

EBV et immunodépression : quelles implications ?

Olivier Epaulard
Maladies Infectieuses, CHU Grenoble-Alpes
UMR 5075 CEA-CNRS-UGA

Liens d'intérêt

- **Aucun**



Plan

- **Le virus**
- **Son tropisme**
- **Les lymphoproliférations post-transplantation**



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

- **Primoinfection dans l'enfance**
 - Voire (de plus en) plus tard
 - Primo-infection d'autant plus symptomatique qu'elle est tardive
 - EBV : 95% de la population >20ans est infectée
- **Gravité potentielle de la primo-infection chez l'ID**
 - HSV, VZV, CMV, (HHV6) : effet cytopathogène
 - EBV : effet sur la prolifération B
- **Latence/persistance la vie durant ensuite**
 - Réactivation possible

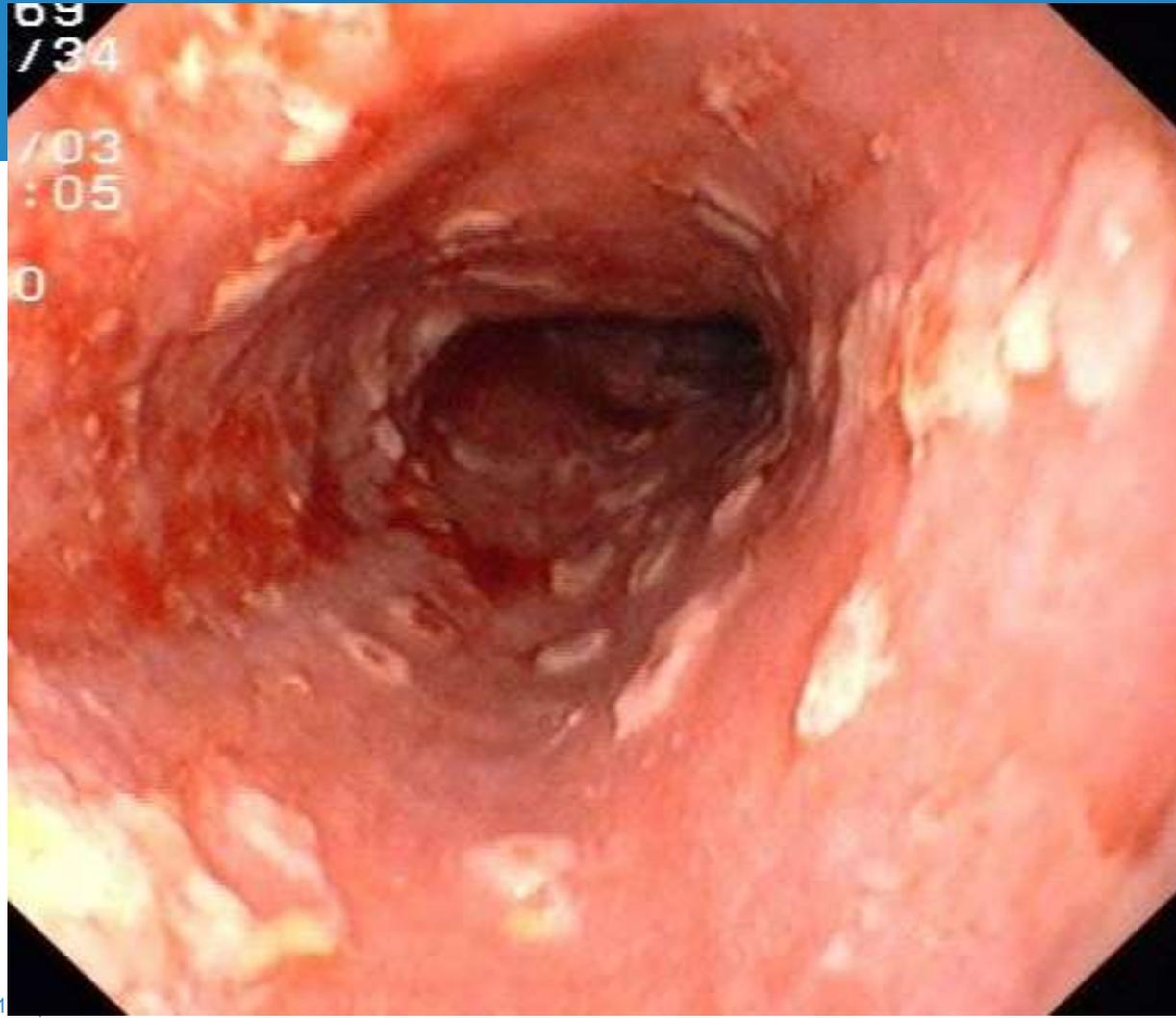
VZV ...



