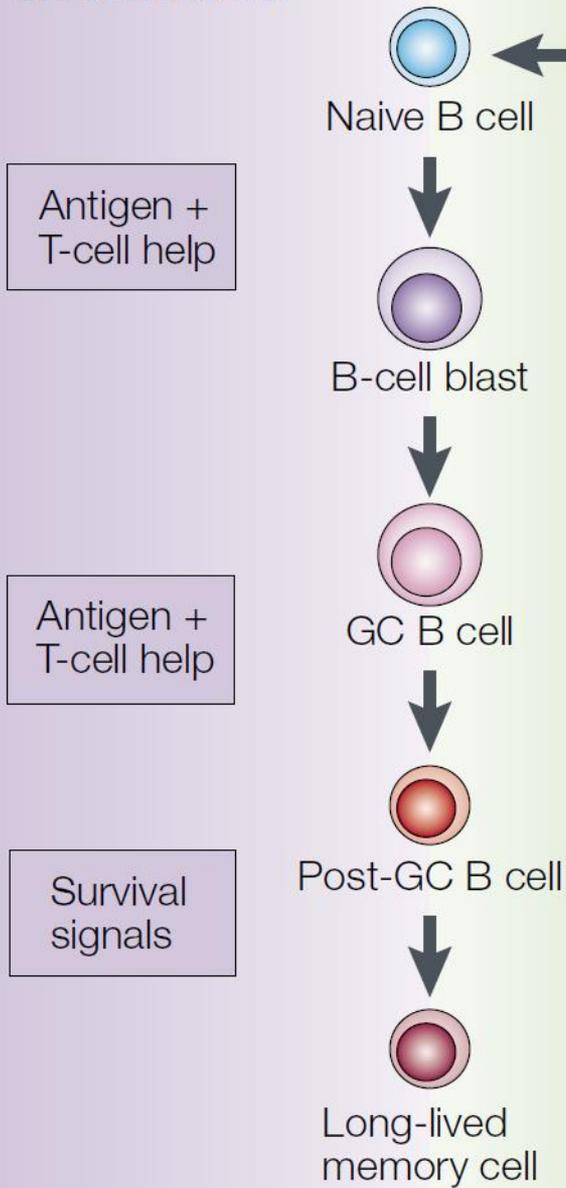
Epithelium



Resting B cell

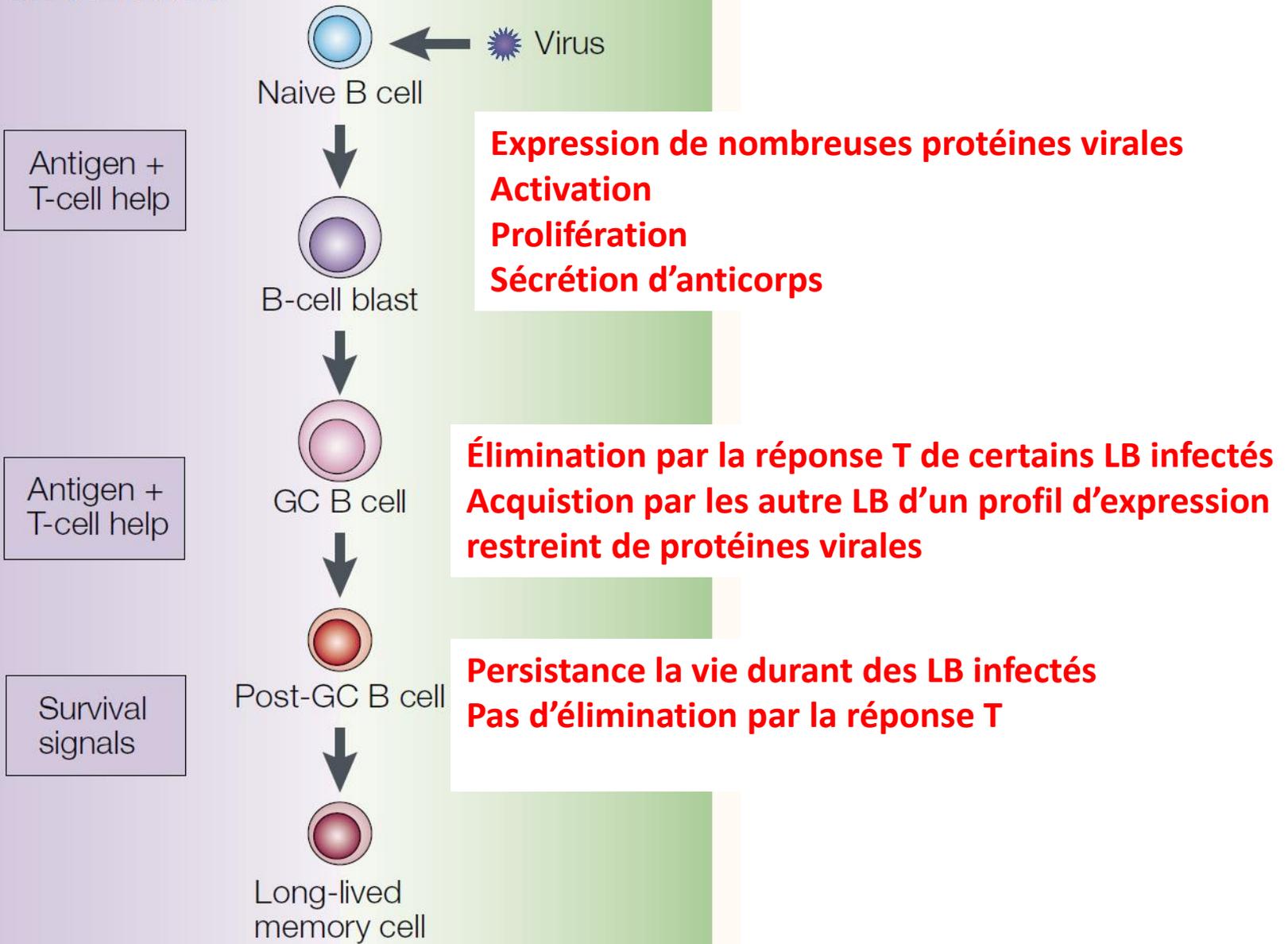


# Normal B-cell differentiation



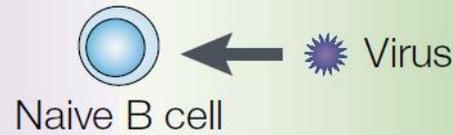
## Normal B-cell differentiation

## EBV infection



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

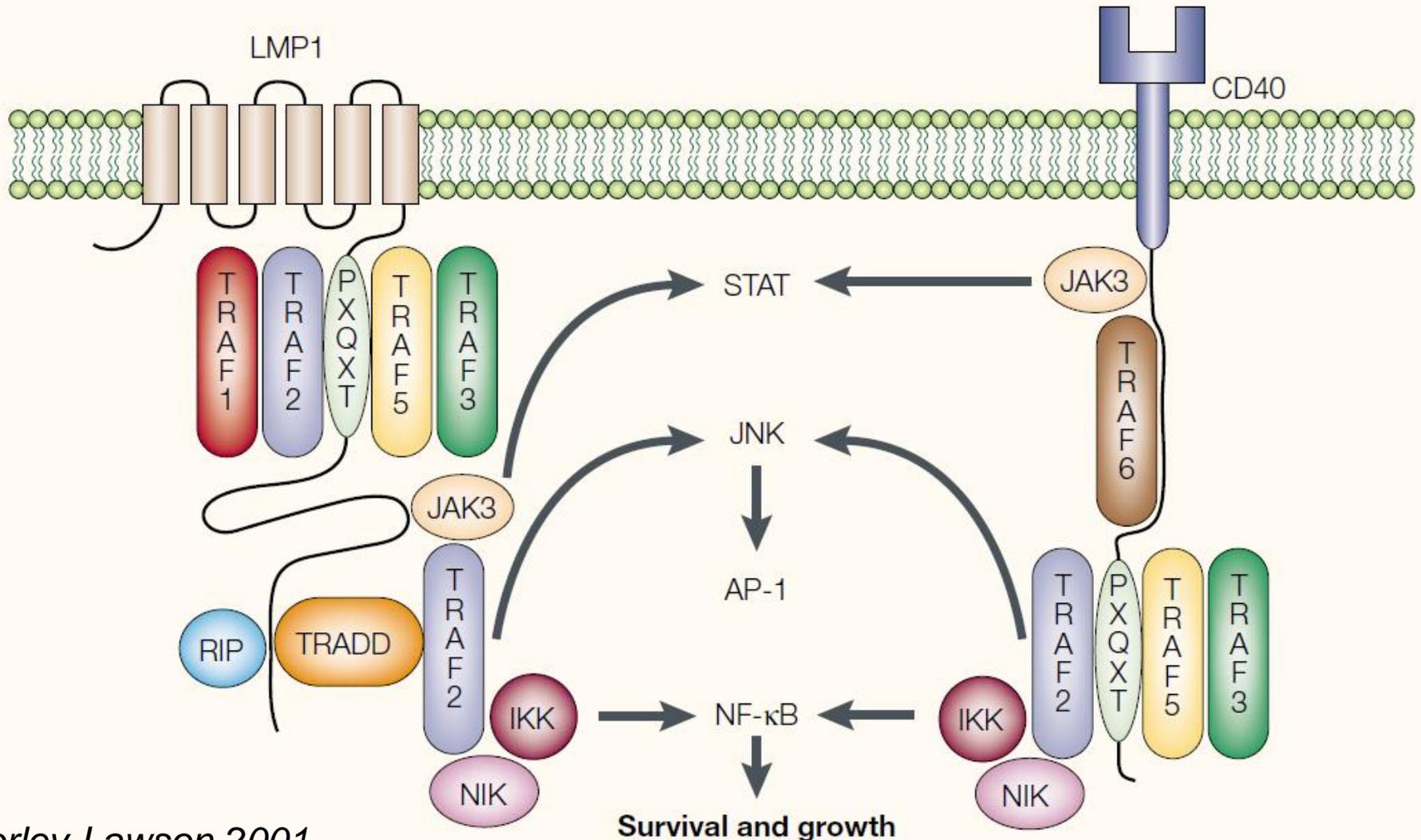
absence de production de virions

signals



Long-lived  
memory cell

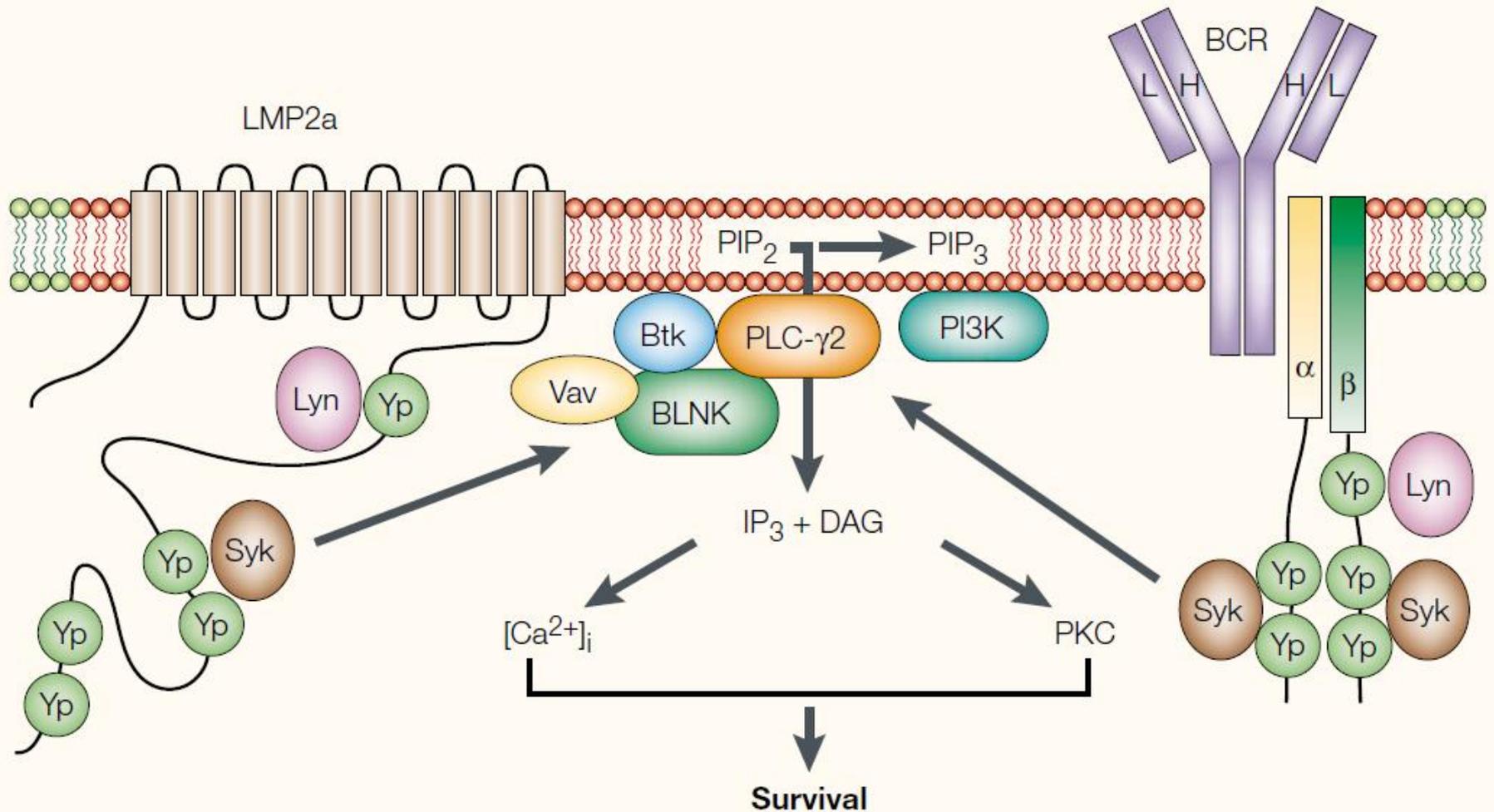
# Rôle des protéines de l'EBV : LMP-1



# Rôle des protéines de l'EBV

- LMP-1
  - Reproduit l'activation par CD40
    - Croissance
    - Anti-apoptose
  - Activation de la protéine anti-apoptotique BCL2
  - Inhibition de la protéine pro-apoptotique BAX2
  - Augmente la synthèse d'IL-10
  - Le gène *Imp-1* est classé comme oncogène

# Rôle des protéines de l'EBV : LMP-2a



# Rôle des protéines de l'EBV : LMP-2a

- Reproduit l'activation par le BCR
- Activation, prolifération et survie des lymphocytes B

# Rôle des protéines de l'EBV

- EBNA1
  - Maintenance de l'épisome viral
  - Activateur transcriptionnel de nombreux promoteurs cellulaires
  - Séquence répétitive glycine-alanine empêchant l'apprêtement par l'immunoprotéasome
  - Augmente l'activation de la protéine transactivatrice STAT
- *Viral IL-10*
  - Modulation de la réponse immune
  - Orientation vers la tolérance et l'anergie

# L'infection est rarement lytique ; il existe différents **profils de latence**

Profil de latence	Protéines virales	Situations
I	EBNA-1 +/- LMP-2 <sub>A</sub>	Lymphocytes B infectés persistants après la primo-infection (sujet sain)
II	Idem profil I + LMP-1 LMP-2 <sub>B</sub>	
III	Idem profil II + EBNA2 EBNA3 <sub>A,B,C</sub> EBNA LP	Lymphocytes B lors de la primo-infection Lymphocytes B en culture <i>ex vivo</i>



Leucoplasie chevelue de la langue : une des seules maladies **lytiques** liées à l'EBV

# Pathologies liées à l'EBV

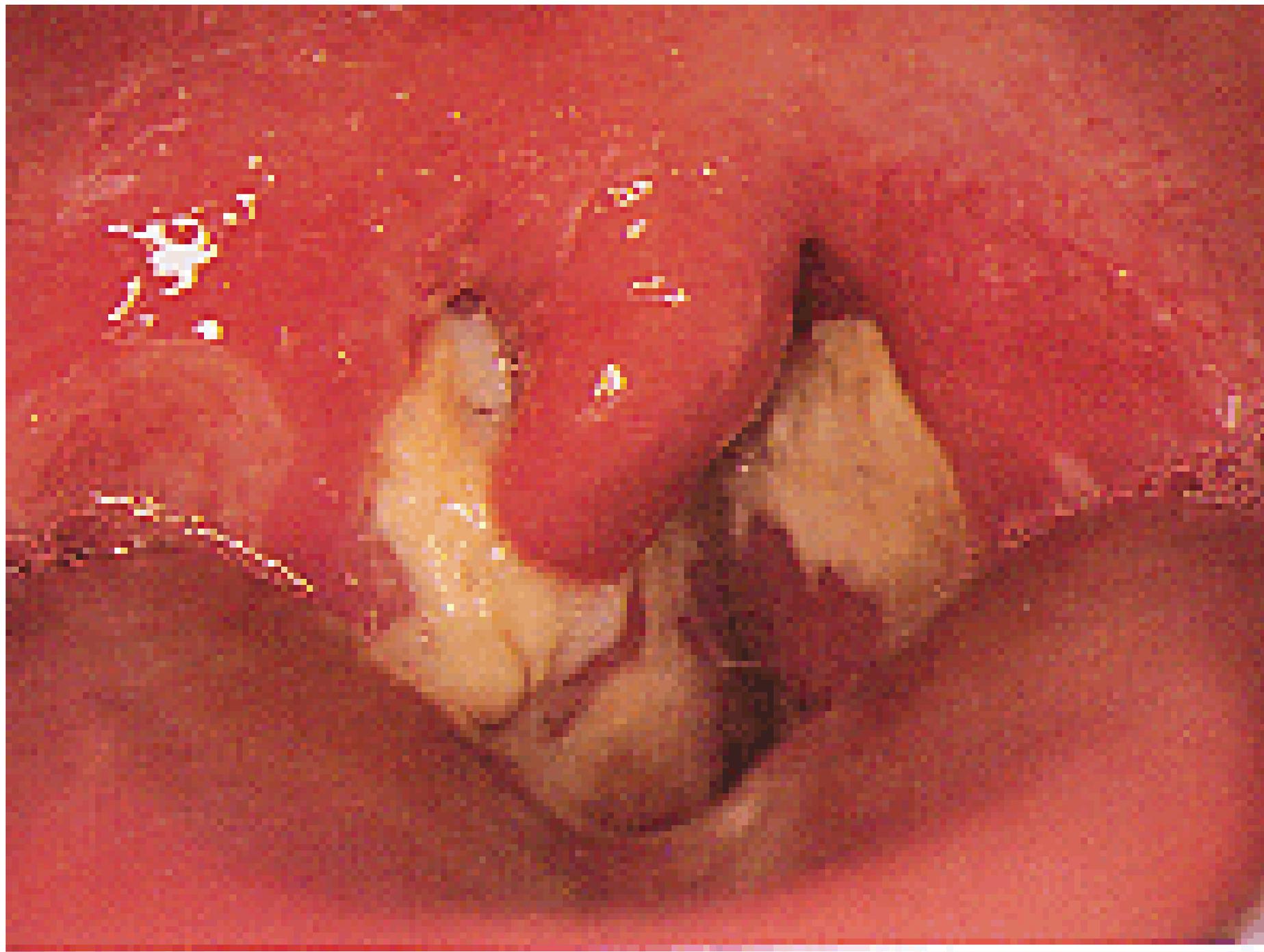
- MNI
  - Dont les formes graves
- Infections chroniques à EBV
  - Entité débattue ...
- Cancers
  - Lymphoproliférations
  - Carcinome du nasopharynx
- SEP ... association oui, mais causalité ?