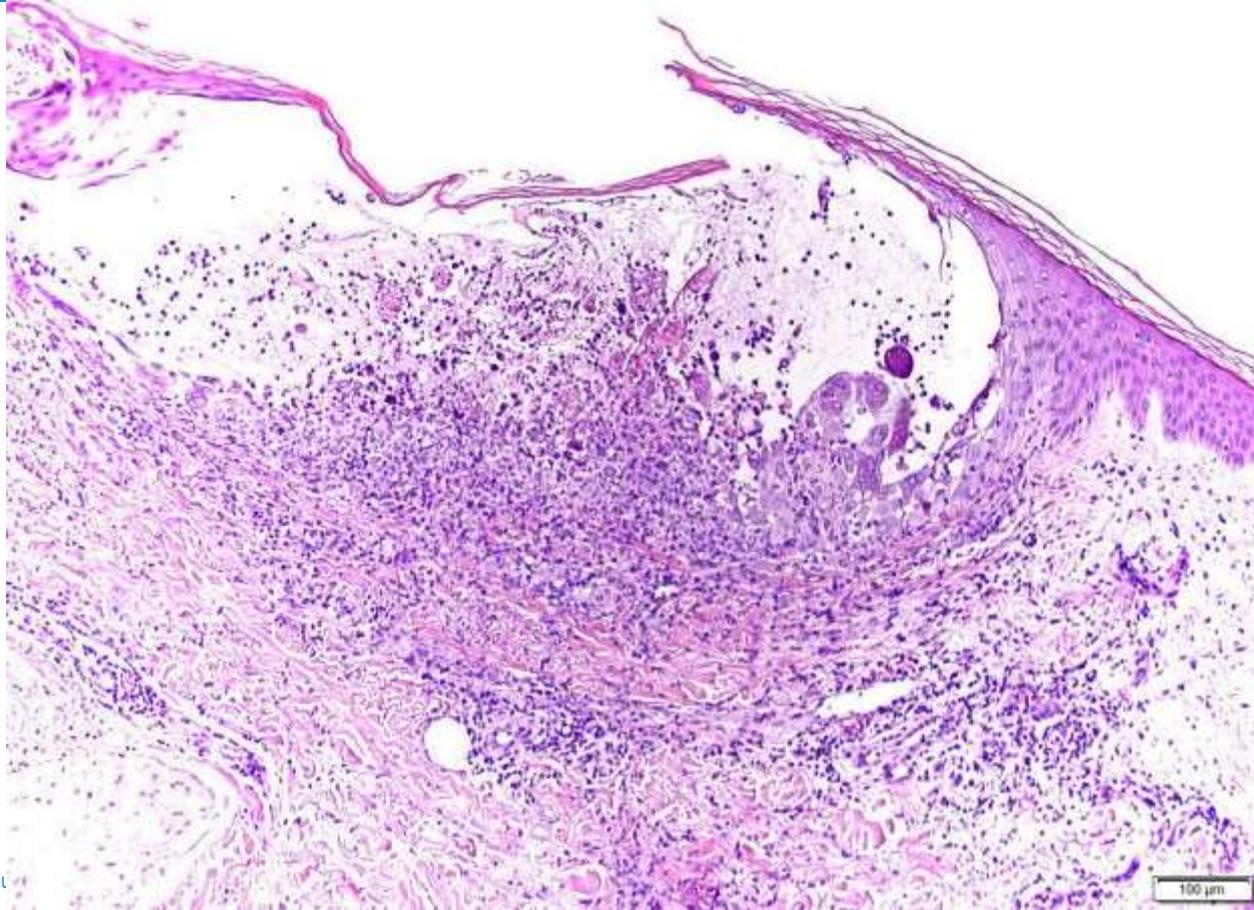
HSV ...



HSV ... (oesophagite)



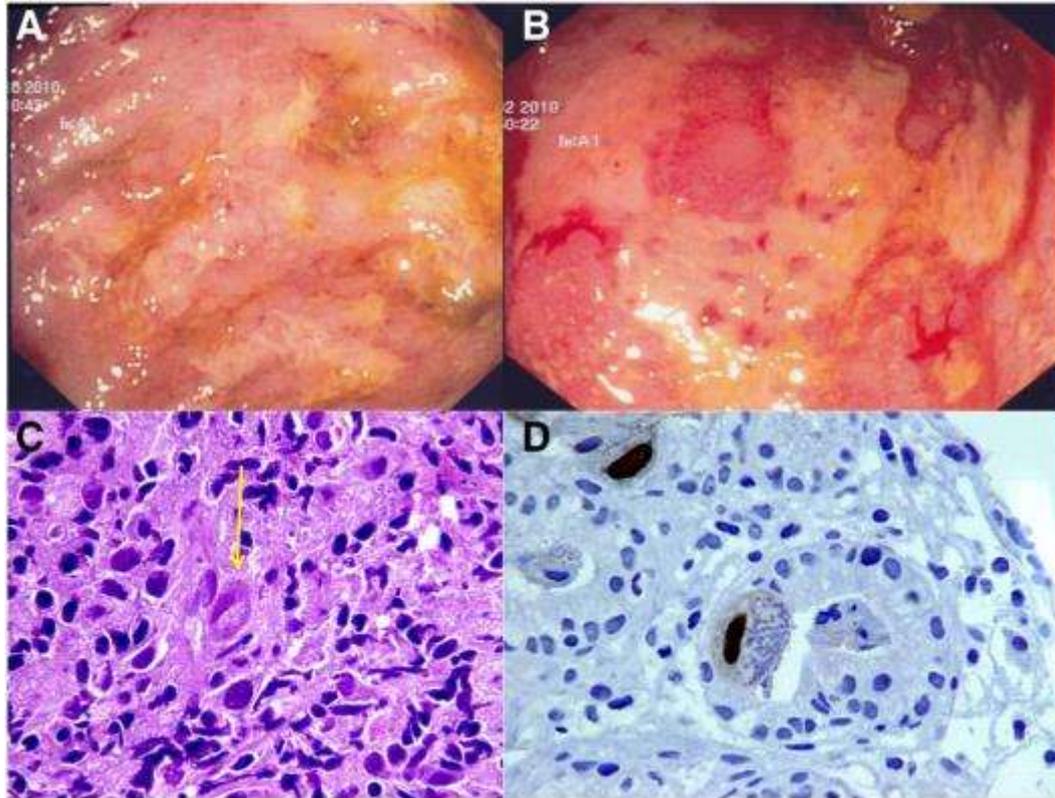
HSV ...



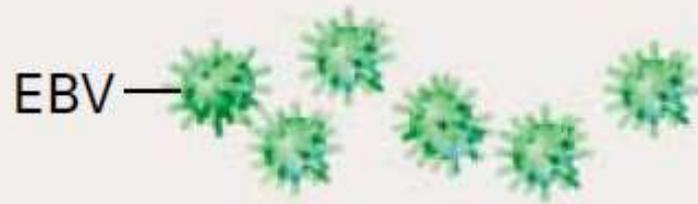
CMV...



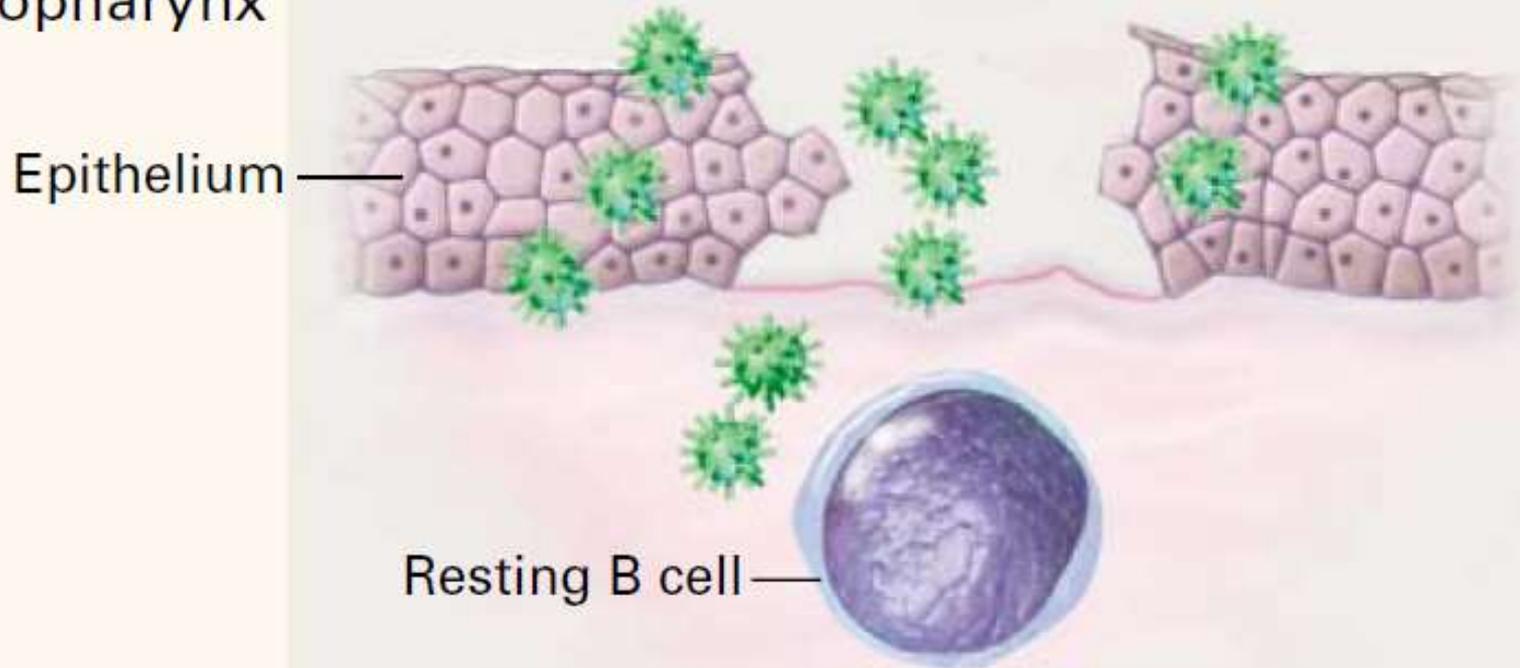
CMV ... (colite)



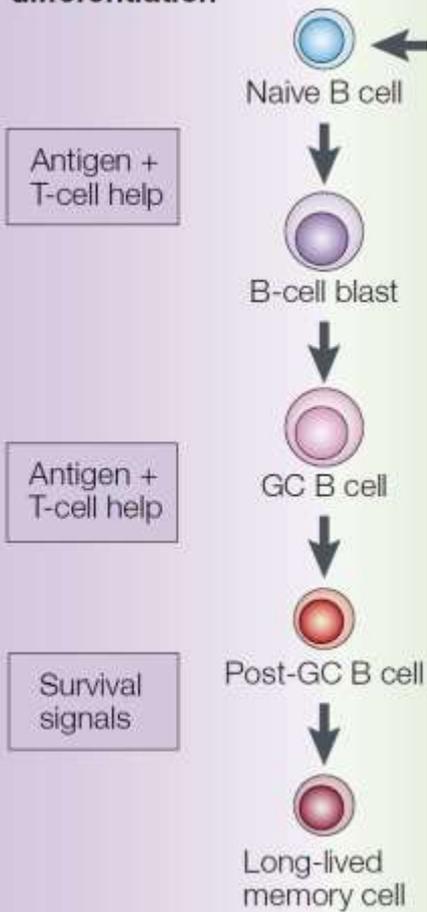
Saliva



Oropharynx



Normal B-cell differentiation



Normal B-cell differentiation

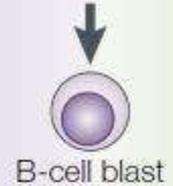
EBV infection



Expression de nombreuses protéines virales
Activation
Prolifération
Sécrétion d'anticorps

Adénopathie
Angine
splénomégalie

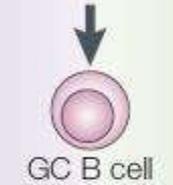
Antigen + T-cell help



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

Syndrome mnncléosique
... Inflammation de divers organes
... SAM ...

Antigen + T-cell help



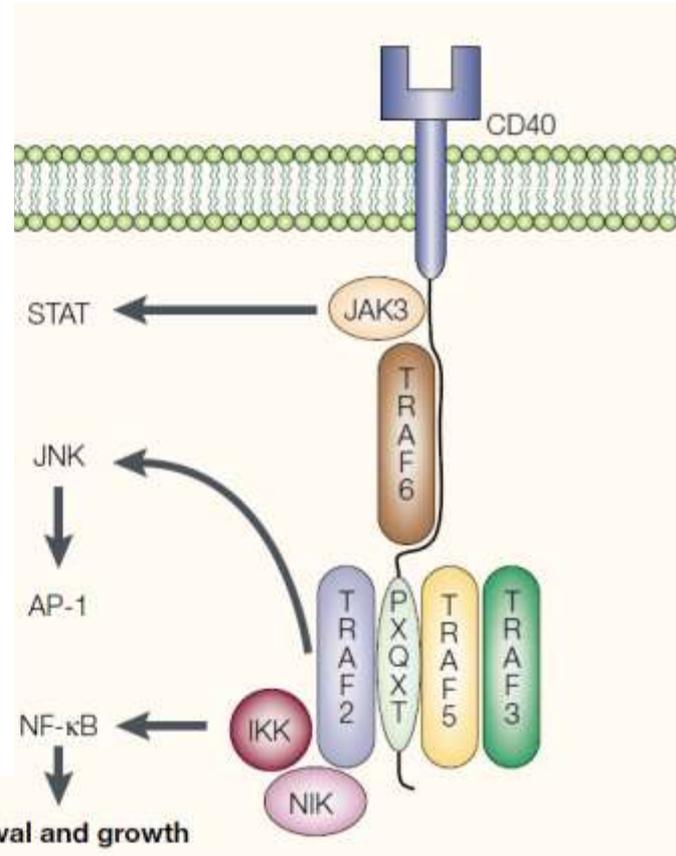
Persistance la vie durant des LB infectés
Pas d'élimination par la réponse T