La réponse T anti-EBV est au premier plan

La prolifération B est au premier plan

# 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

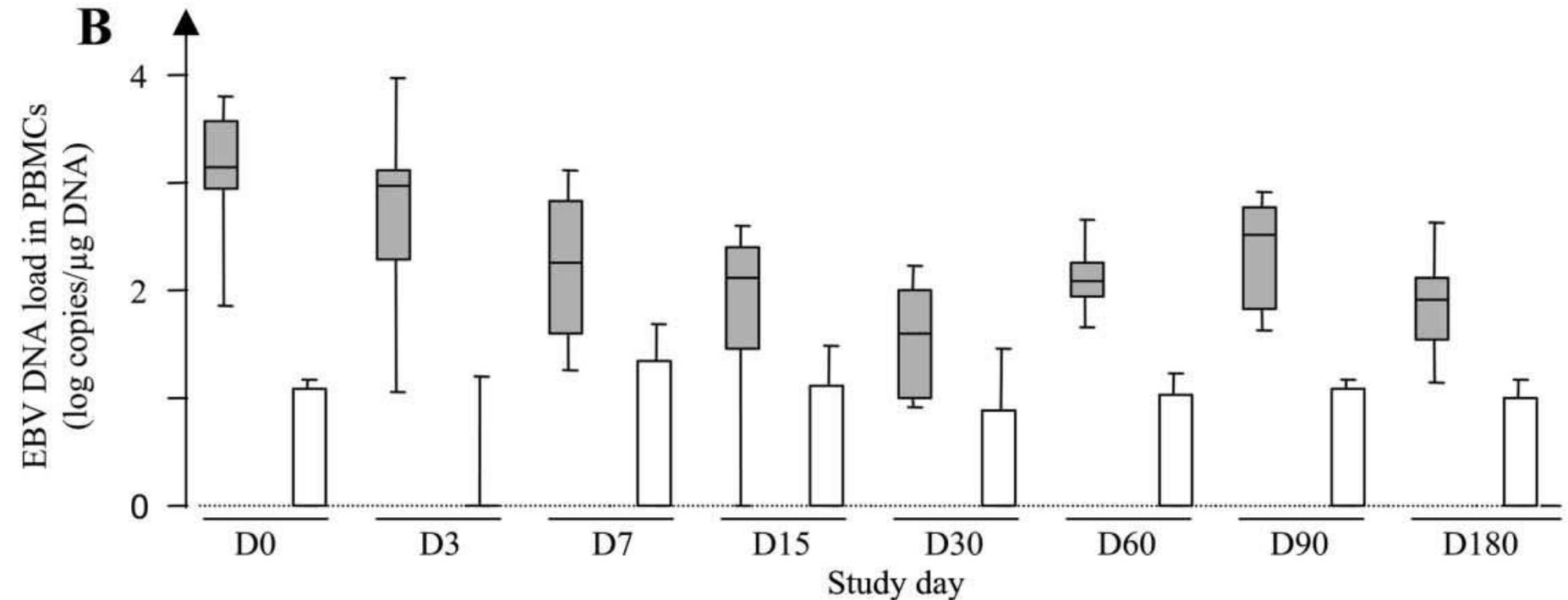




**Lipschutz's genital ulceration: a manifestation of Epstein-Barr virus primary infection**

Figure 1. Ulceration of the left labia minora at day 15.

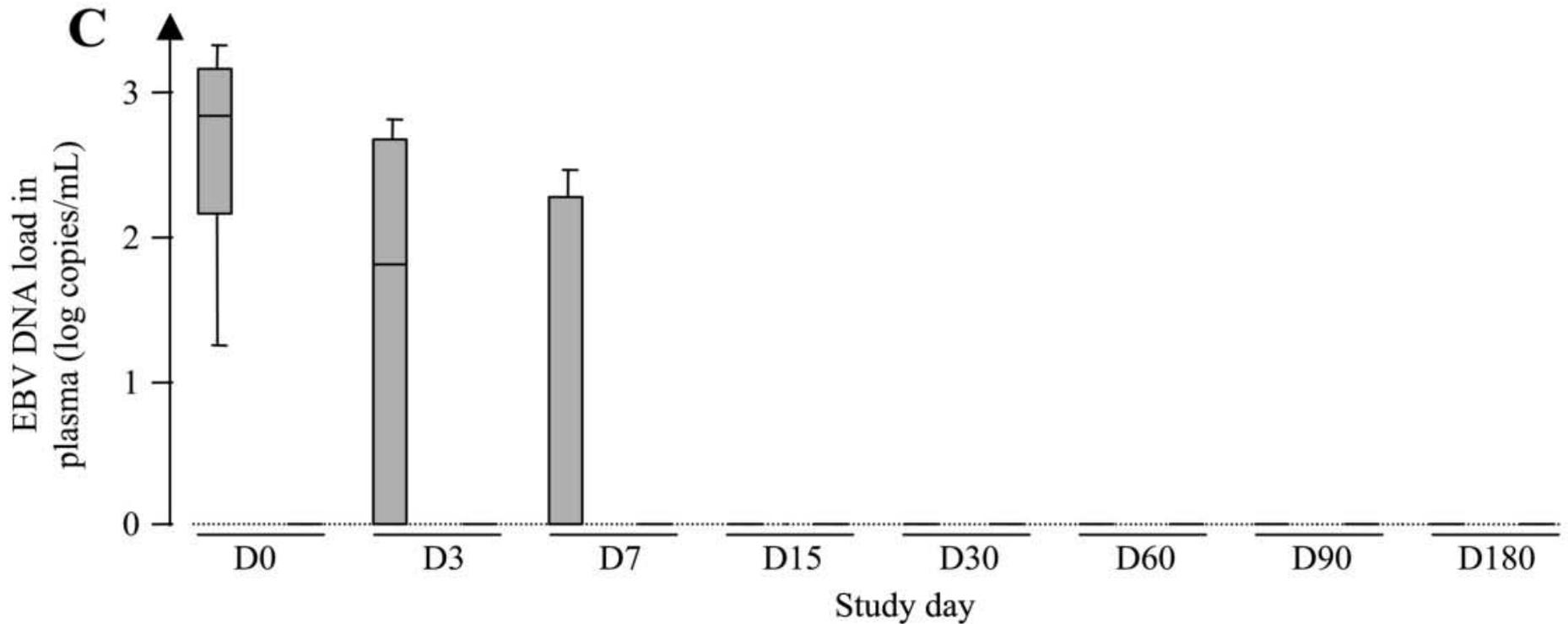
# EBV dans les PBMC



Fafi-Kremer 2005

- Patients récemment diagnostiqués avec une MNI
- Patients simplement séropositifs pour l'EBV

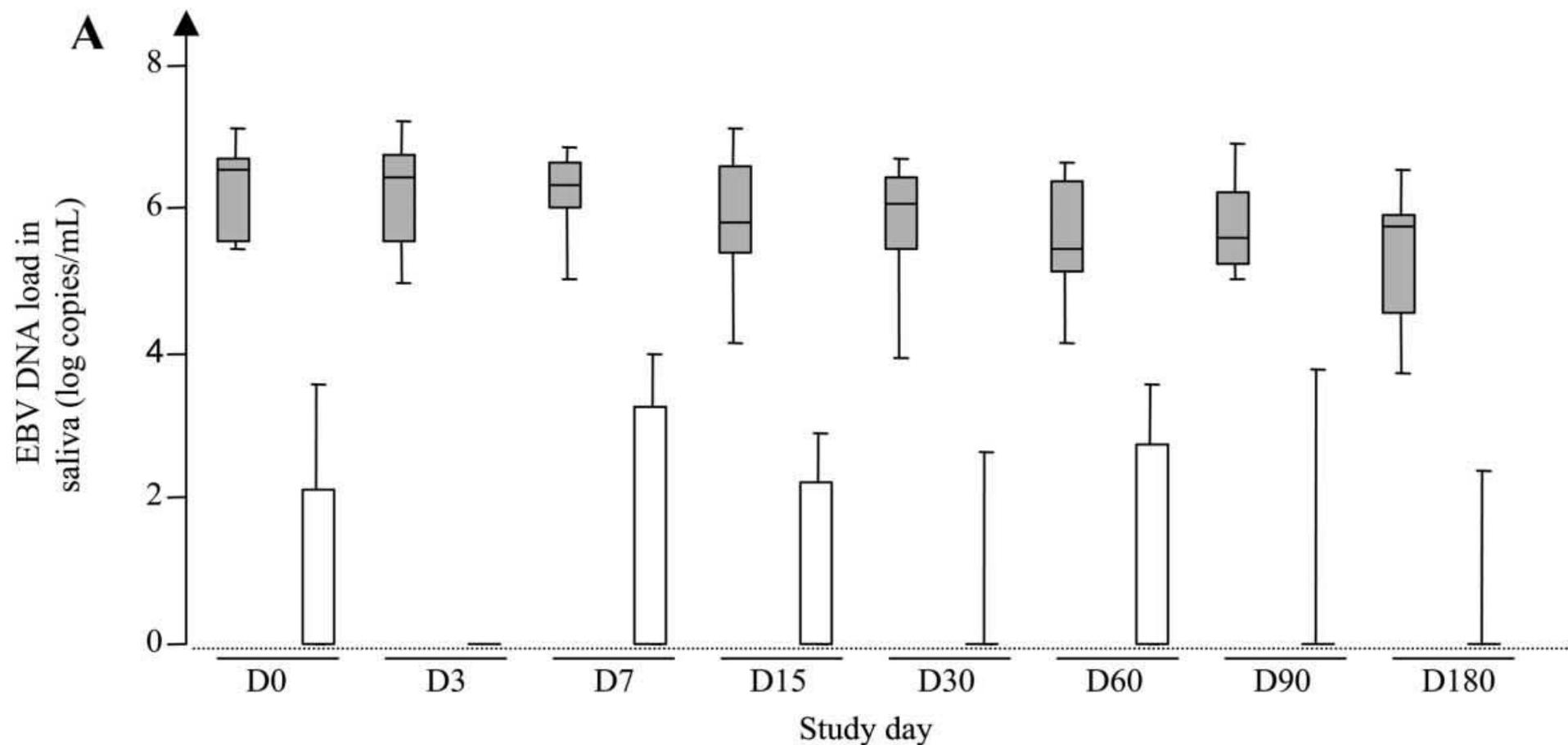
# EBV dans le plasma



Fafi-Kremer 2005

- Patients récemment diagnostiqués avec une MNI
- Patients simplement séropositifs pour l'EBV

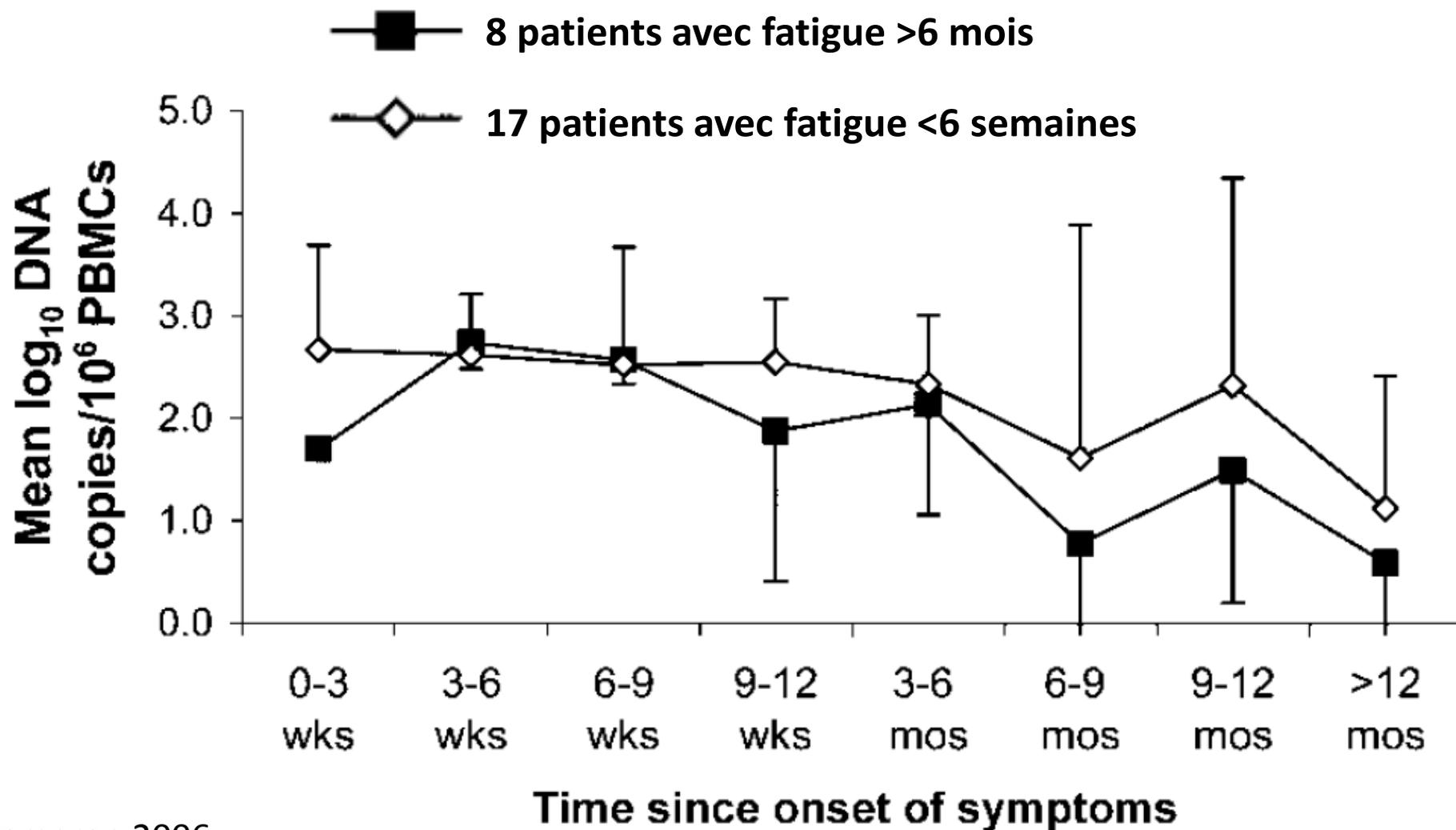
# EBV dans la salive



Fafi-Kremer 2005

- Patients récemment diagnostiqués avec une MNI
- Patients simplement séropositifs pour l'EBV

# Charge virale et fatigue chronique post-MNI



# 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 ...

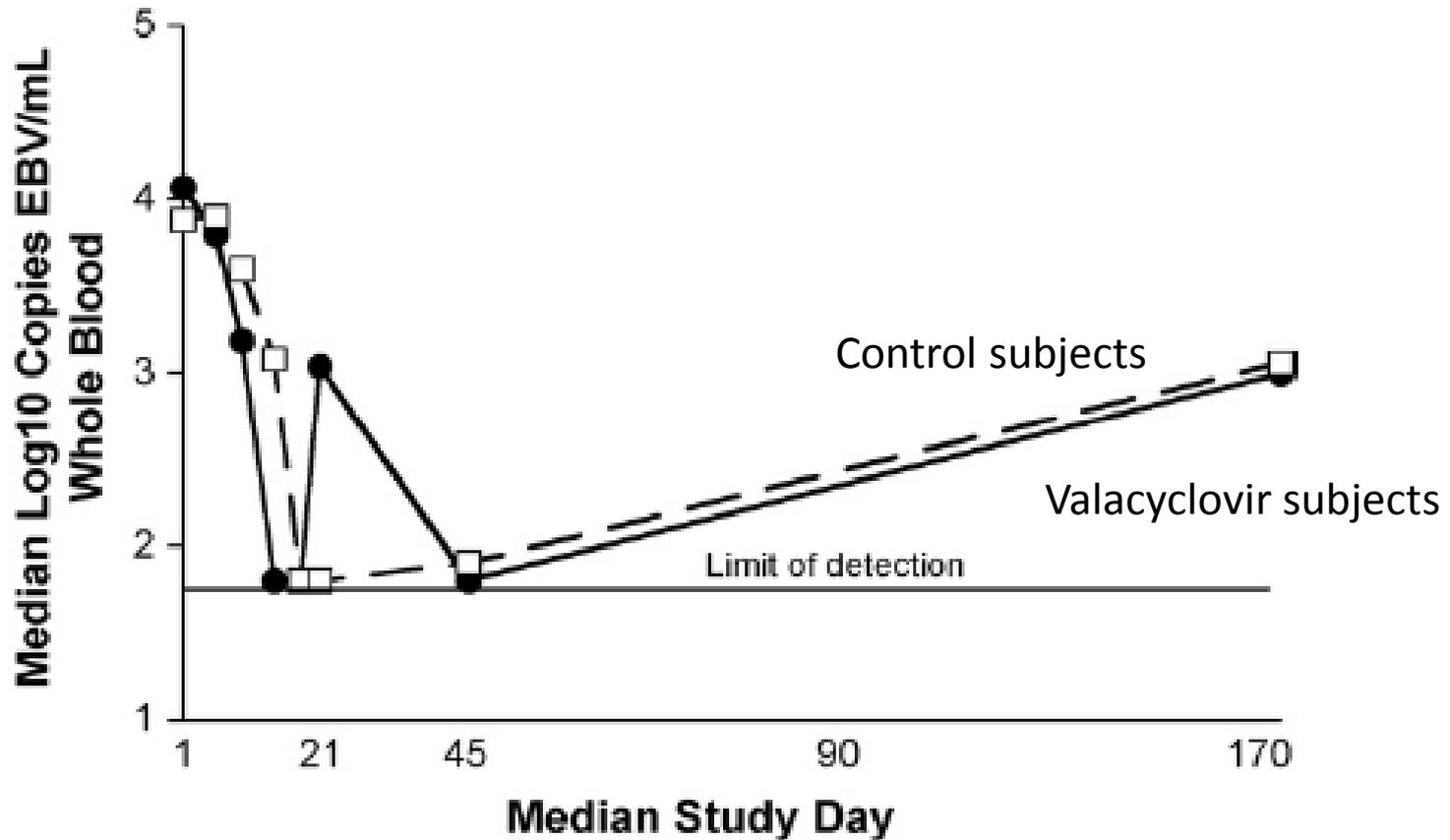
... ou des maladies liées au  
dérapage de la réponse T anti-EBV

## Concentration inhibitrice (mg/l)

<b>Virus</b>	<b>Acyclovir</b>	<b>Ganciclovir</b>	<b>Foscarnet</b>	<b>Cidofovir</b>
HSV1	0,02-0,09	0,05-0,6	0,08-0,2	0,4-3
HSV2	0,3-2,2	0,05-0,6	0,08-0,2	0,4-3
VZV	0,8-4	0,4-10	0,08-0,2	0,25
CMV	2-57	0,2-2,8	0,1-0,3	0,2-0,9
EBV	1,6	1,5	0,08-0,2	<0,03