Infection latente définitive
contrôlée par l'immunité T
Contagiosité durable

Survival signals



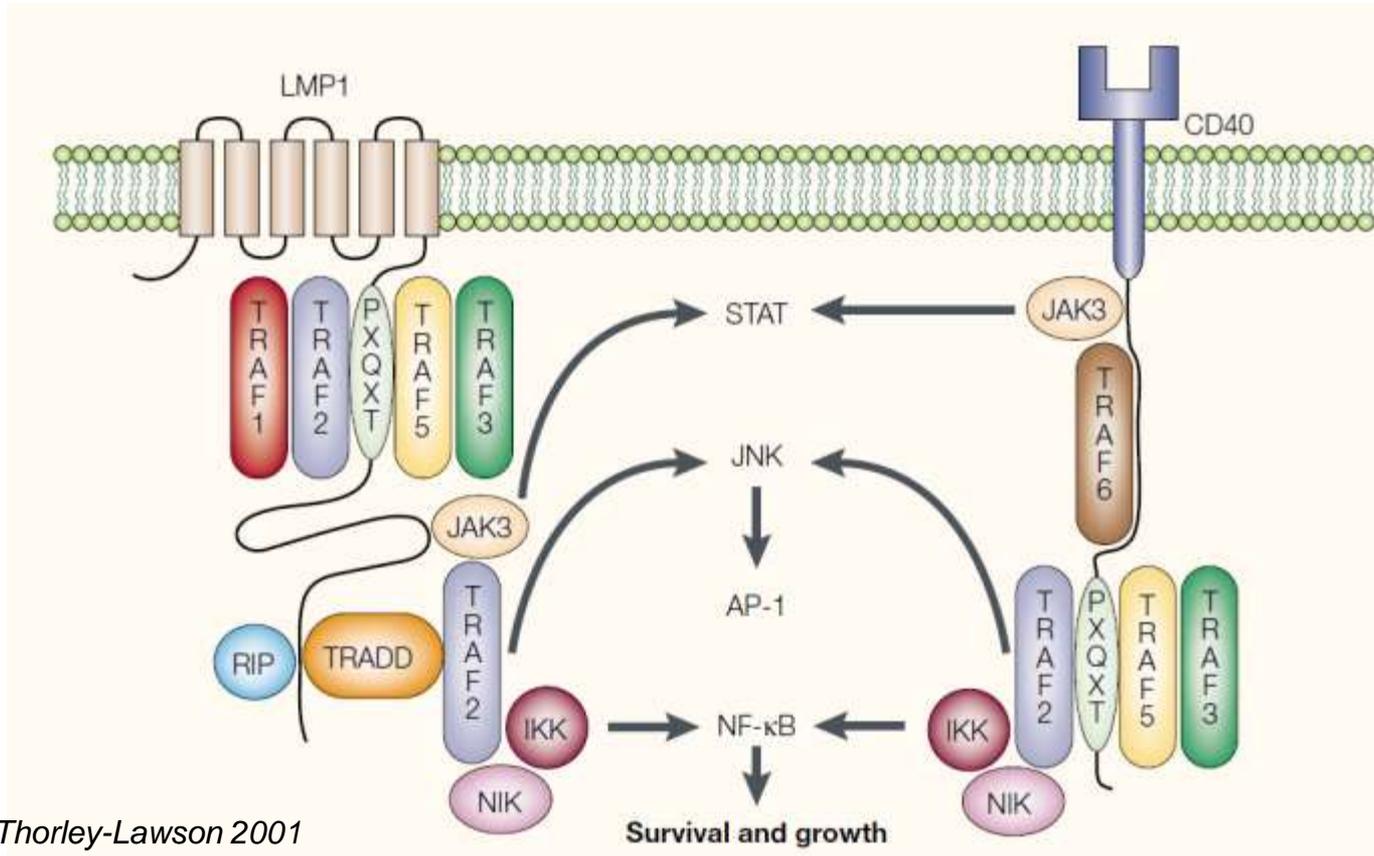
Rôle des protéines de l'EBV : LMP-1



Thorley-Lawson 2001

21^{es} JNI, Poitiers du 5 au 11 septembre 2020

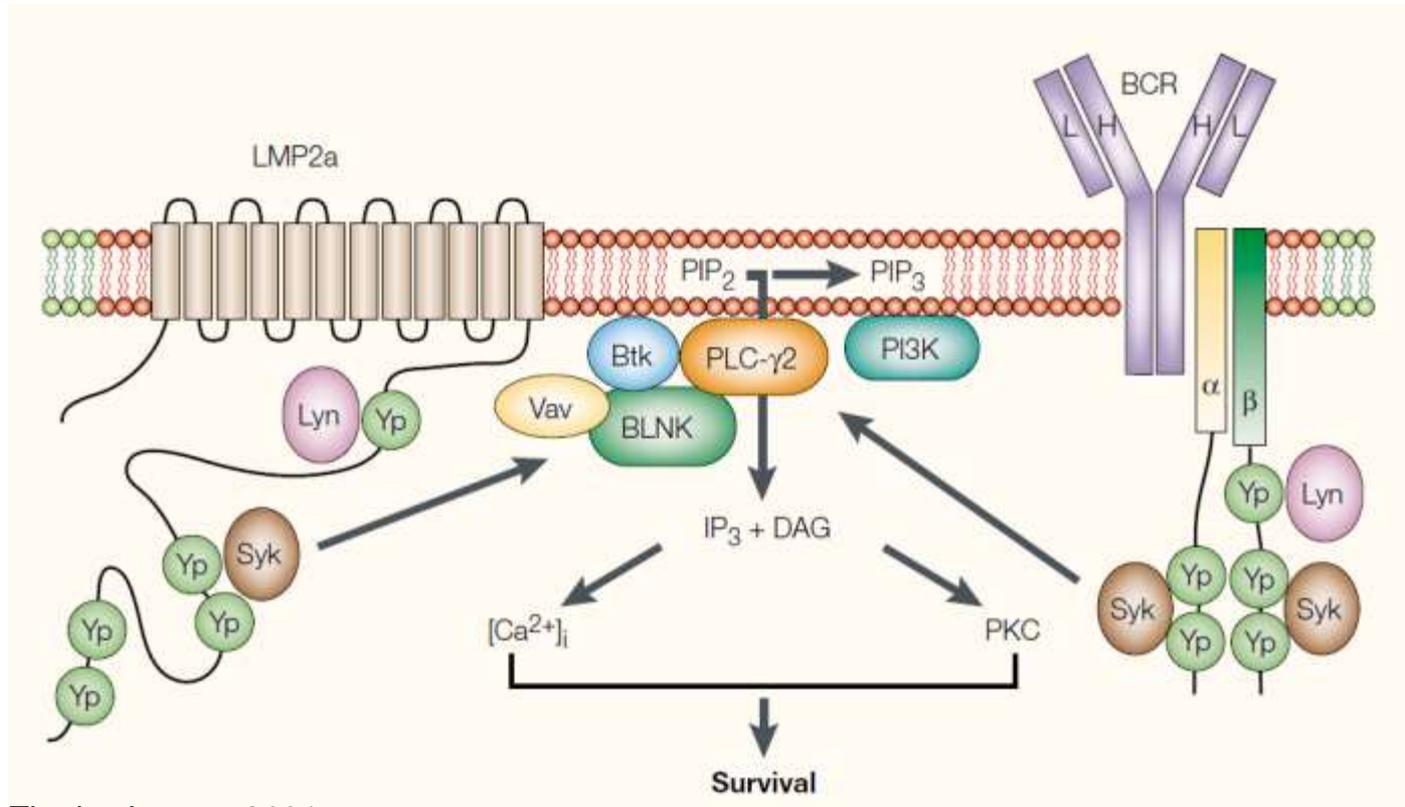
Rôle des protéines de l'EBV : LMP-1



Thorley-Lawson 2001

21^{es} JNI, Poitiers du 5 au 11 septembre 2020

Rôle des protéines de l'EBV : LMP-2a



Thorley-Lawson 2001

21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

Forme habituelle de l'infection du lymphocyte B : la **latence**, selon différents **profils**

Profil de latence	Protéines virales	Situations
I	EBNA-1 +/- LMP-2 _A	Lymphocytes B infectés persistants après la primo-infection
II	Idem profil I + LMP-1 LMP-2 _B	
III	Idem profil II + EBNA2 EBNA3 _{A,B,C} 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