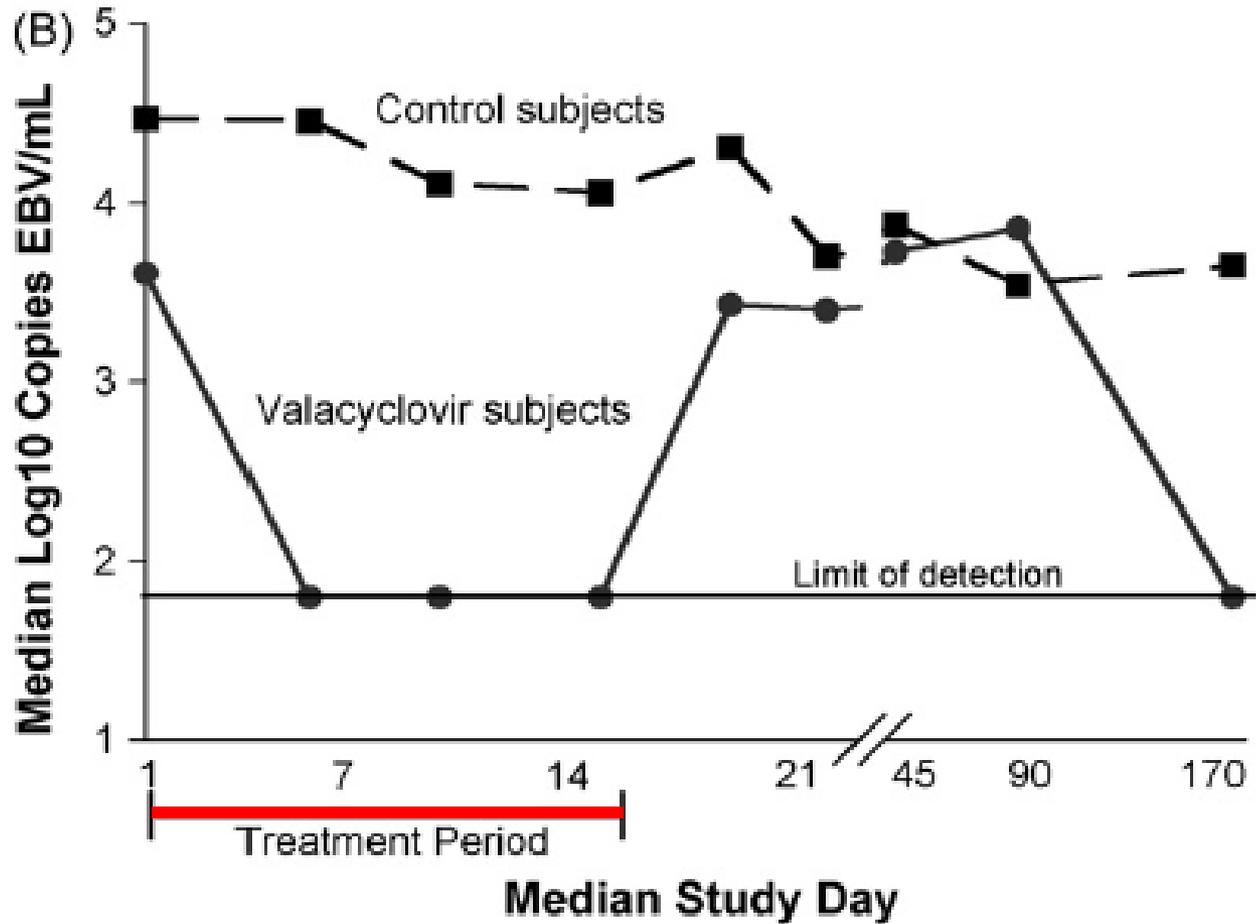
## A virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis

Henry H. Balfour Jr.<sup>a,b,\*</sup>, Kristin M. Hokanson<sup>a</sup>, Robyn M. Schacherer<sup>a</sup>, Christine M. Fietzer<sup>a</sup>, David O. Schmeling<sup>a</sup>, Carol J. Holman<sup>a</sup>, Heather E. Vezina<sup>a,c</sup>, Richard C. Brundage<sup>c</sup>



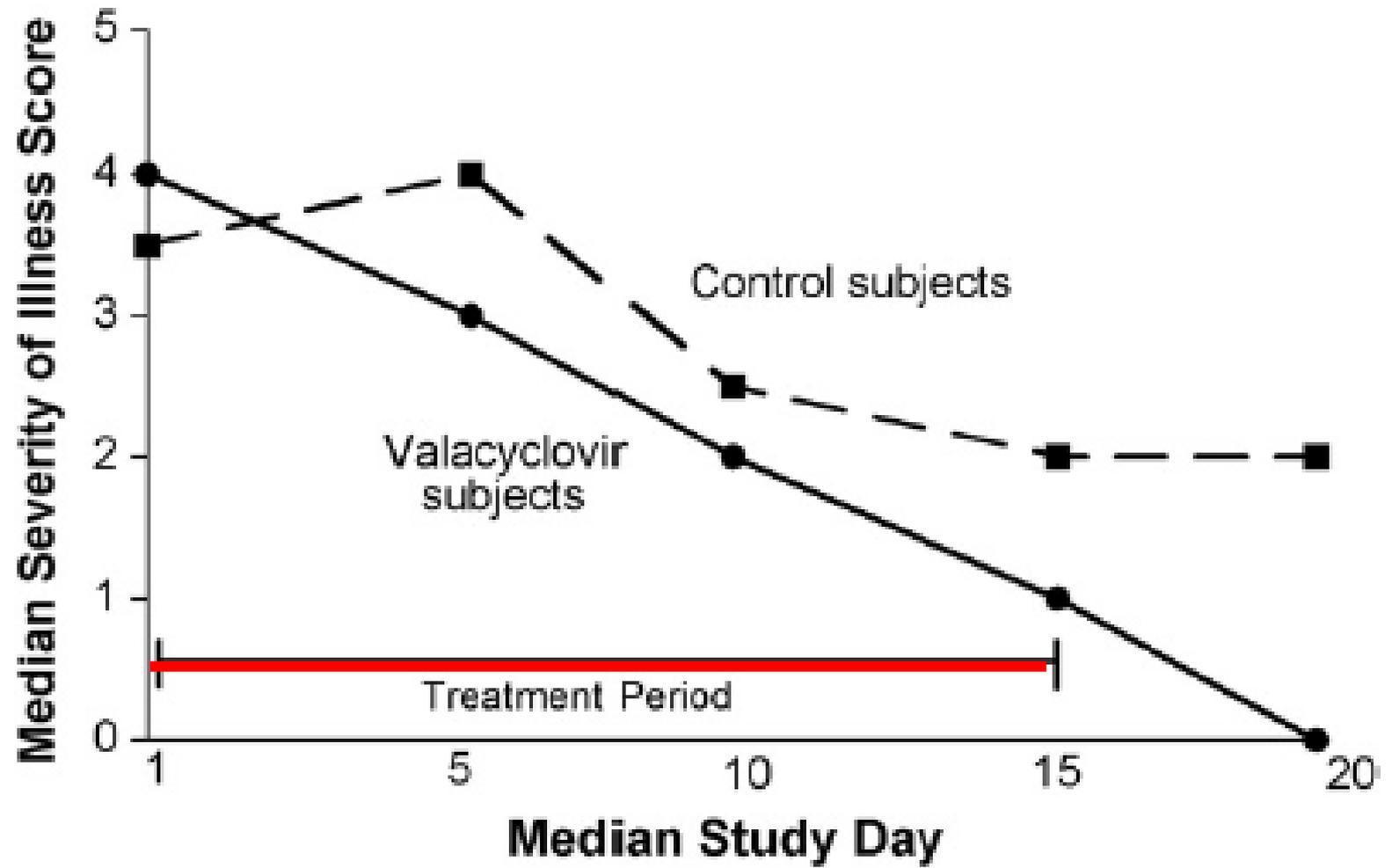
20 MNI - 10 sous valacyclovir de J1 à J14

### Oral Wash Fluid-derived Supernatants



Valacyclovir





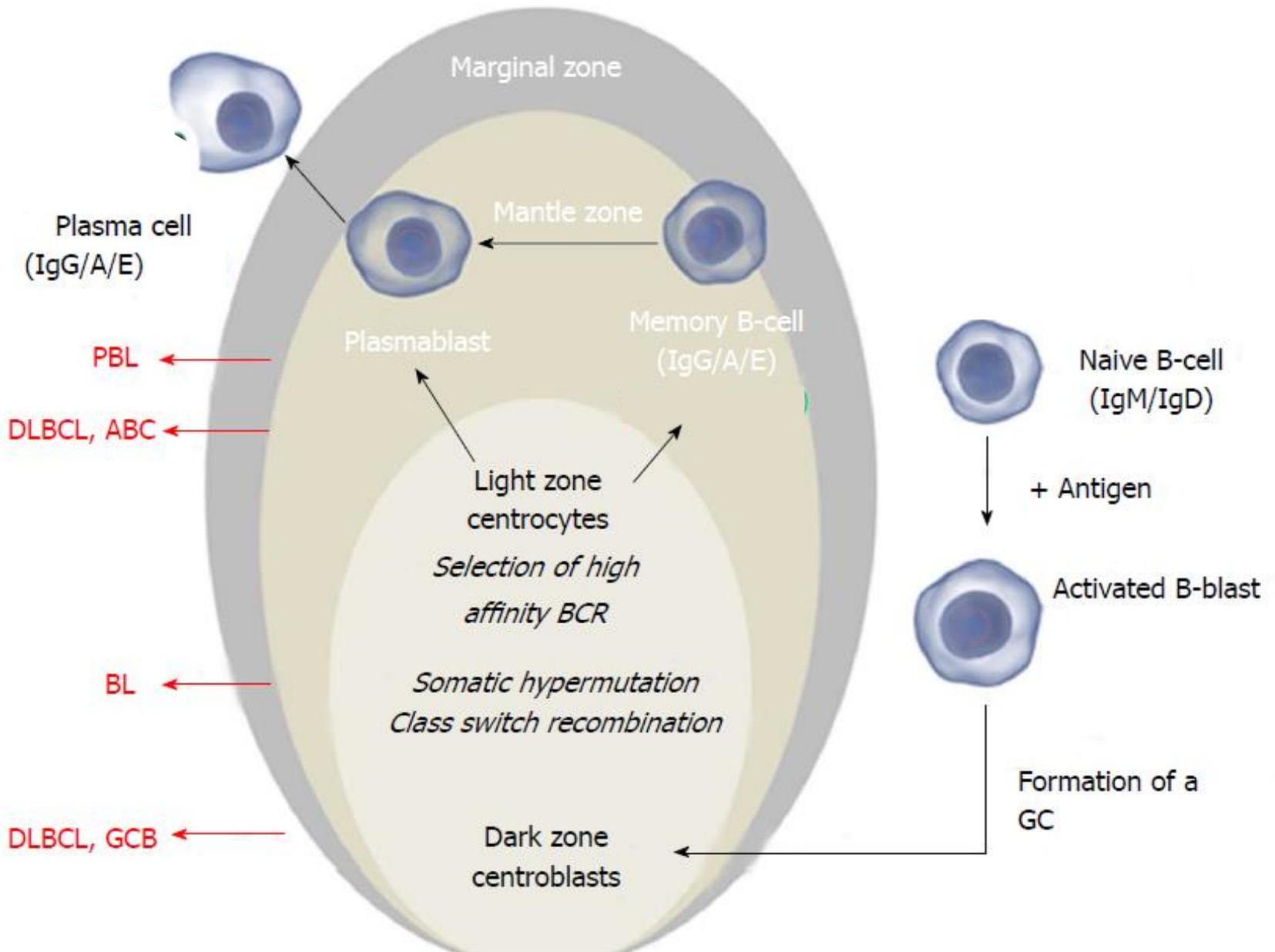
# *X-linked proliferation and Co*

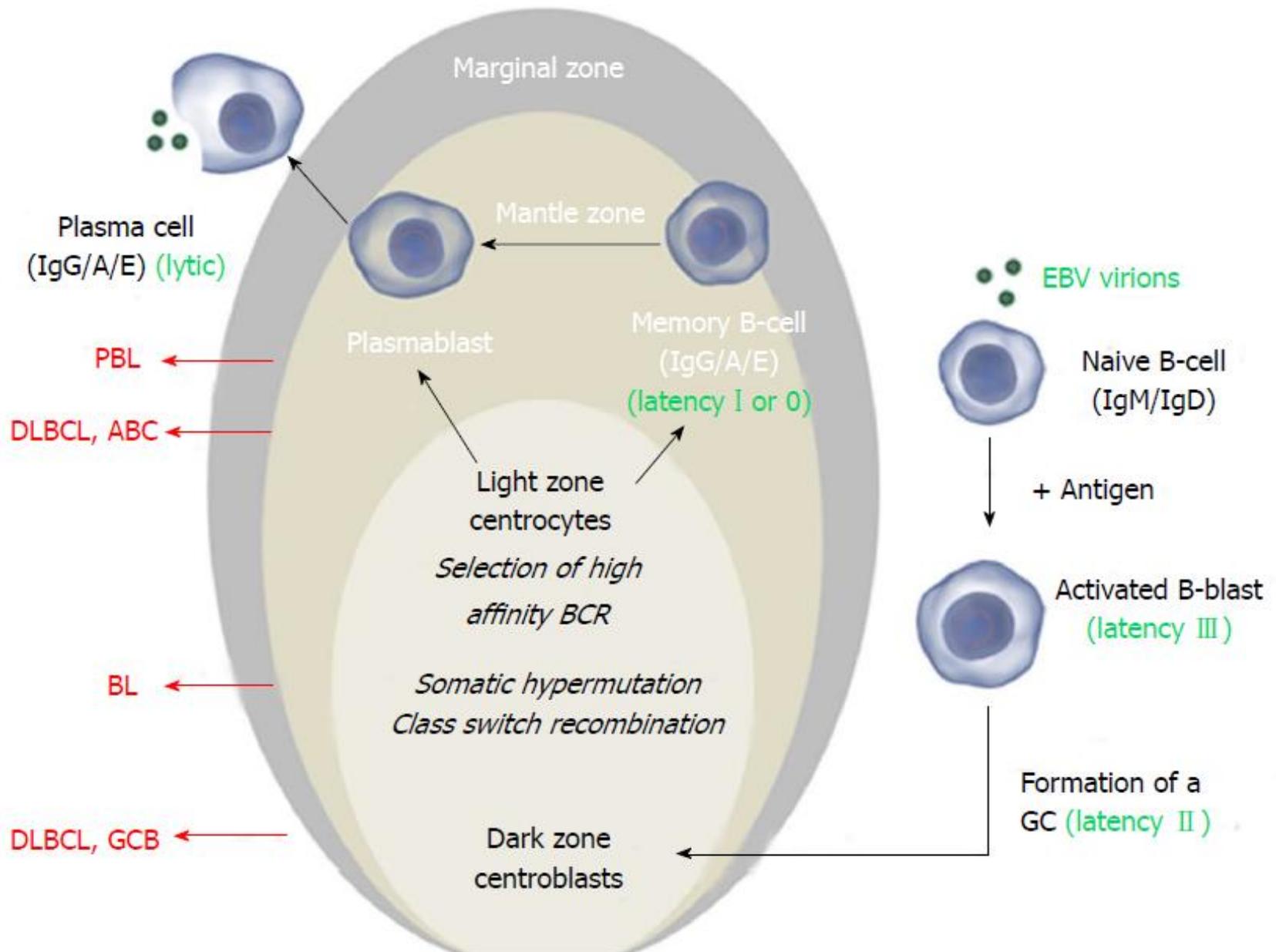
---

Feature	SAP deficiency (XLP)	XIAP deficiency
Clinical manifestations		
HLH	Yes	Yes
Hypogammaglobulinaemia	Yes	Yes
Lymphoma	Yes	No
Aplastic anaemia	Yes	No
Vasculitis	Yes	No
Genetics		
Causative gene	<i>SH2D1A</i>	<i>XIAP</i>
Genetic locus	Xq25	Xq25
Encoded protein	SAP	XIAP
Effect of mutation	Reduced, absent protein expression	Reduced, absent or truncated protein
Immune cell functions		
NK cytotoxicity/degranulation	Reduced	Normal
NKT cell number (blood)	Absent	Variable
Restimulation-induced death	Reduced	Increased
Memory B cell numbers	Reduced	Not reported

# 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

# Les phases de latence

Phase de latence	Protéines virales	Situations
I	EBNA-1 +/- LMP2 <sub>A</sub>	Lymphome de Burkitt
II	Idem phase I + LMP1 LMP2 <sub>B</sub>	Carcinome nasopharyngé Maladie de Hodgkin LNH de l'immunocompétent
III	Idem phase II + EBNA2 EBNA3 <sub>A,B,C</sub> EBNA LP	LNH de l'immunodéprimé

# Lymphome de Burkitt

## MALIGNANT LYMPHOMA IN AFRICAN CHILDREN

### *I. A Clinical Syndrome*

DENIS BURKITT, M.D., F.R.C.S. (EDINBURGH), AND G. T. O'CONNOR, M.D., F.C.A.P.\*

From the departments of Surgery and Pathology, Makerere College Medical School, and Mulago Hospital, Kampala, Uganda.

Received for publication May 31, 1960.

### VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA

INTEREST in Burkitt's malignant lymphoma<sup>1</sup> has centred largely on the climatic and geographical factors which determine its distribution,<sup>2 3</sup> since these can be taken to suggest that a transmissible vector-borne agent may be involved in causation.<sup>4 5</sup> As part of an investigation

M. A. EPSTEIN  
M.A., M.D. Cantab.,  
D.S.C., PH.D. Lond., F.C.PATH.

B. G. ACHONG  
M.B. Dubl.

Y. M. BARR  
B.A. Dubl.

Bland-Sutton Institute of Pathology,  
Middlesex Hospital Medical School,  
London, W.1

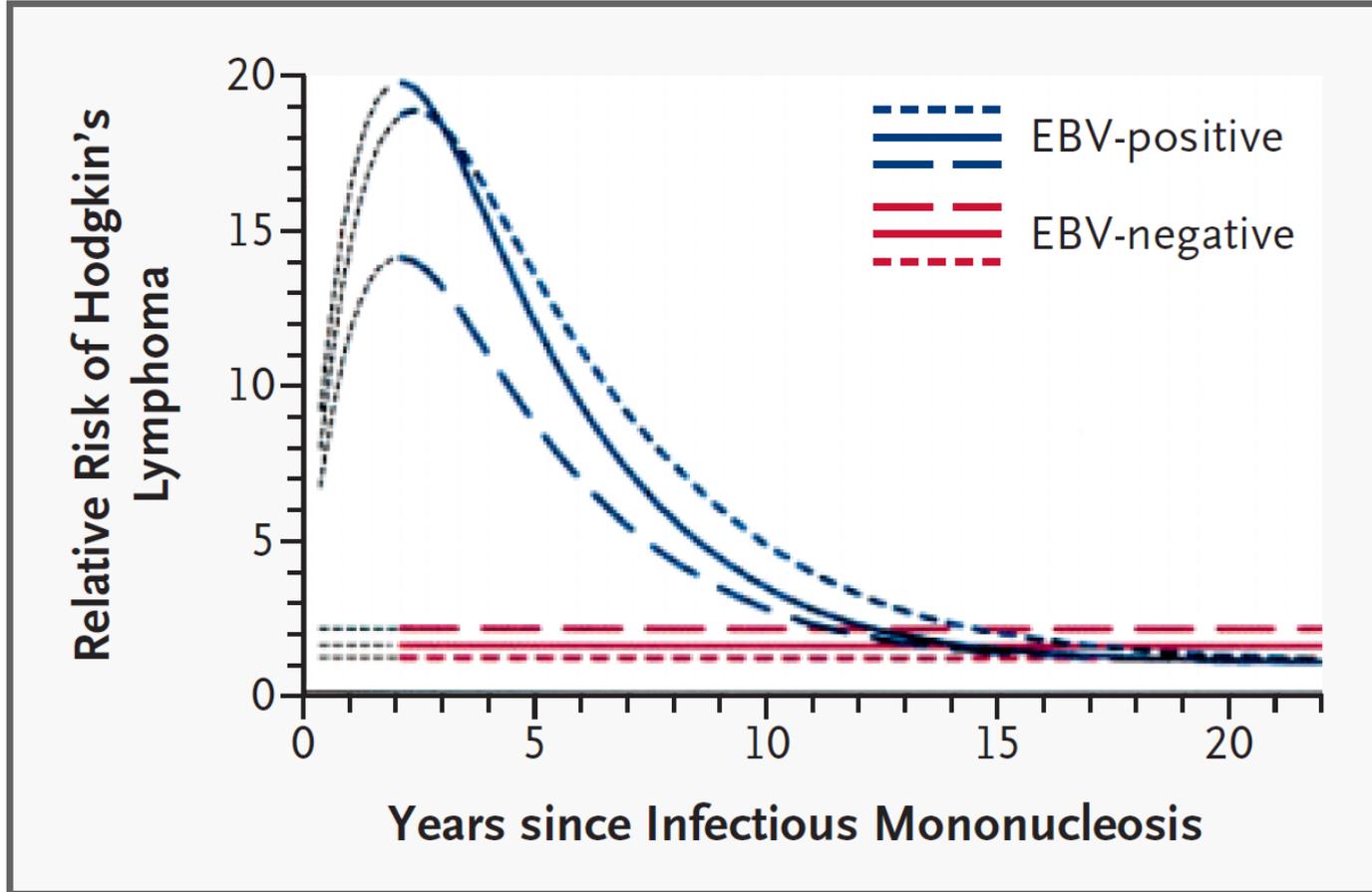
# Maladie de Hodgkin

	EBV association	Epidemiology
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma	No association	Accounts for 5% of all Hodgkin's lymphoma; more common in male than in female patients
Classical Hodgkin's lymphoma		
Nodular sclerosis classical Hodgkin's lymphoma	Intermediate association; 10–40% of patients EBV positive	Accounts for 70% of classical Hodgkin's lymphoma in Europe and North America
Mixed-cellularity classical Hodgkin's lymphoma	Strong association; up to 75% of patients EBV positive	Accounts for 25% of classical disease; prevalent in patients with HIV infection and developing countries
Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma	Intermediate association	Accounts for 5% of classical Hodgkin's lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma	Strong association; up to 75% of patients EBV positive	Rarest subtype, accounts for <1% of cases in Europe and North America; prevalent in patients with HIV infection and developing countries

EBV=Epstein-Barr virus.

*Table 1: Subtypes of Hodgkin's lymphoma, association with Epstein-Barr virus, epidemiology, and clinical features<sup>8</sup>*

# Maladie de Hodgkin : un sur-risque post-MNI



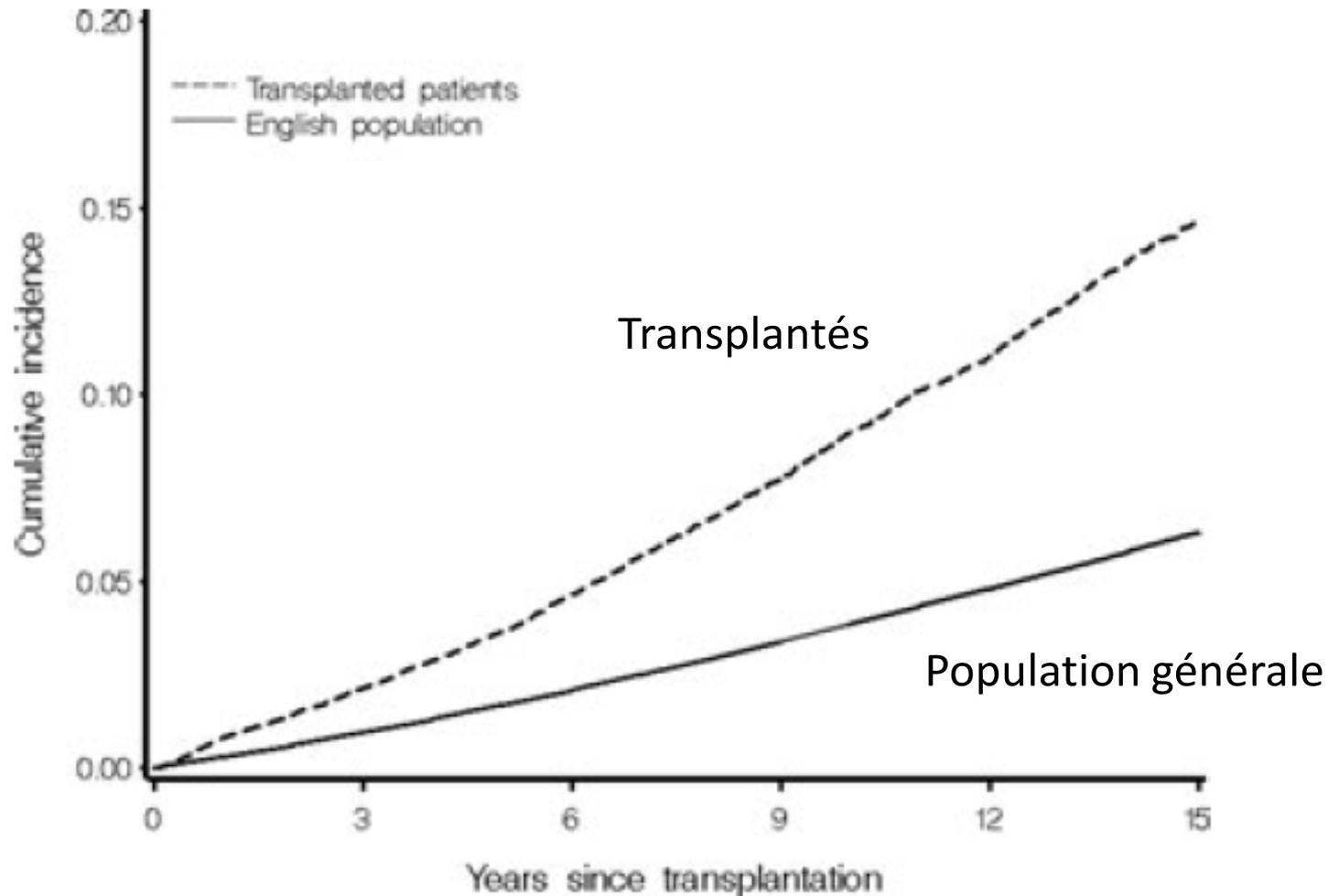
Hjalgrim 2003

Comparaison d'une cohorte de 38555 MNI et de 26614 sujets sans MNI

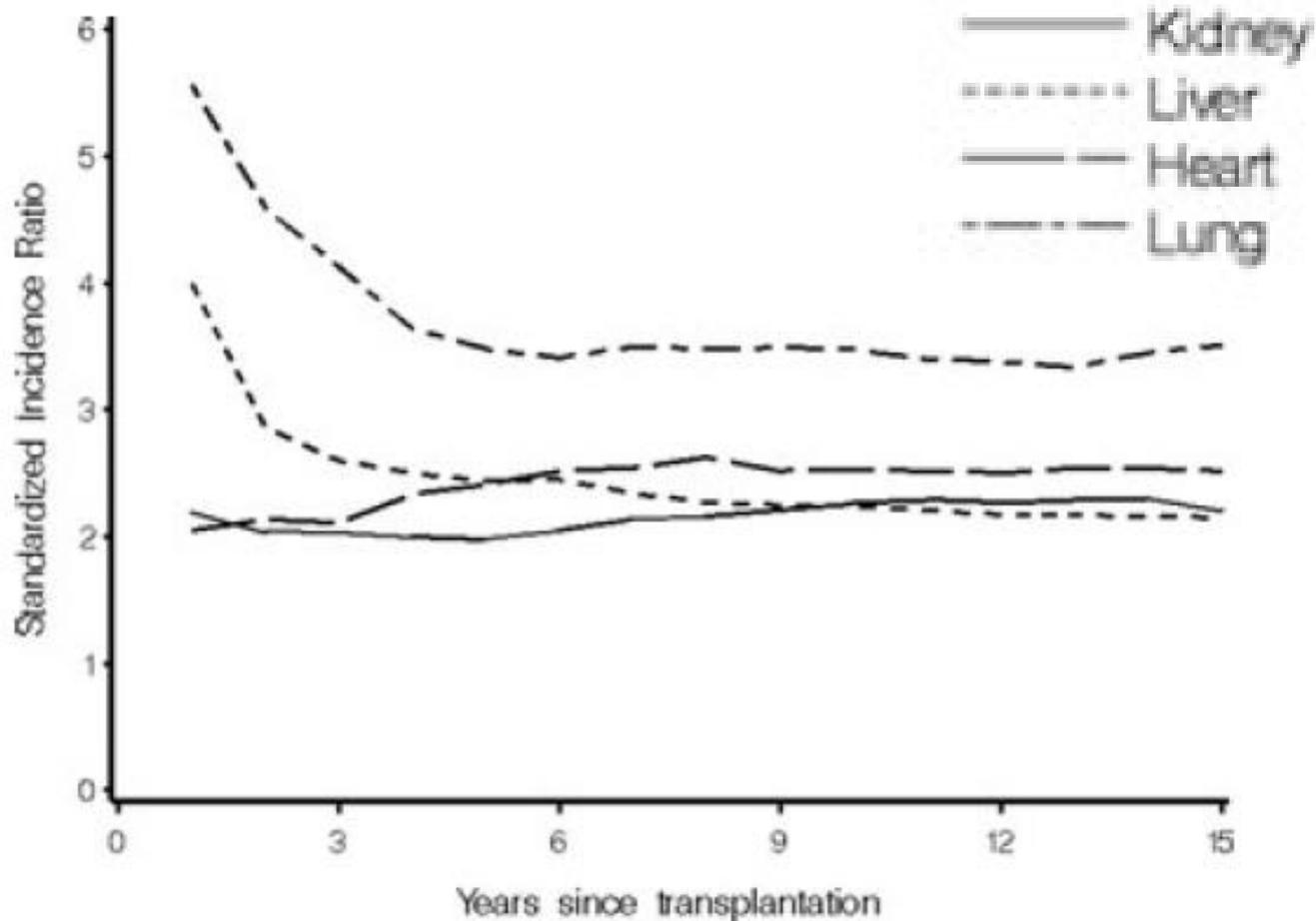
# *Post-transplant lymphoproliferative disorders*

## *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 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

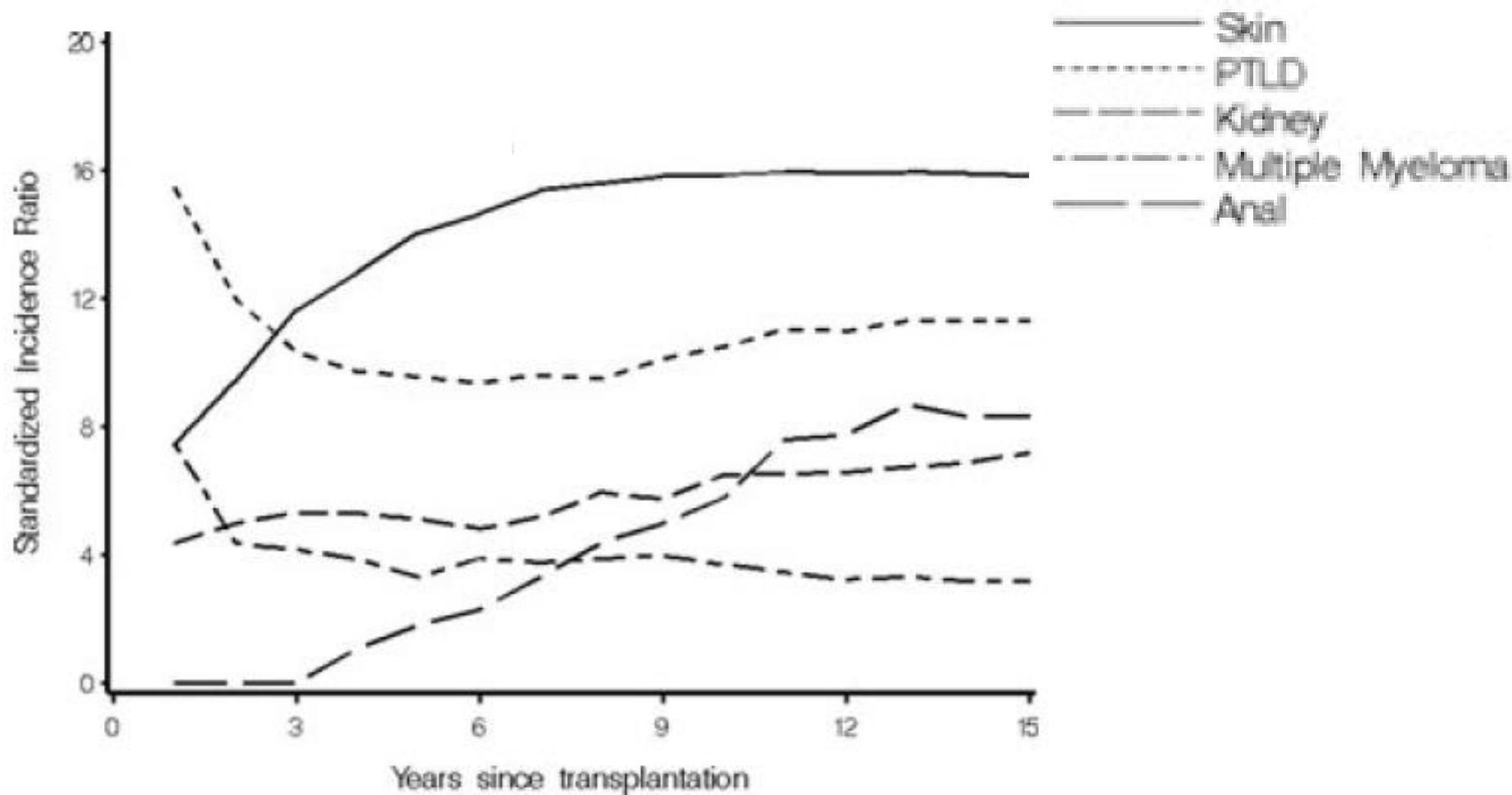


**Figure 1: Overall cumulative incidence of any *de novo* cancer (excluding nonmelanoma skin cancer) in the transplanted and general populations.**



**Figure 2: Trends in the SIRs for any *de novo* cancer (excluding nonmelanoma skin cancer) in kidney, liver heart and lung transplant recipients. SIRs are relative to the general population**

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



**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)

# Facteurs de risque chez le transplanté d'organe solide

Type of PTLD	Potential risk factor for PTLD	Level of evidence
Early PTLD	EBV recipient seronegativity, D+/R- serostatus	A-II
	Use of anti-lymphocyte antibodies	B-II
	Maintenance IS with tacrolimus	C-II
	Maintenance IS with mycophenolate	D-II
Late PTLD	Older age (>60 years)	C-III
	Long-term IS	C-III

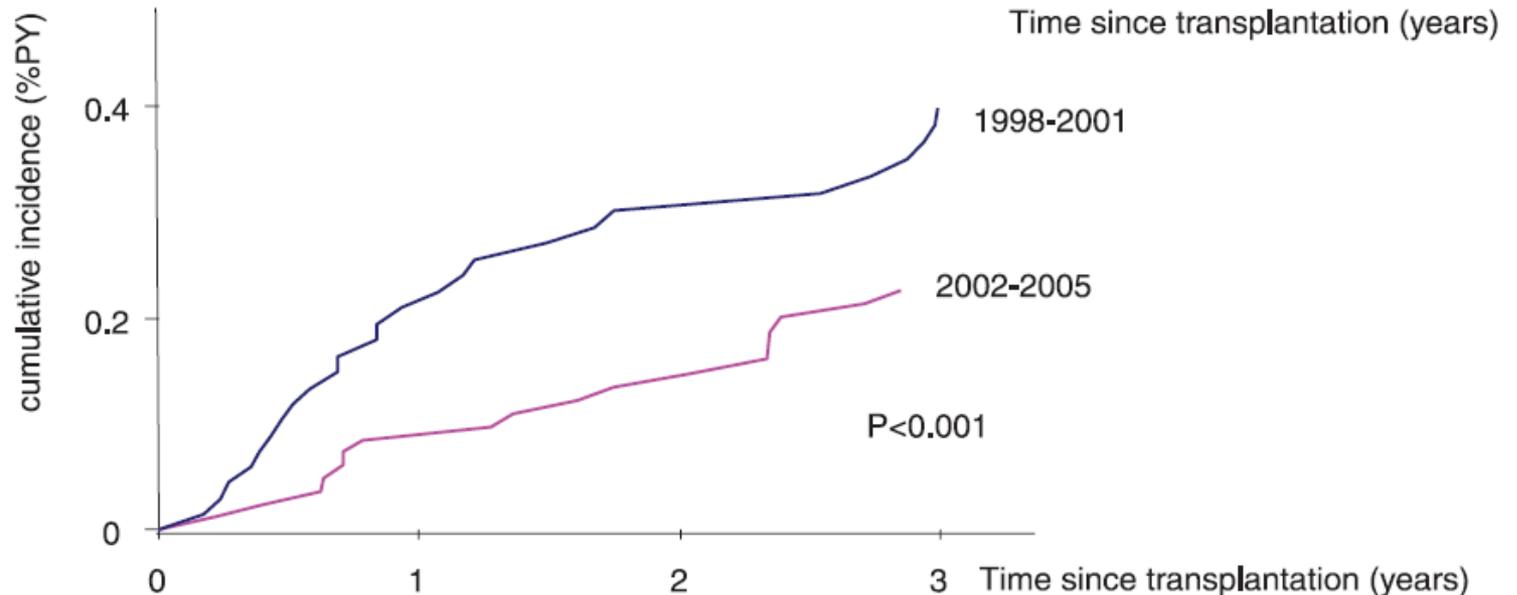
IS, immunosuppression.