La réponse T anti-EBV est au premier plan

- **Infections chroniques à EBV**

- Entité débattue ...

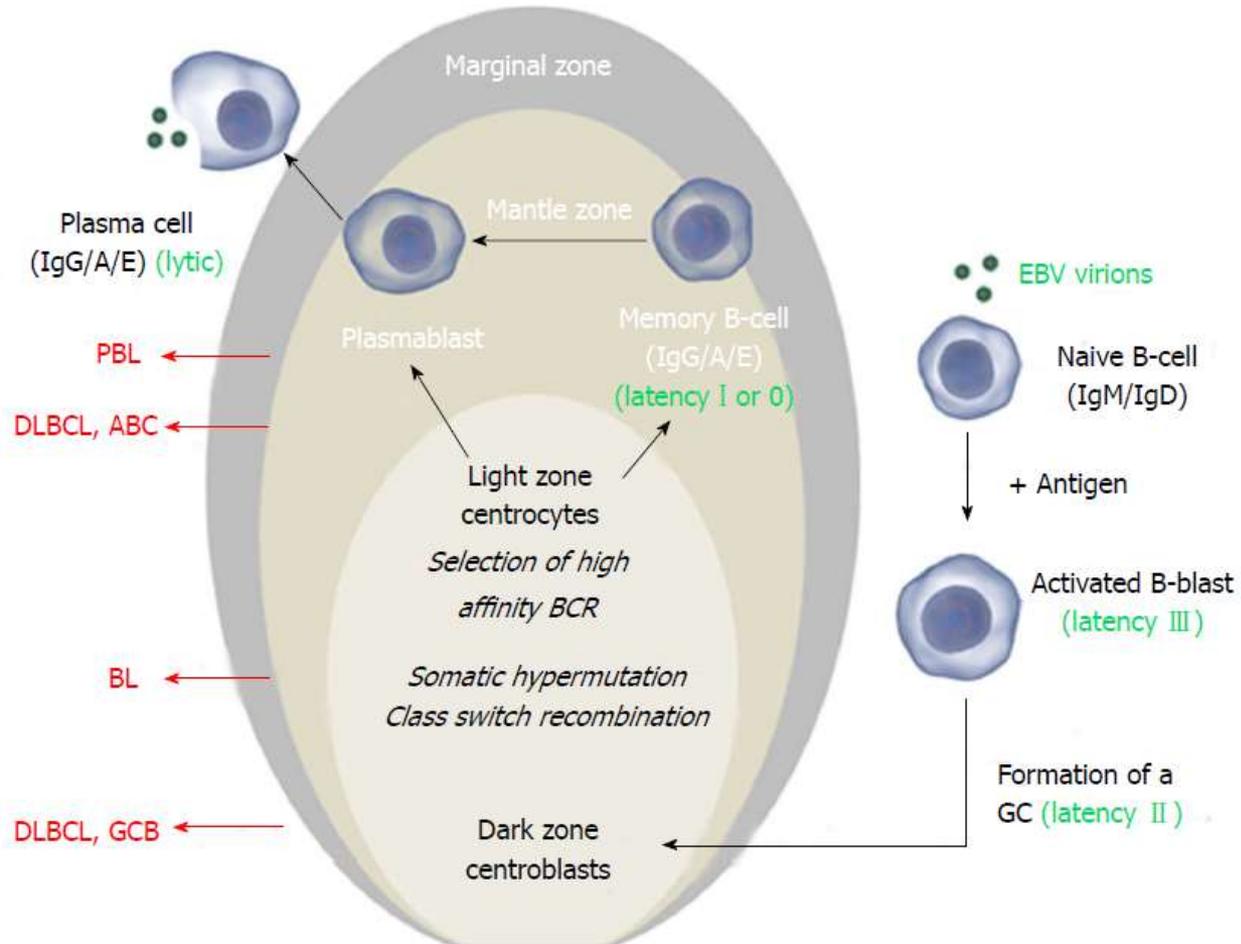
- **Cancers**

- Lymphoproliférations B (T)
- Carcinome du nasopharynx

La prolifération B est au premier plan
En particulier chez l'ID

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 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- **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

Profil de latence selon la situation

Phase de latence	Protéines virales	Situations
I	EBNA-1 +/- LMP2 _A	Lymphome de Burkitt
II	Idem phase I + LMP1 LMP2 _B	Carcinome nasopharyngé Maladie de Hodgkin LNH de l'immunocompétent
III	Idem phase II + EBNA2 EBNA3 _{A,B,C} 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 Hos-
pital, Kampala, Uganda.

Received for publication May 31, 1960.

VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA

INTEREST in Burkitt's malignant lymphoma¹ has centred largely on the climatic and geographical factors which determine its distribution,^{2,3} since these can be taken to suggest that a transmissible vector-borne agent may be involved in causation.^{4,5} As part of an investigation

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

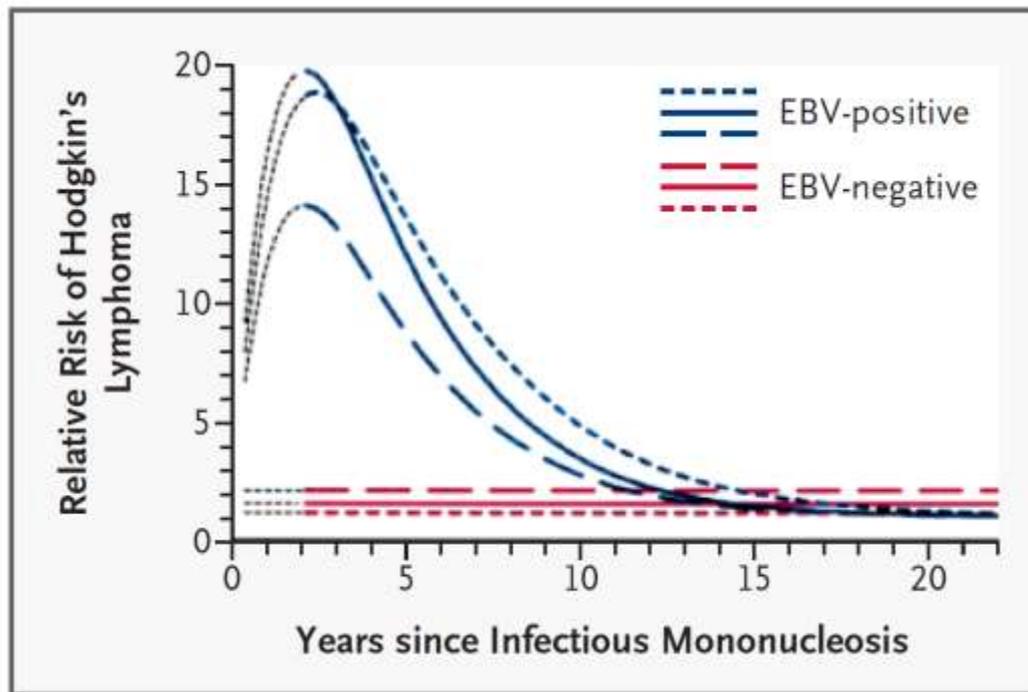
B. G. ACHONG
M.B. Dubl.

Y. M. BARR
B.A. Dubl.

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



Maladie de Hodgkin : 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
- **Entrainant 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 (100% après GCSH, 50% après TOS)
 - D'autant plus souvent EBV+ que précoce