# 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

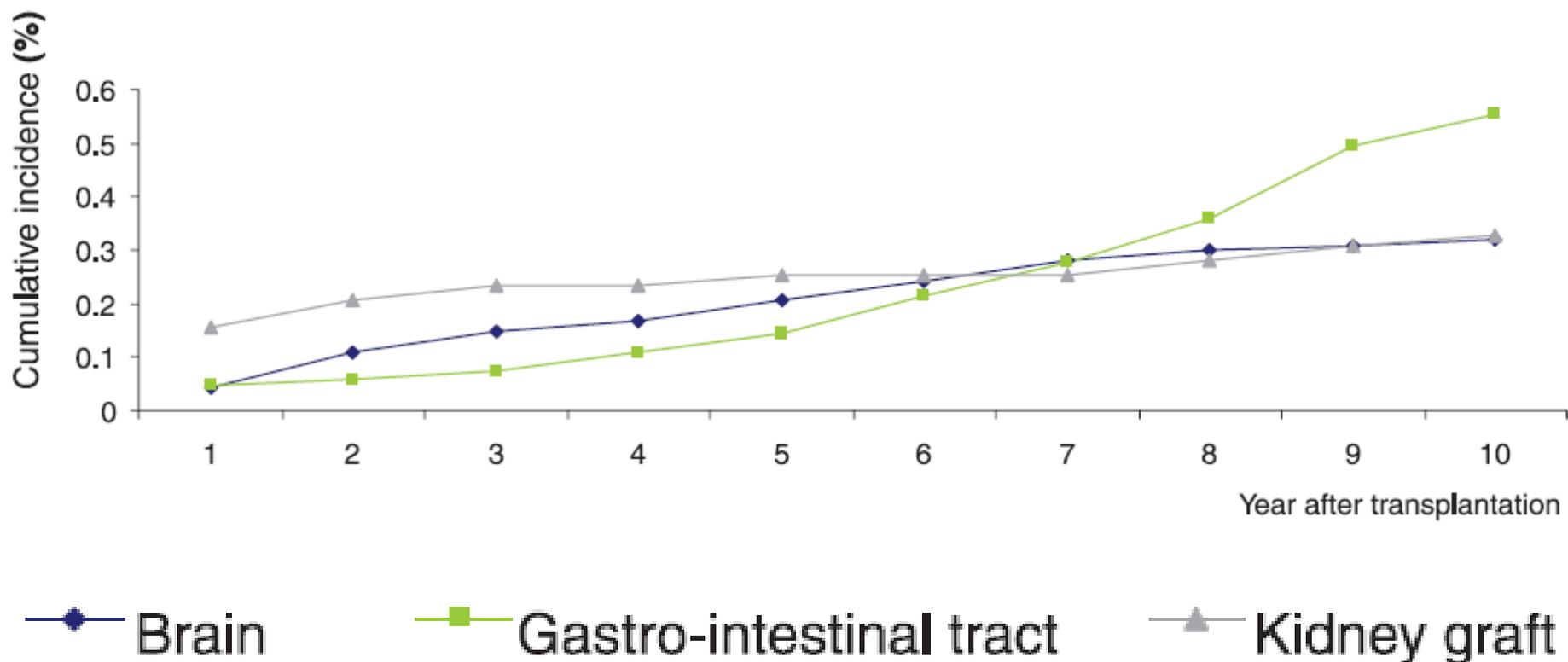
# Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Adult Kidney and Kidney Pancreas Recipients: Report of the French Registry and Analysis of Subgroups of Lymphomas

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

## Ten-year cumulative incidence of PTLD as a function of the location of PTLD



# L'analyse de la littérature se heurte à certains problèmes

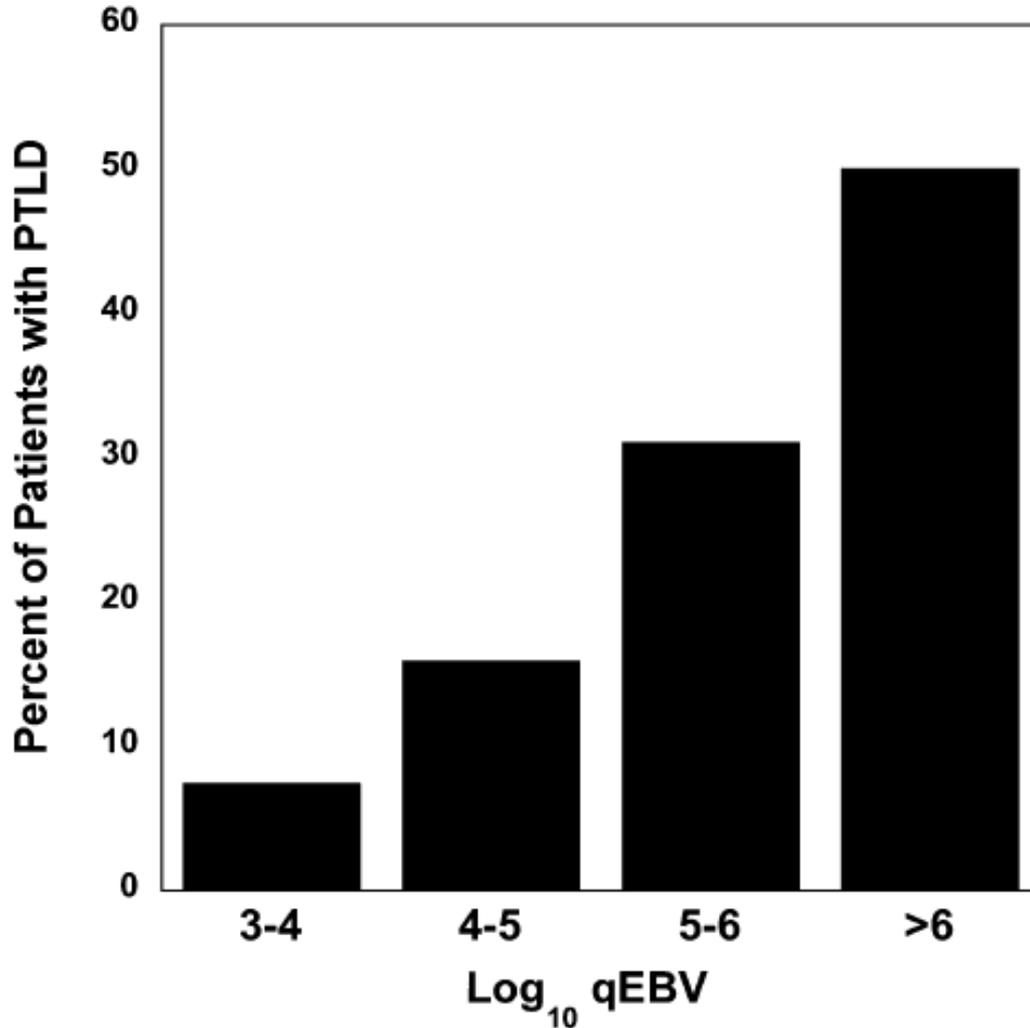
- Le recours fréquent au traitement pré-emptif chez les transplantés de CSH, selon des modalités mal codifiées, conduit à la presque disparition des PTLD dans cette population
  - Mais ces réactivations n'étaient pas toutes des PTLD
- Les études mélangent parfois sous le terme « PTLD »
  - Les réactivations/répliquions EBV
  - Les situations de lymphoprolifération prouvée
    - Y compris en thérapeutique ...

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

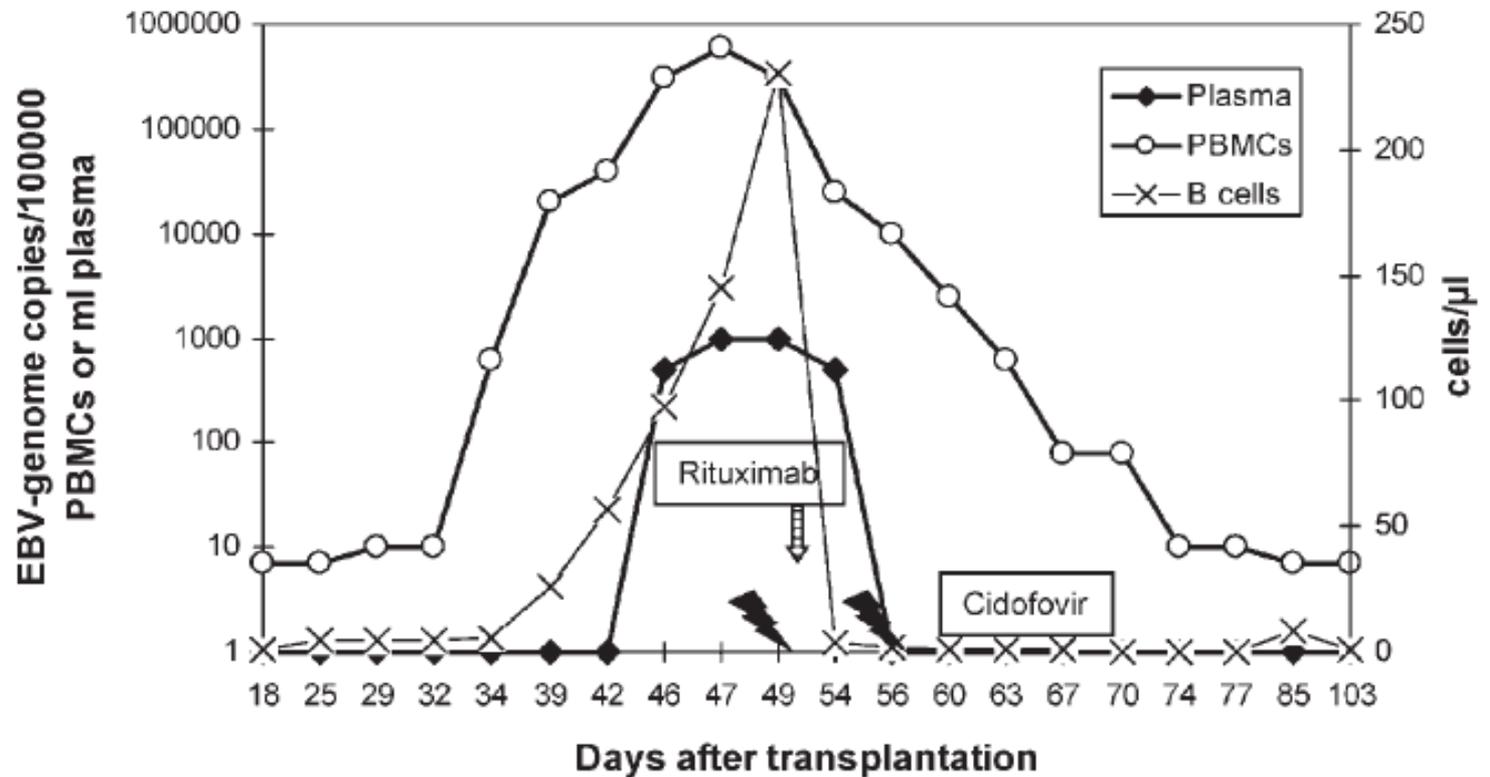
# Monitoring of Epstein-Barr Virus Load After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Early Intervention in Post-Transplant Lymphoproliferative Disease

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



## ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION (3)

- For allogeneic HSCT recipients at high risk for EBV-PTLD, prospective monitoring of EBV DNA-emia is recommended (All u).
- Allo-HSCT recipients at high risk for EBV-PTLD should be closely monitored for symptoms or signs attributable to EBV infection and PTLD (All u).
- The risk in HLA-identical sibling transplant recipients not receiving T-cell depletion is low and no routine screening for EBV is recommended (DII u).
- Immune globulin for prevention of EBV DNA-emia or disease is not recommended (DIII).



## DIAGNOSIS OF EBV DNA-emia: TECHNIQUES

- Prospective monitoring of EBV DNA by quantitative PCR is recommended after high-risk allo-HSCT (All u)
- Material: the same preferences for whole blood, plasma, and serum (BII u)



## SURVEILLANCE FOR EBV DNA-EMIA

- It is important to tailor to individual patients a monitoring strategy adapted to risk factors for development of EBV-PTLD
- **Start to monitor: no later than 4 weeks after HSCT (according to risk factors) (All u)**
- **Frequency:**
  - screening (in EBV DNA negative pts) testing is recommended once a week (BII u)
  - in patients with rising EBV DNA more frequent sampling **should** be considered (BII u)
- **End of screening: at least up to 4 months after HSCT in high risk patients; longer screening/monitoring is recommended in patients considered to have poor T-cell reconstitution or in those having experienced an early EBV reactivation (BII u).**



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

DOI: 10.1111/tid.12618

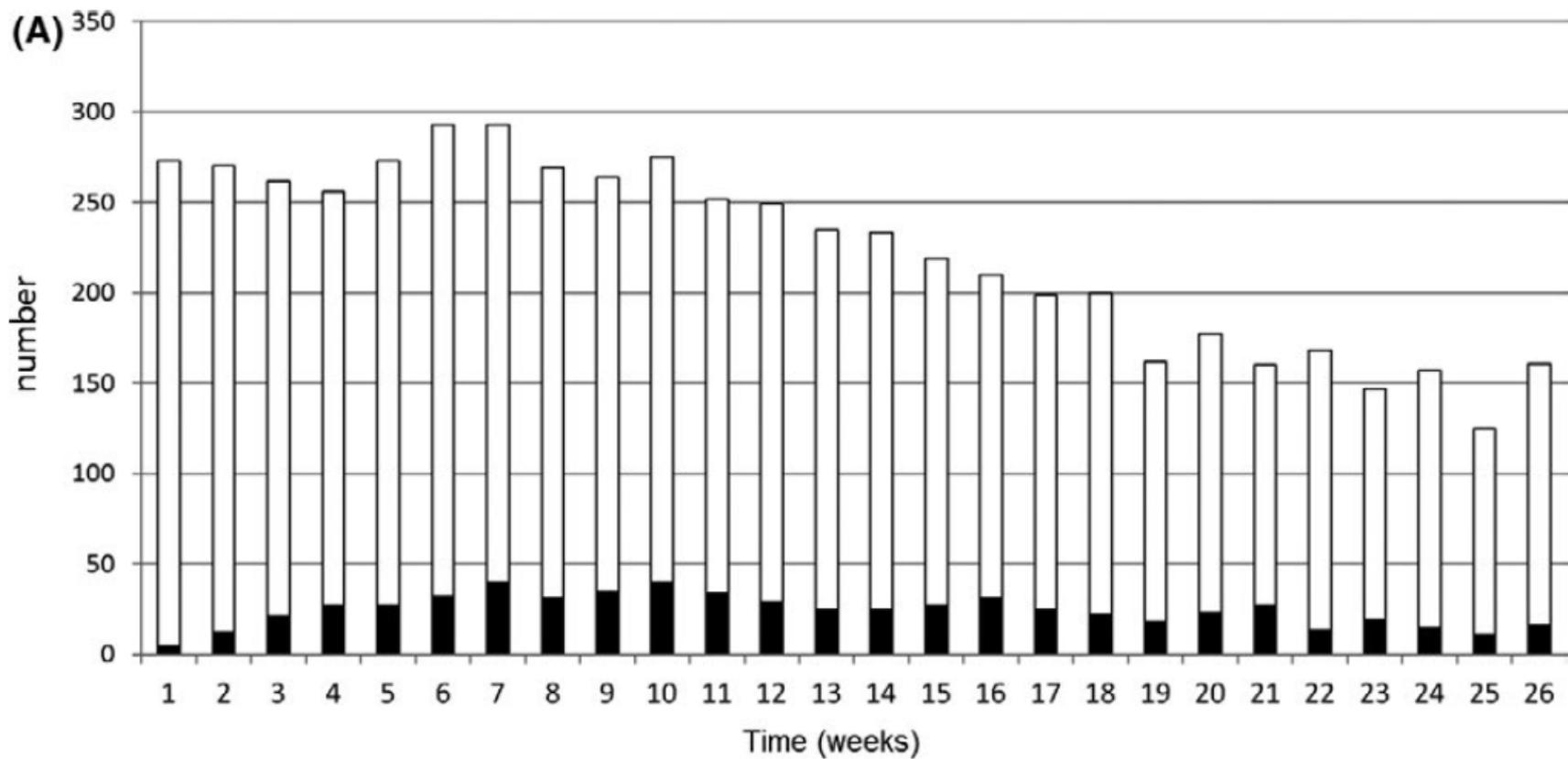
**ORIGINAL ARTICLE**

WILEY

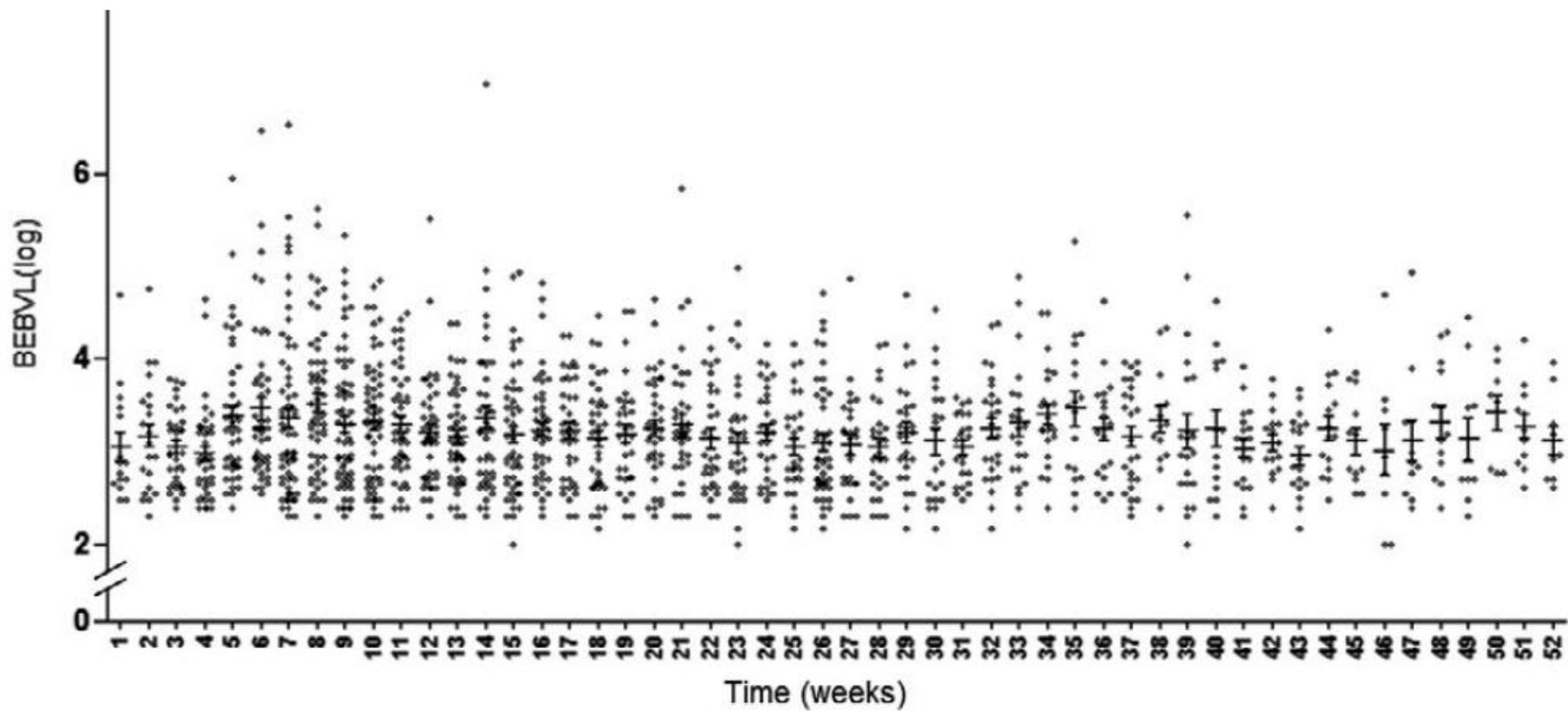
# Dynamics of Epstein-Barr viral load after hematopoietic stem cell transplantation and effect of preemptive rituximab therapy