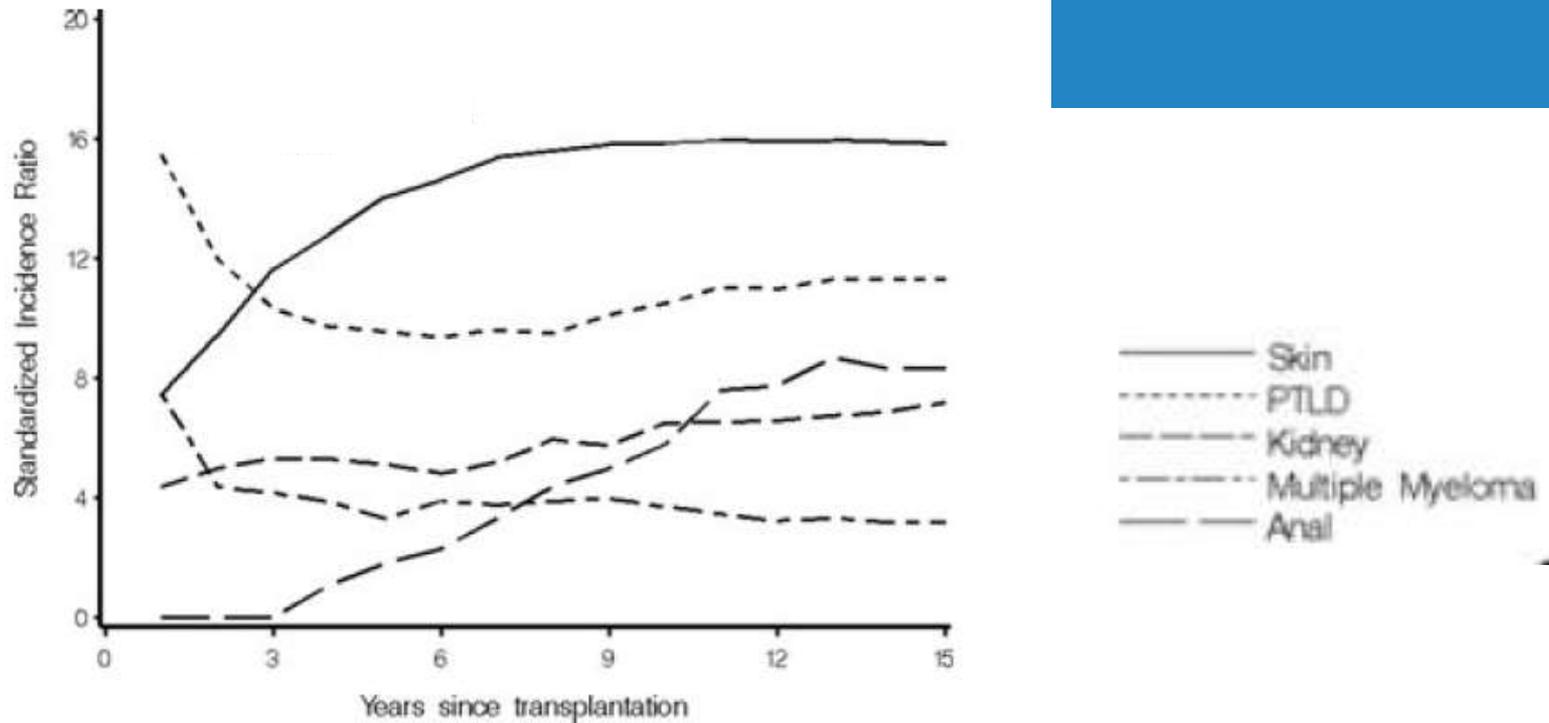


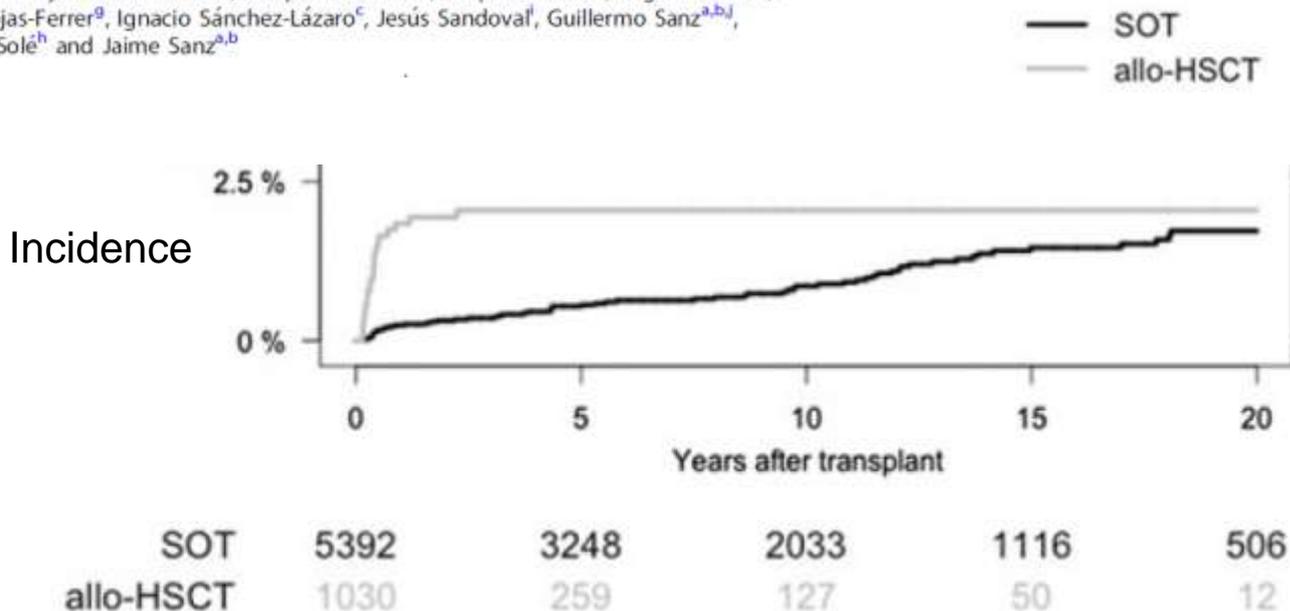
Figure 3: Trends in the SIRs for particular cancers in kidney transplant recipients.

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



Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation

Samuel Romero^{a,b}, Juan Montoro^{a,b}, Marta Guinot^{a,b}, Luis Almenar^c, Rafael Andreu^{a,b}, Aitana Balaguer^{a,b}, Isabel Beneyto^d, Jordi Espi^d, José Gómez-Codina^e, Gloria Iacoboni^{a,b}, Isidro Jarque^{a,b}, Rafael López-Andújar^f, Empar Mayordomo-Aranda^g, Joaquín Montalar^e, Amparo Pastor^h, Miguel Pastor^e, José L. Piñana^{a,b}, Nohelia Rojas-Ferrer^g, Ignacio Sánchez-Lázaro^c, Jesús Sandovalⁱ, Guillermo Sanz^{a,b,j}, Miguel Á. Sanz^{a,b,j}, Amparo Solé^h and Jaime Sanz^{a,b}



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

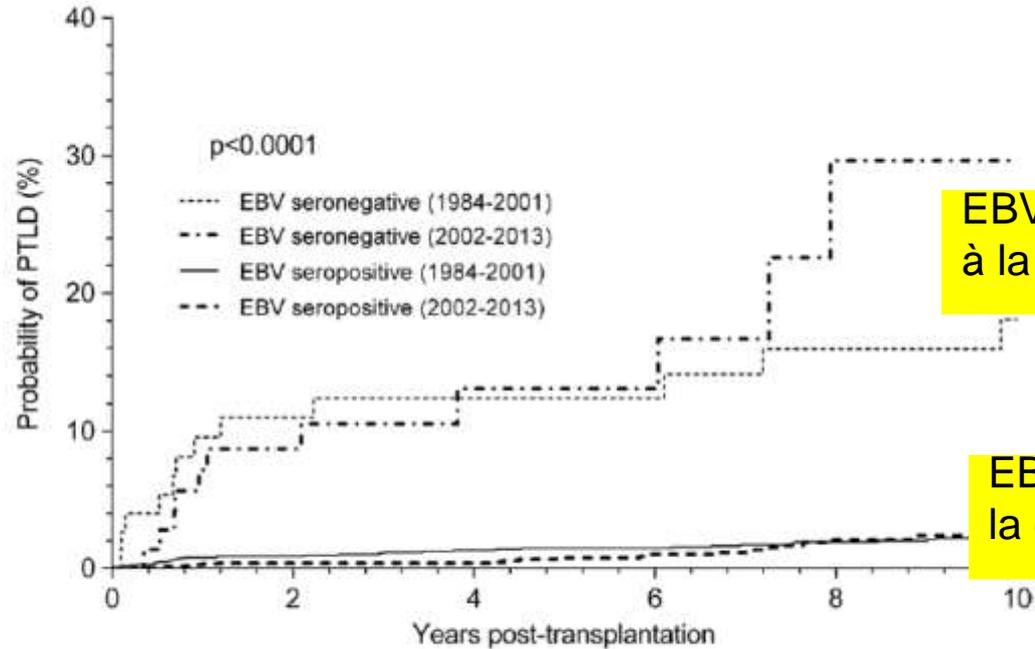
Type of PTLD	Potential risk factor for PTLD	Level of evidence
Early PTLD	EBV recipient seronegativity, D+/R- serostatus	A-II
	Use of anti-lymphocyte antibodies	B-II
	Maintenance IS with tacrolimus	C-II
	Maintenance IS with mycophenolate	D-II
Late PTLD	Older age (>60 years)	C-III
	Long-term IS	C-III

IS, immunosuppression.