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>

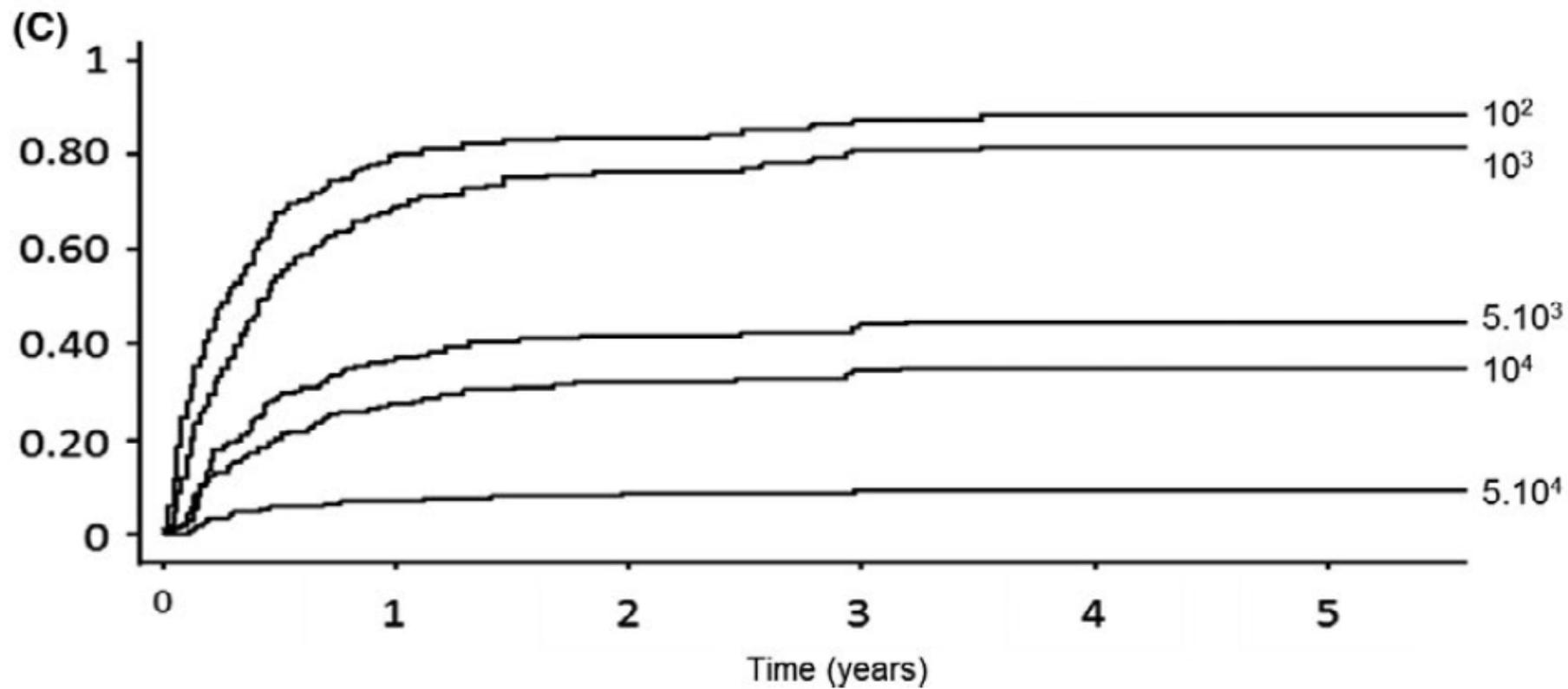
Aucun cas de PTLD sur 2005-2013...



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



Valeurs des CV EBV sur les 12 1ers mois post allogreffe de CSH chez les patients positifs



# Après transplantation d'organe solide

- Les recommandations sont plus hétérogènes
- Le suivi de la charge virale EBV est recommandée, avec des variations selon l'organe greffé
- But : discuter la diminution de l'immunosuppression, et la recherche d'une PTLD (en particulier lymphome)
  - Mais place du traitement préemptif moins évidente

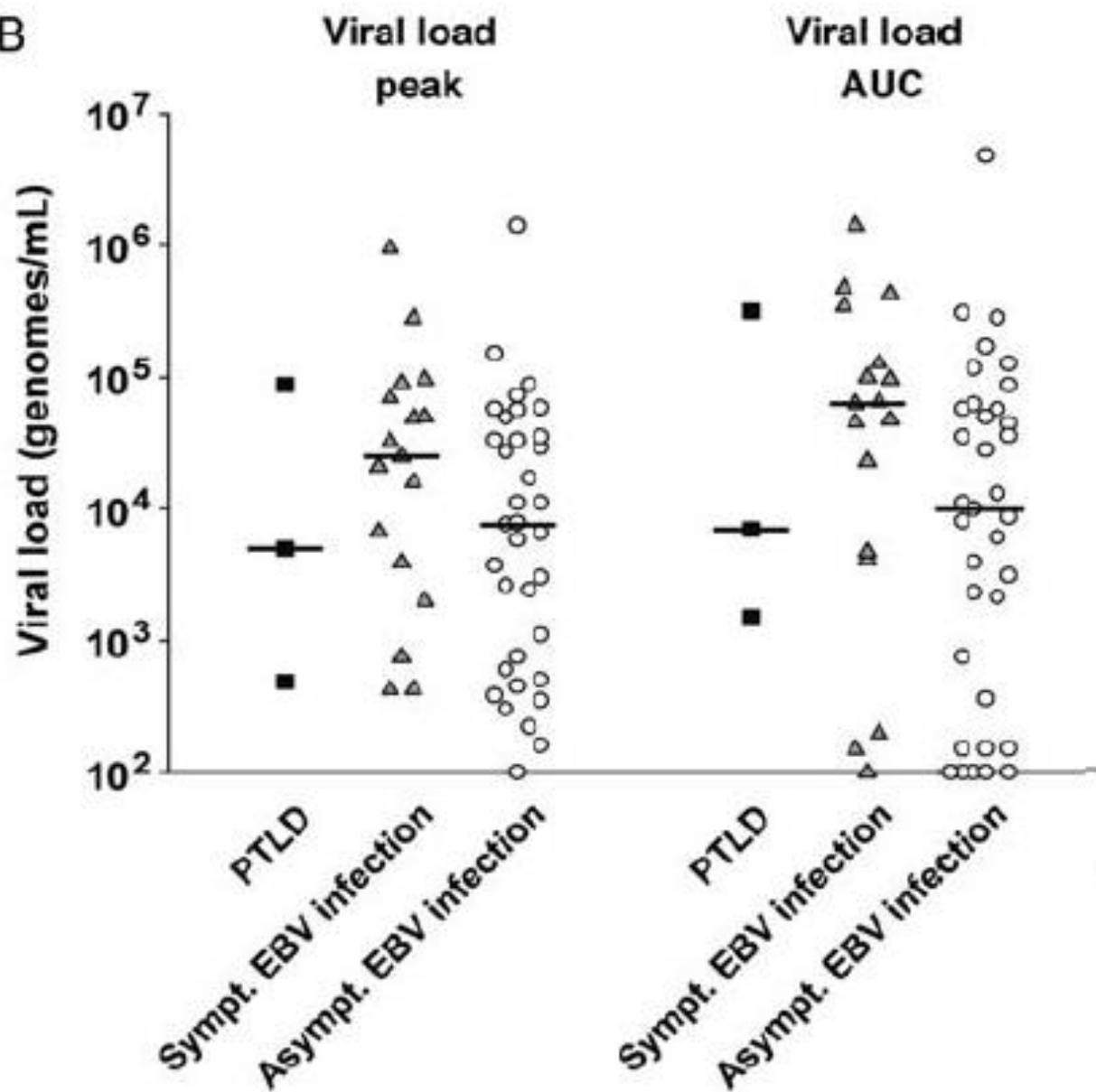
# Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study

**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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Examens biologiques de recherche du virus Epstein-Barr dans le cadre d'un Syndrome Lymphoprolifératif Post Transplantation

Novembre 2015

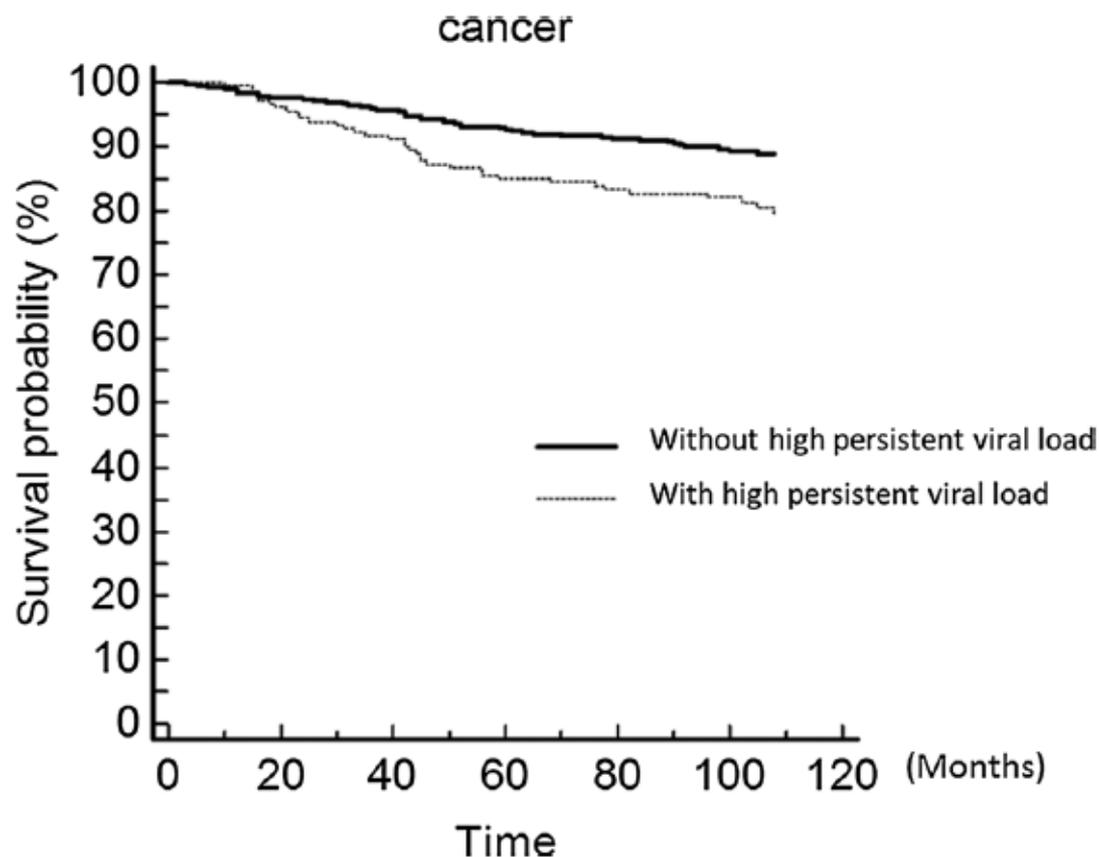
En ce qui concerne les conditions de réalisation de cet examen de PCR, il ressort de cette évaluation que :

- le sang total apparaît comme le prélèvement à utiliser ;
- le résultat de cet examen doit être exprimé en unités internationales (UI/ml) ;
- dans l'attente de standardisation des différents kits, le suivi d'un patient doit être réalisé avec la même technique et dans un même laboratoire ;
- les sujets à risque sont suivis de manière intensive (mesures hebdomadaires ou bimensuelles), au moins pendant les trois premiers mois post-transplantation.



## Late Persistent Positive EBV Viral Load and Risk of Solid Cancer in Kidney Transplant Patients

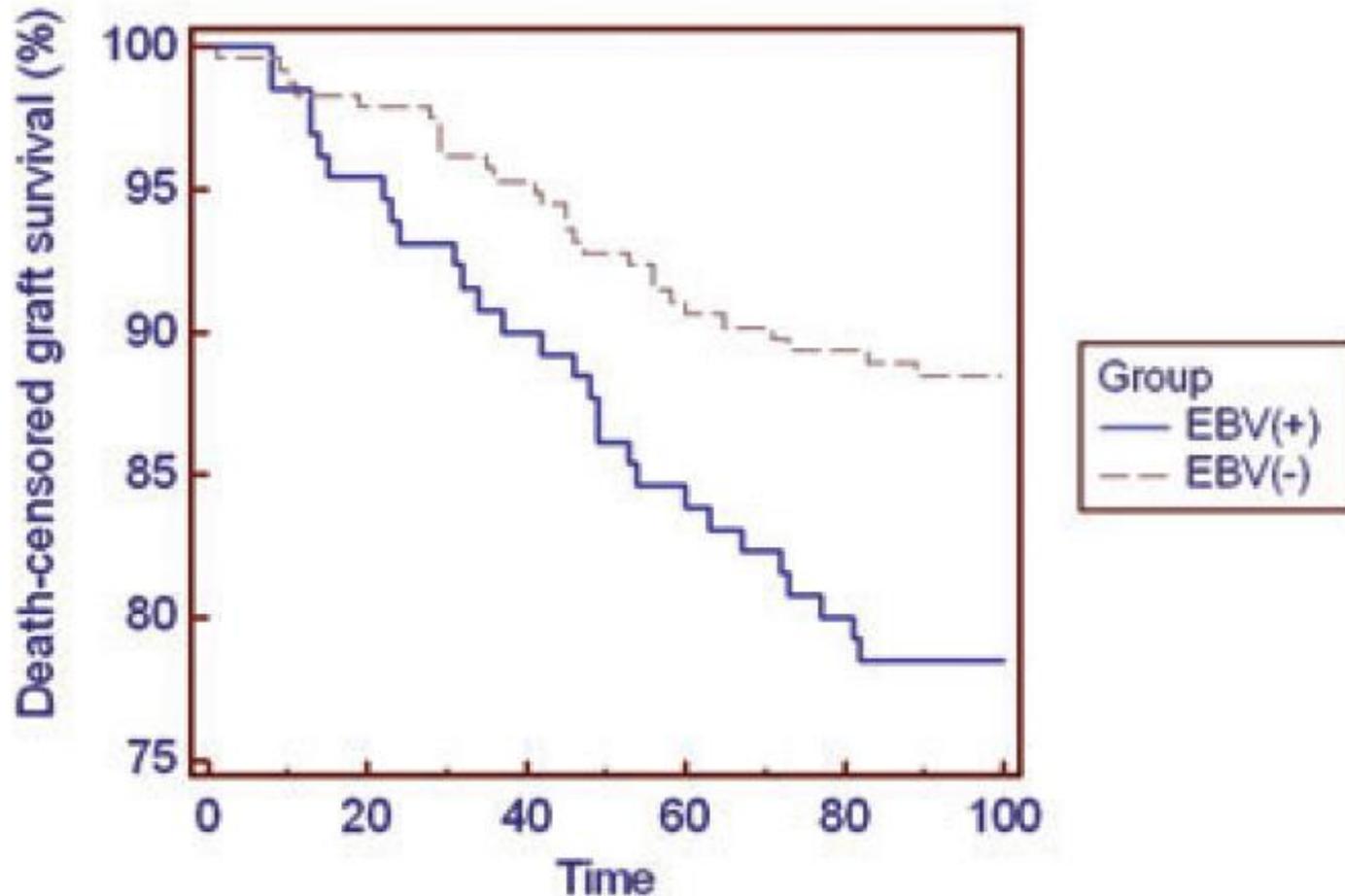
Jamal Bamoulid, MD, PhD,<sup>1,2</sup> Cécile Courivaud, MD, PhD,<sup>1,2</sup> Alain Coquette, MD, PhD,<sup>3</sup> Thomas Crépin, MD,<sup>1,2</sup> Clémence Carron, PhD,<sup>1</sup> Emilie Gaiffe, PhD,<sup>1</sup> Caroline Roubiou, MD,<sup>2</sup> Jean-Michel Rebibou, MD, PhD,<sup>1,4</sup> and Didier Ducloux, MD, PhD<sup>1,2</sup>



**FIGURE 1.** Cancer-free survival in patients with and without high persistent EBV viral load.

# Subclinical Epstein–Barr Virus Viremia Among Adult Renal Transplant Recipients: Incidence and Consequences

J. Bamoulid<sup>a,b,c</sup>, C. Courivaud<sup>a,b,c,\*</sup>,  
A. Coaquette<sup>d</sup>, J.-M. Chalopin<sup>a,b,c,e,f</sup>, E. Gaiffe<sup>e,f</sup>,  
P. Saas<sup>a,b,e,f</sup> and D. Ducloux<sup>a,b,c,e</sup>



# 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

## CASE REPORT

# Epstein-Barr virus encephalitis in solid organ transplantation

Jillian S.Y. Lau<sup>1</sup>, Zhi Mei Low<sup>1</sup>, Iain Abbott<sup>2</sup>, Lani Shochet<sup>3</sup>, John Kanellis<sup>3</sup>,  
A. Richard Kitching<sup>3,4</sup>, Tony M. Korman<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Monash Infectious Diseases, Monash Health, Clayton, VIC, Australia;

<sup>2</sup>Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Melbourne, VIC, Australia;

<sup>3</sup>Departments of Nephrology and Paediatric Nephrology, Monash Health, Clayton, VIC Australia;

<sup>4</sup>Centre for Inflammatory Diseases, Monash University Department of Medicine, Clayton, VIC, Australia

**Table 2** - Case reports of EBV encephalitis in adult solid organ transplant patients.

Case	Age/ Gender	Underlying disease	Immuno- suppression	Duration post transplant	Clinical presentation	Neuroimaging Findings
(1)	49F	Simultaneous kidney pancreas transplant 2 to T1DM and ESRF	Tacrolimus and MMF,	8 years	14-day history of progressive visual deterioration and vertigo	1st MRI (brain): high signal intensity and swelling predominantly the left optic tract MRI (orbital): 1.7x1.5 cm large expansion in the chiasma opticum with weak gadolinium enhancement
(2)	54M	Renal transplant 2 to Ig A nephropathy	MMF and prednisolone	13 years	1 week history of right leg weakness, headaches and blurring of vision, associated with 3month history of isolated dysphagia	MRI: Restricted diffusion in the left medulla and left occipital lobe
(3)	55F	Renal transplant for IgA nephropathy	Prednisolone, MMF and cyclosporine	8 years	4 weeks history of vertigo, flu-like illness. Then developed visual hallucinations, ataxia and altered conscious state in hospital, seizures.	MRI: high signal-intensity regions indicating lesions on the bulb, protuberance, mesencephalon, left thalamus and parenchyma adjacent to the corpus calosum
(4)	43F	Renal transplant for diabetic nephropathy OKT3 (acute rejection)	Cyclosporin, and azathioprine OKT3 for acute rejection	10 years 11 days after OKT3 course	Confusion, nausea, vomiting and fevers Altered conscious state developed in hospital	Unremarkable
(5)	58F	Liver transplant for primary sclerosing cholangitis/ autoimmune hepatitis	Prednisolone, tacrolimus, MMF	1 year	Lethargy, nausea, headache, fever, seizure	MRI: several tiny foci of high signal within deep white matter of frontal lobes, not thought to be significant
(6)	26M	Renal transplant for reflux nephropathy	Prednisolone, tacrolimus, MMF	11 years	Headaches, vomiting, dysphasia, visual disturbances, confusion, fever	Extensive multifocal white matter lesions, including all cerebral lobes, cerebellum, and brainstem with some lesions demonstrating micro-

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

## INDICATIONS FOR PREEMPTIVE THERAPY

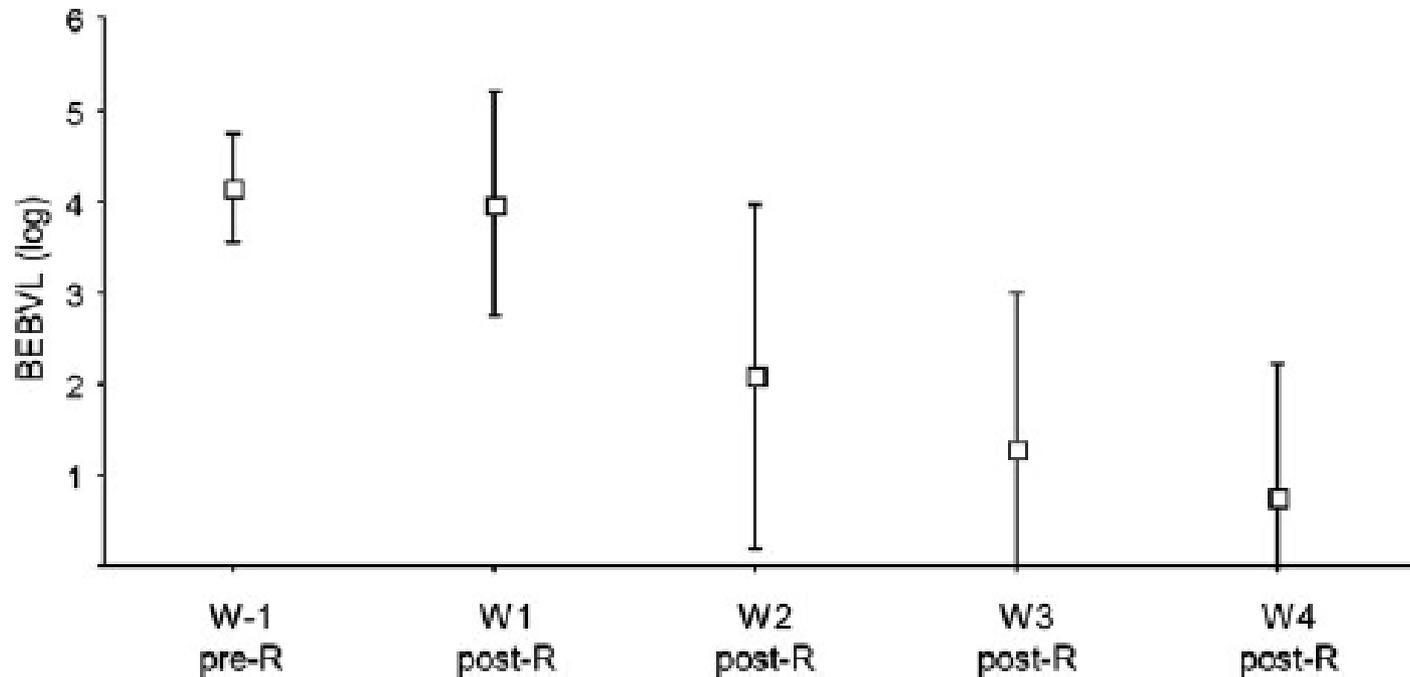
It is not possible with current data to recommend fixed threshold values of EBV DNA-emia to initiate preemptive therapy



## PREEMPTIVE THERAPY FOR EBV DNA-emia

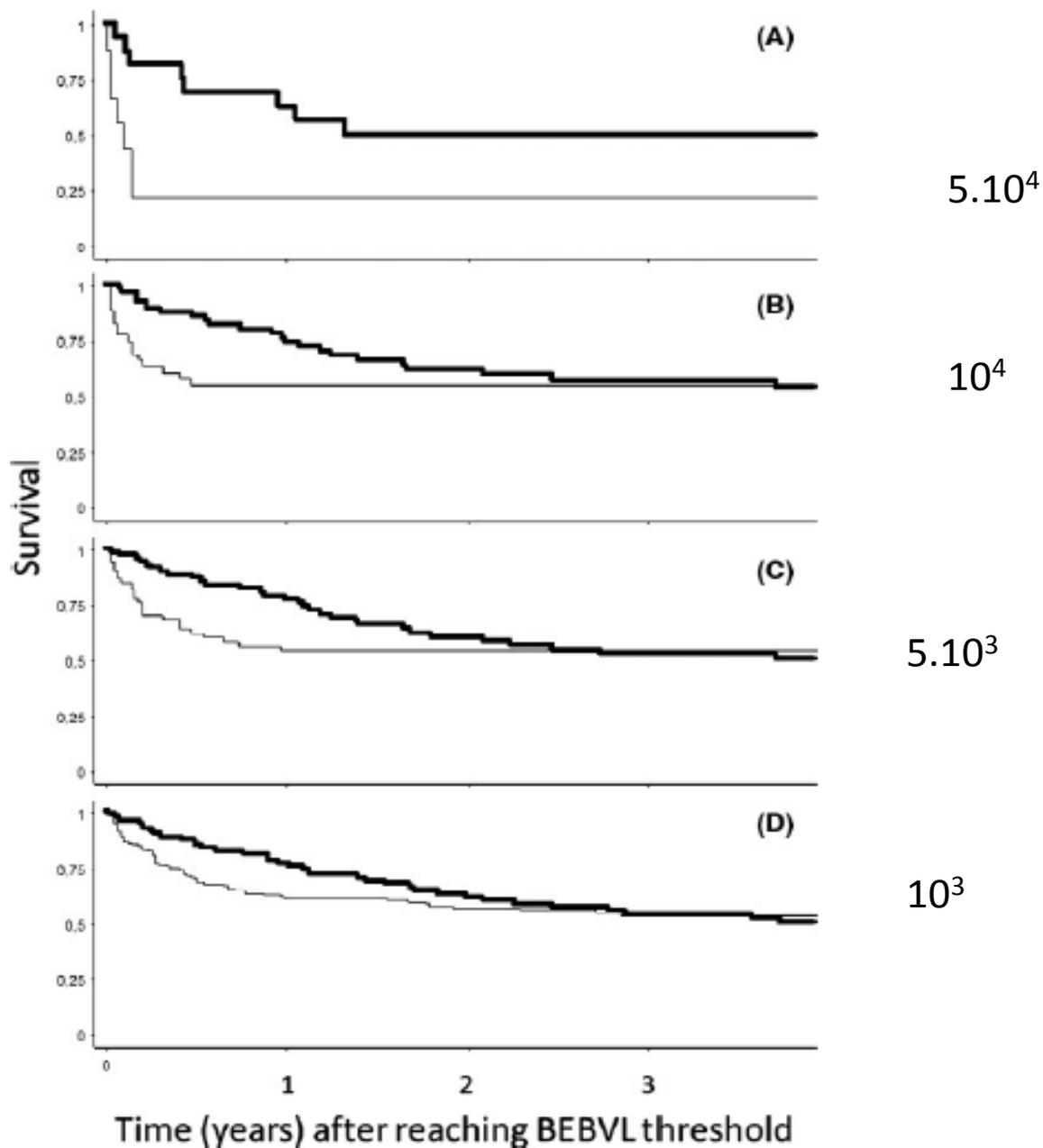
- Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup>, **once weekly (All u) max. 4 doses**  
(NOTE: rituximab possibly reduces the risk of a/c GVHD)
- Reduction of immunosuppressive therapy, if possible **(All u)**
- Donor **or third party** EBV-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL)  
(if available) **(CII u)**
- Antiviral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





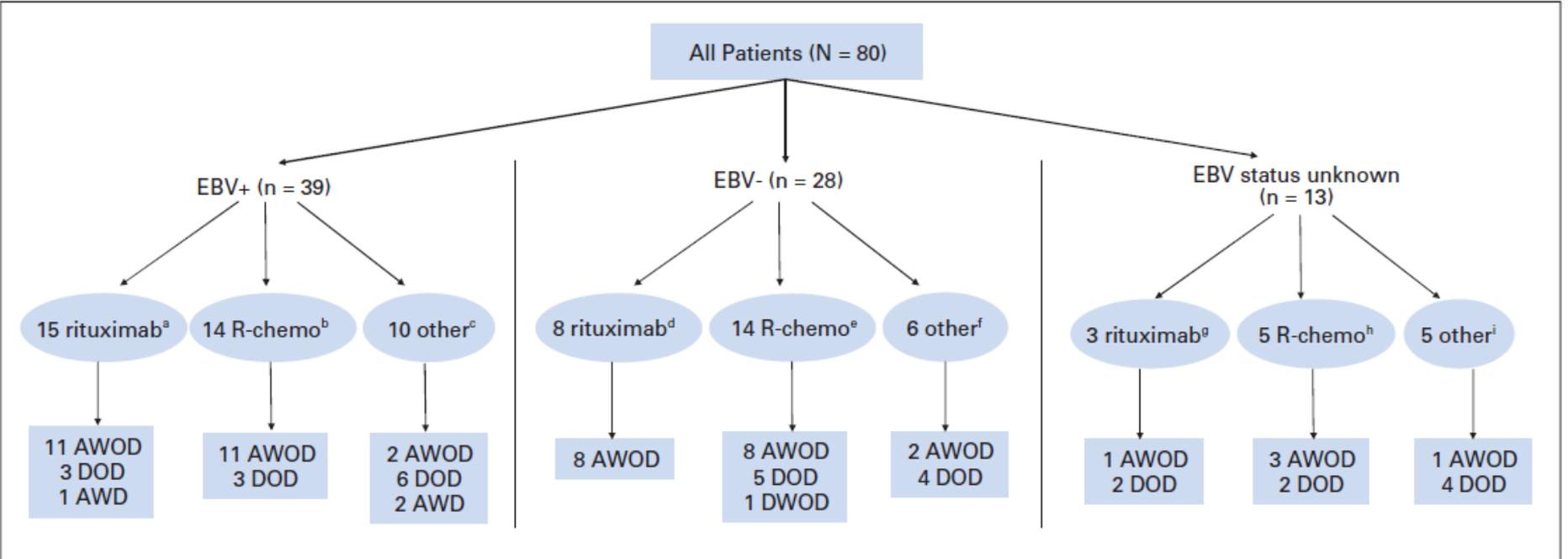
**FIGURE 3** Blood Epstein-Barr virus (EBV) viral load (BEBVL) before and after rituximab injection: from 1 week before (W1 pre-R) to 1, 2, 3, and 4 weeks after (W1, 2, 3, 4 post-R). The figure features all the patients who received rituximab because of a detectable BEBVL ( $\geq 1000$  copies/mL)

Survie selon administration ou non de rituximab

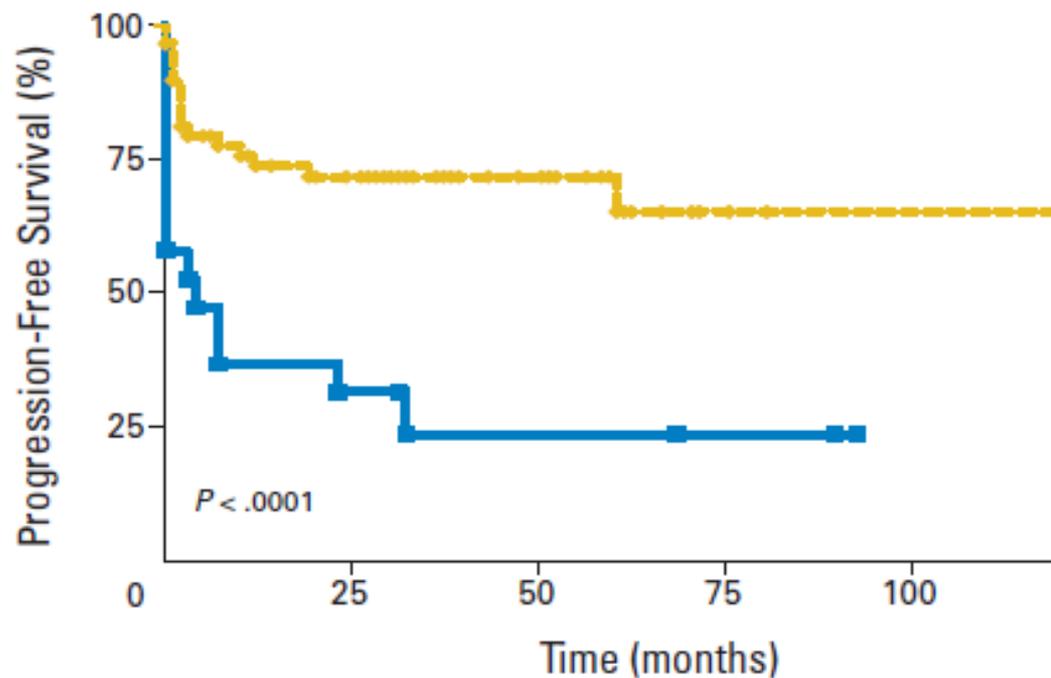


## Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era

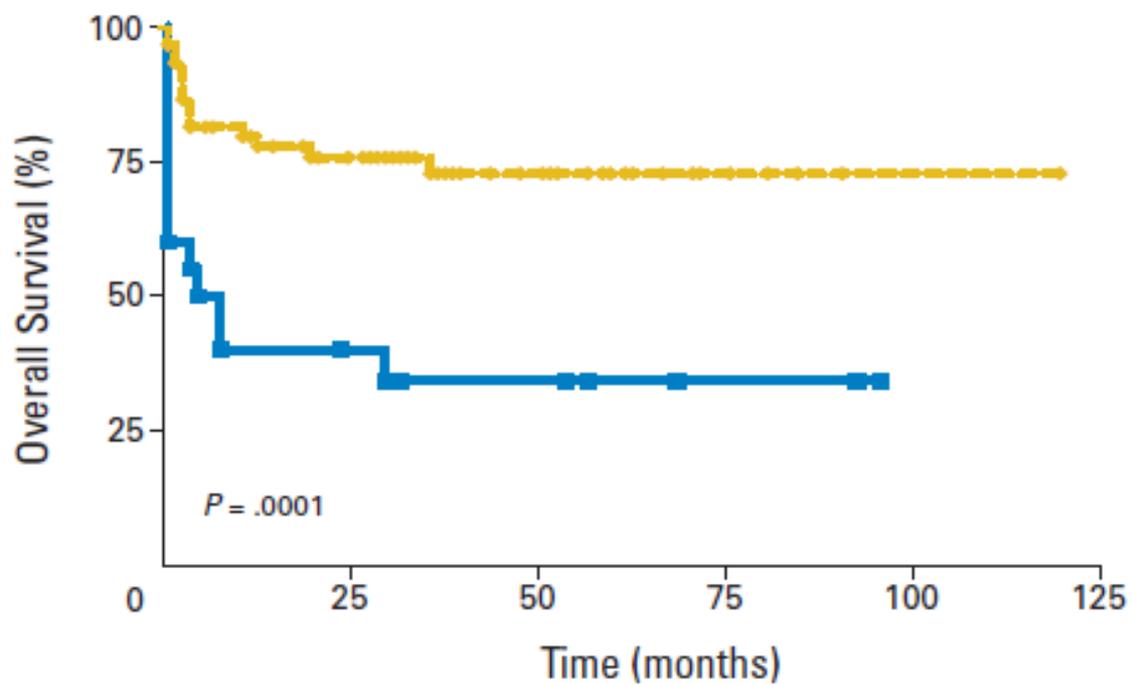
*Andrew M. Evens, Kevin A. David, Irene Helenowski, Beverly Nelson, Dixon Kaufman, Sheetal M. Kircher, Alla Gimelfarb, Elise Hattersley, Lauren A. Mauro, Borko Jovanovic, Amy Chadburn, Patrick Stiff, Jane N. Winter, Jayesh Mehta, Koen Van Besien, Stephanie Gregory, Leo I. Gordon, Jamile M. Shammo, Scott E. Smith, and Sonali M. Smith*



*AWOD, alive without disease;  
DOD, dead as a result of disease;  
AWD, alive with disease;  
DWOD, dead without disease*



■ No rituximab  
■ Rituximab



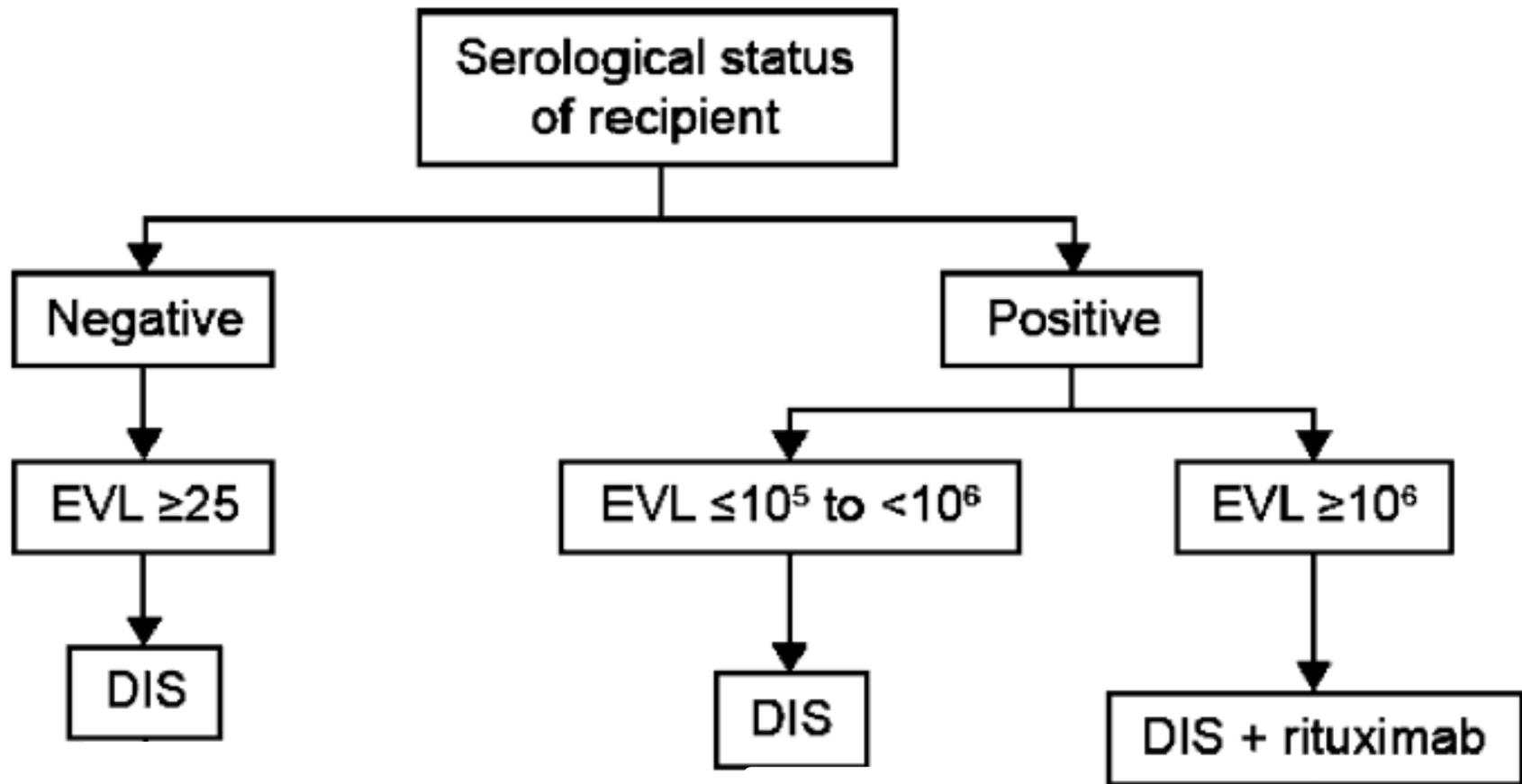
# Adapted Treatment of Epstein–Barr Virus Infection to Prevent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder After Heart Transplantation

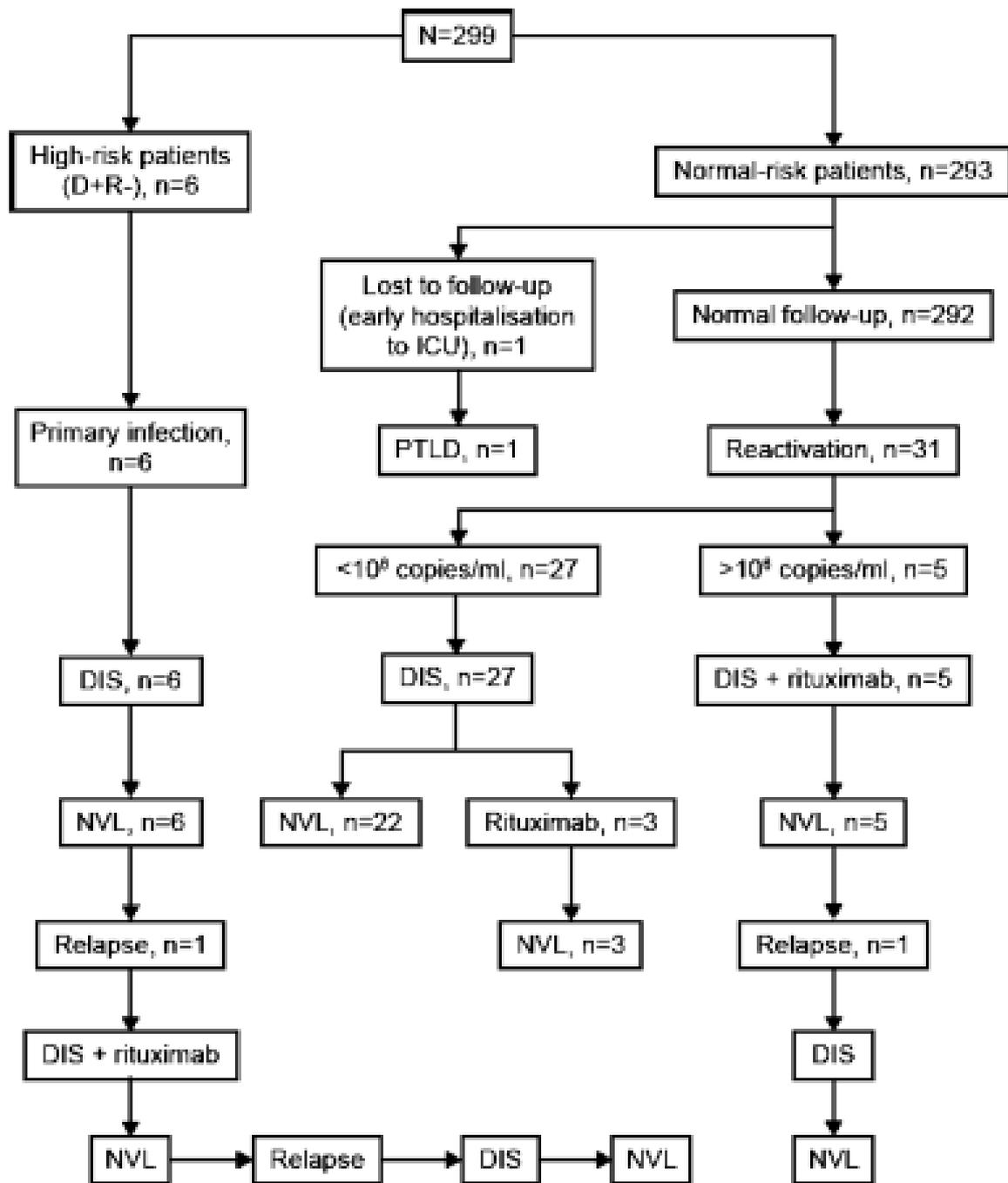
S. Choquet<sup>1,\*</sup>, S. Varnous<sup>2</sup>, C. Deback<sup>3</sup>,  
J. L. Golmard<sup>4</sup> and V. Leblond<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Clinical Hematology Unit, CHU La Pitié Salpêtrière  
Hospital, APHP, Paris, France*

<sup>2</sup>*Department of Heart Surgery, CHU La Pitié Salpêtrière  
Hospital, APHP, Paris, France*

<sup>3</sup>*Virology Laboratory, CHU La Pitié Salpêtrière Hospital,  
APHP, Paris, France*





# Phase I Clinical Trial of Valacyclovir and Standard of Care Cyclophosphamide in Children With Endemic Burkitt Lymphoma in Malawi

Daniel Olson,<sup>1,2</sup> Margaret L. Gulley,<sup>3,4</sup> Weihua Tang,<sup>3,4</sup> Clifford Wokocho,<sup>5</sup>  
Oren Mechanic,<sup>6</sup> Mina Hosseinipour,<sup>1,7</sup> Stuart H. Gold,<sup>4,8</sup> Nelson Nguluwe,<sup>1</sup>  
Charles Mwansambo,<sup>5</sup> Carol Shores<sup>4,9</sup>

2013

Pas de trace sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ...

# Value of Long-Term Administration of Acyclovir and Similar Agents for Protecting Against AIDS-Related Lymphoma: Case-Control and Historical Cohort Studies

2000

Ignatius W. Fong, Jonathan Ho, Carvin Toy, Benjamin Lo, and Michael W. Fong

*From the Department of Medicine, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada*

**Table 3.** Acyclovir usage in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma.

Acyclovir usage	Case patients		Control subjects		<i>P</i>
	( <i>n</i> = 29)	95% CI	( <i>n</i> = 29 pairs)	95% CI	
None	22 (75.9)	56.5%–89.7%	19 (32.8)	21%–46.3%	.0002 <sup>a</sup>
Low or intermittent dose	5 (17.2)	5.9%–35.8%	12 (20.7)	11.2%–33.4%	NS <sup>b</sup>
Long-term, high dose ( $\geq 800$ mg/d)	2 (6.9)	0.9%–22.8%	27 (46.6)	33.3%–60.1%	.0001 <sup>b</sup>

- Seule influence des antiviraux : en prévention ?



# Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis

Gerhard Opelz, Volker Daniel, Cord Naujokat, Helmut Fickenscher, Bernd Döhler

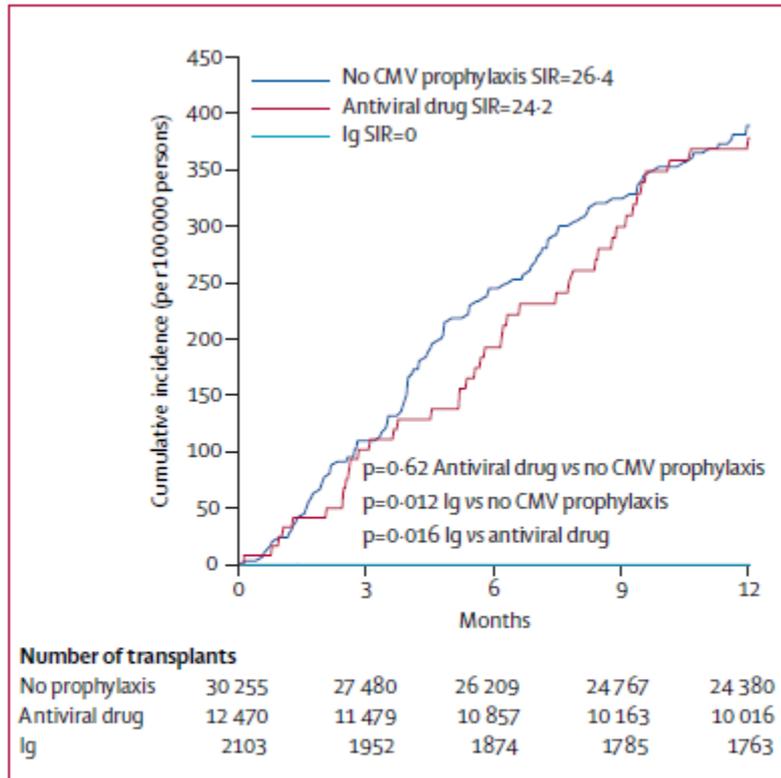


Figure 1: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in first post-transplantation year in recipients who received antiviral drugs, anti-CMV Ig, or no CMV prophylaxis  
Ig-immunoglobulin. Transplants done in 1985–2004 included in analysis.

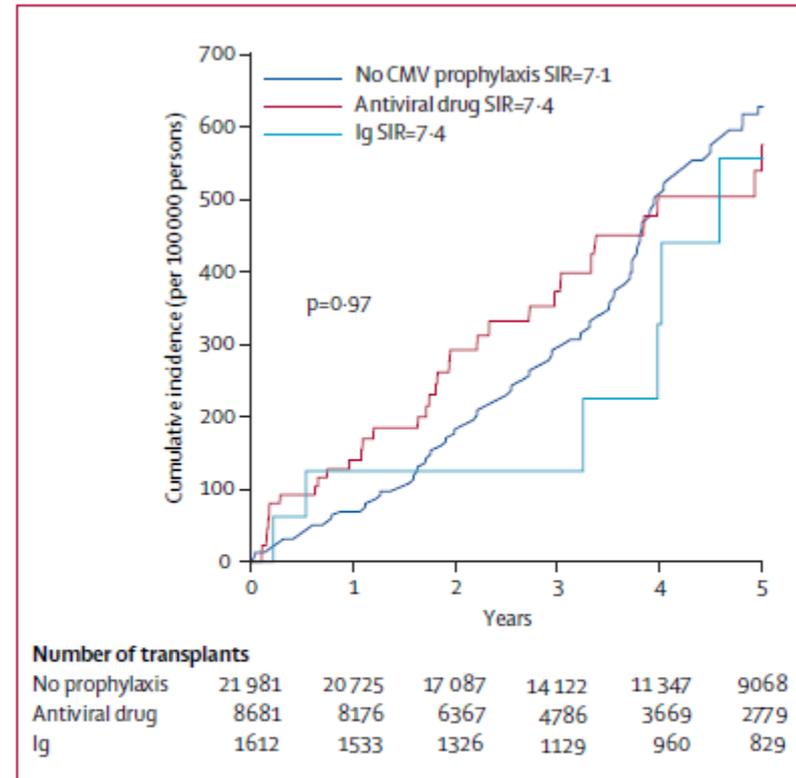
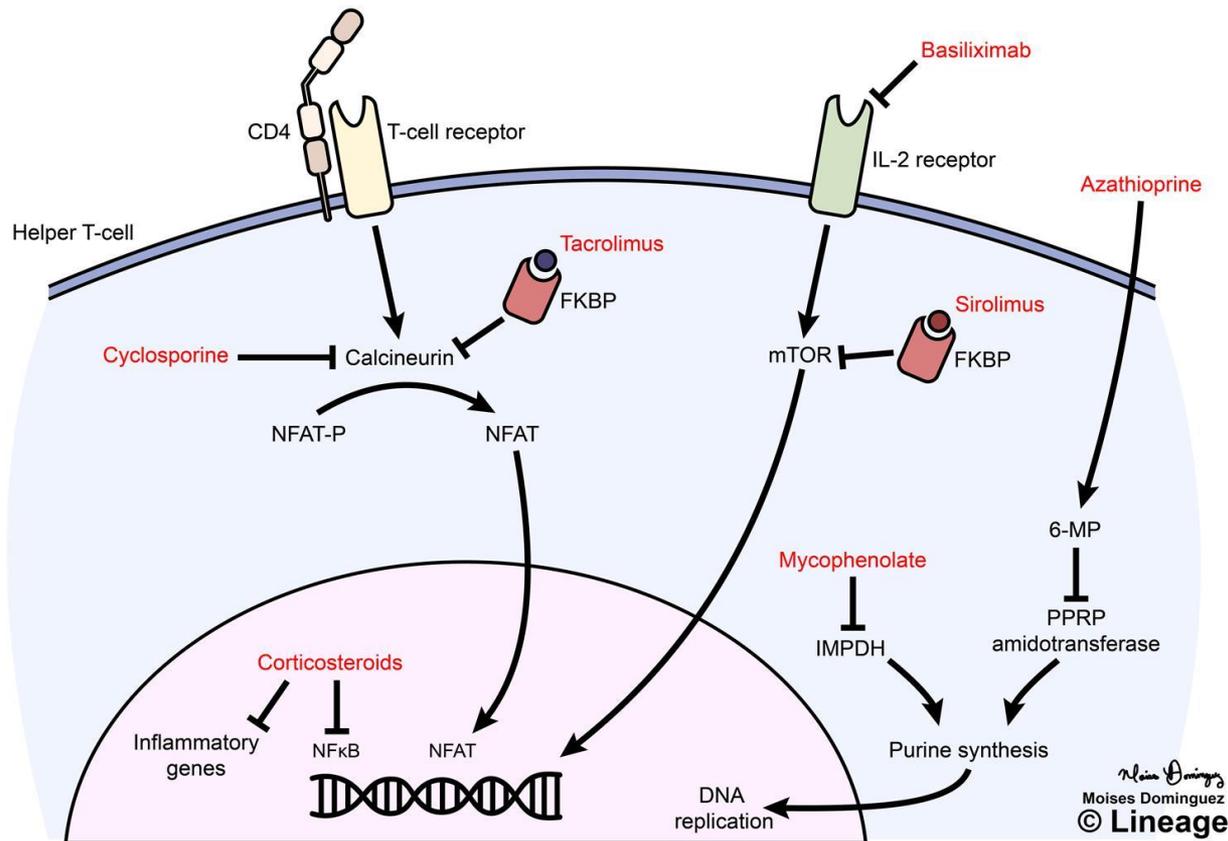


Figure 2: Incidence of non-Hodgkin lymphoma in 5-year follow-up after first post-transplantation year in recipients who received antiviral drugs, anti-CMV Ig, or no CMV prophylaxis  
Ig-immunoglobulin.

# Intérêt des inhibiteurs de mTOR ?

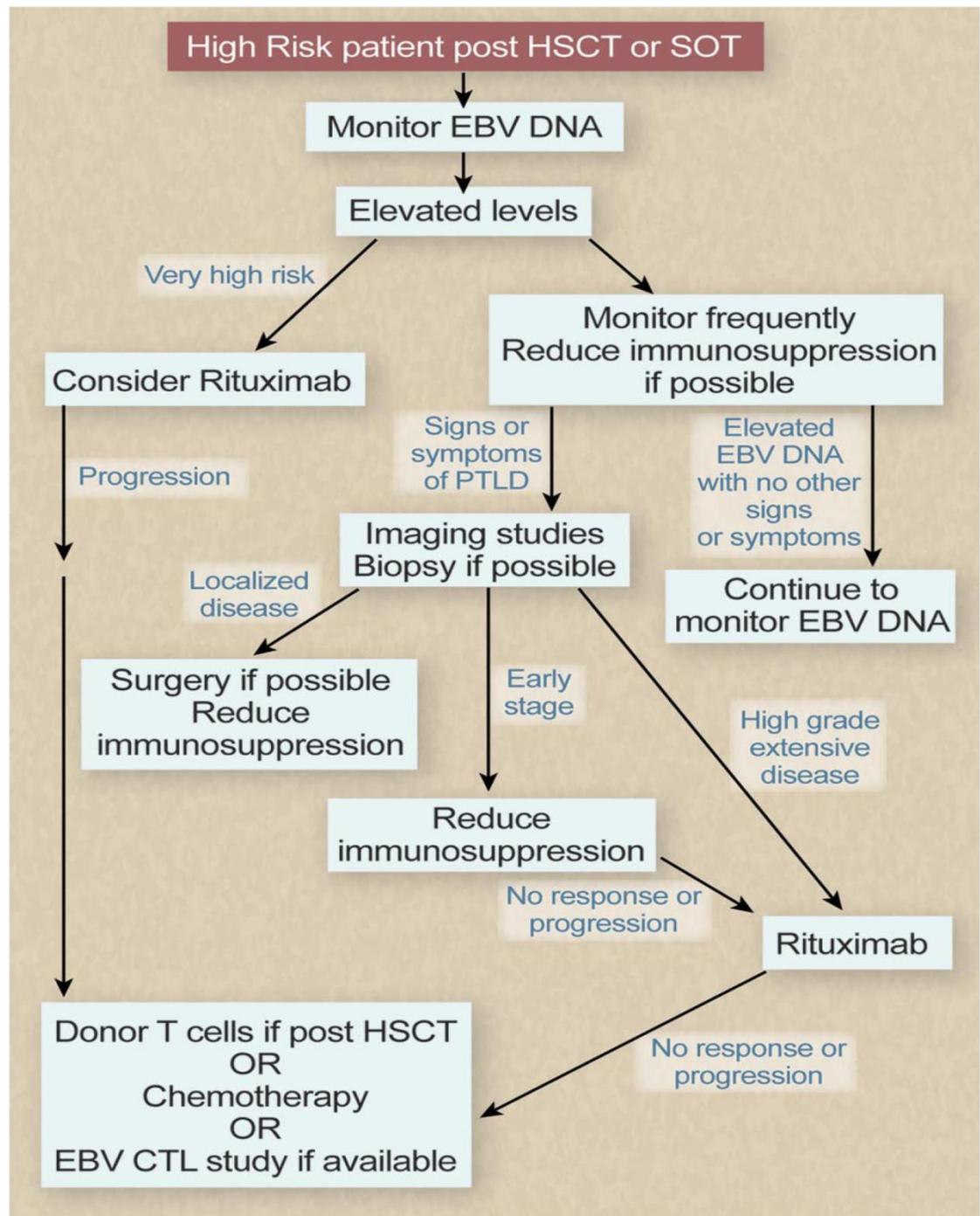
## Targets of Select Immunosuppressants



# 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



# 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