San Juan 2014

The Changing Epidemiology of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adult Solid Organ Transplant Recipients Over 30 Years: A Single-center Experience

Anthea C. Peters, MD,¹ Michael S. Akinwumi, MSc,² Carlos Cervera, MD,¹ Curtis Mabilangan, BSc,¹ Sunita Ghosh, PhD,³ Raymond Lai, MD, PhD,⁴ Marco Iafolla, MD,¹ Karen Doucette, MD,¹ and Jutta K. Preiksaitis, MD⁷



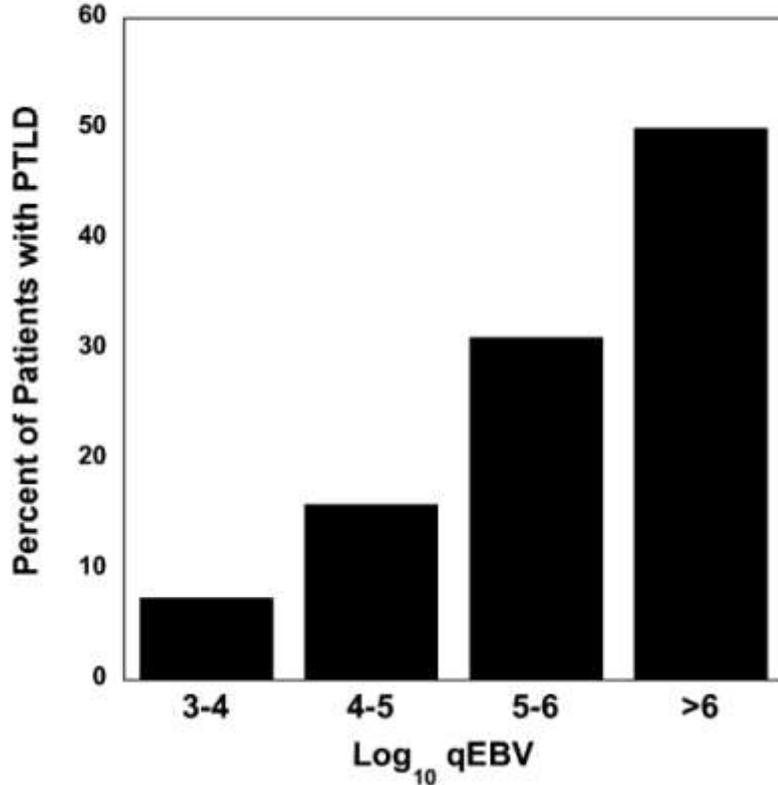
Neg 1984-2001:	77	62	58	52	45	38
Neg 2002-2013:	82	50	34	24	10	4
Pos 1984-2001:	1532	1371	1273	1163	1053	937
Pos 2002-2013:	2189	1548	1138	778	451	204

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^a, Amy B. Karger^a,
Beth D. Mullan^a, Richard C.
Brundage^b, Henry H.
Balfour Jr^{a,c}



700 SOT, 431 HSCT
33% ont une CV EBV positive (sang total)
5,8% font une PTLD

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**



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

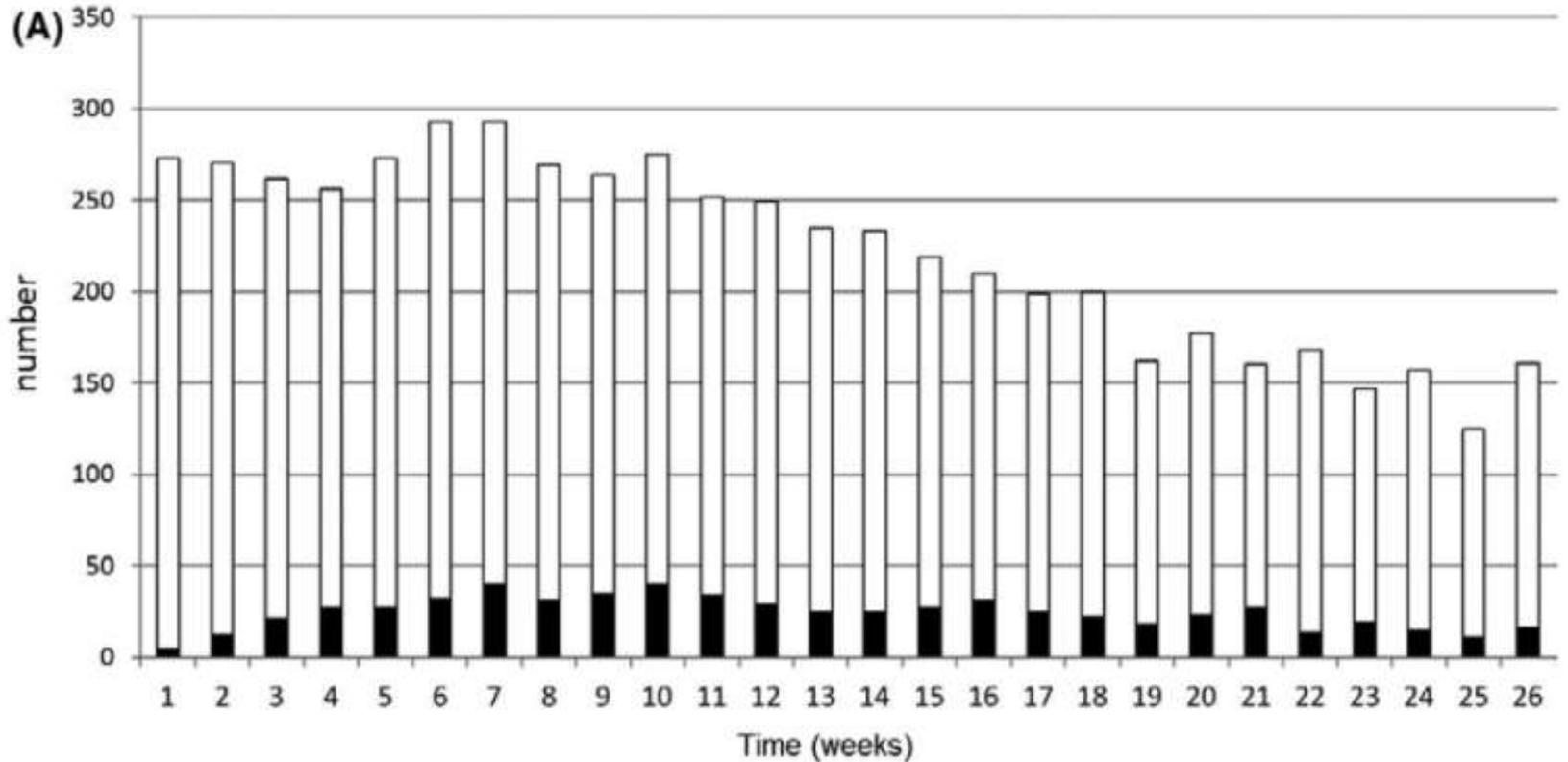
WILEY

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

Mihaja Raberahona^{1,2,3,*} | Chloe Wackenheim^{1,2,*} | Raphaelae Germi^{2,4,5} | Martin Carré⁶ | Claude-Eric Bulabois⁶ | Anne Thiébaud^{6,7} | Julien Lupo^{2,4,5} | Touyana Semenova^{2,4} | Jean-Yves Cahn⁶ | Patrice Morand^{2,4,5} | Olivier Epaulard^{1,2,5}

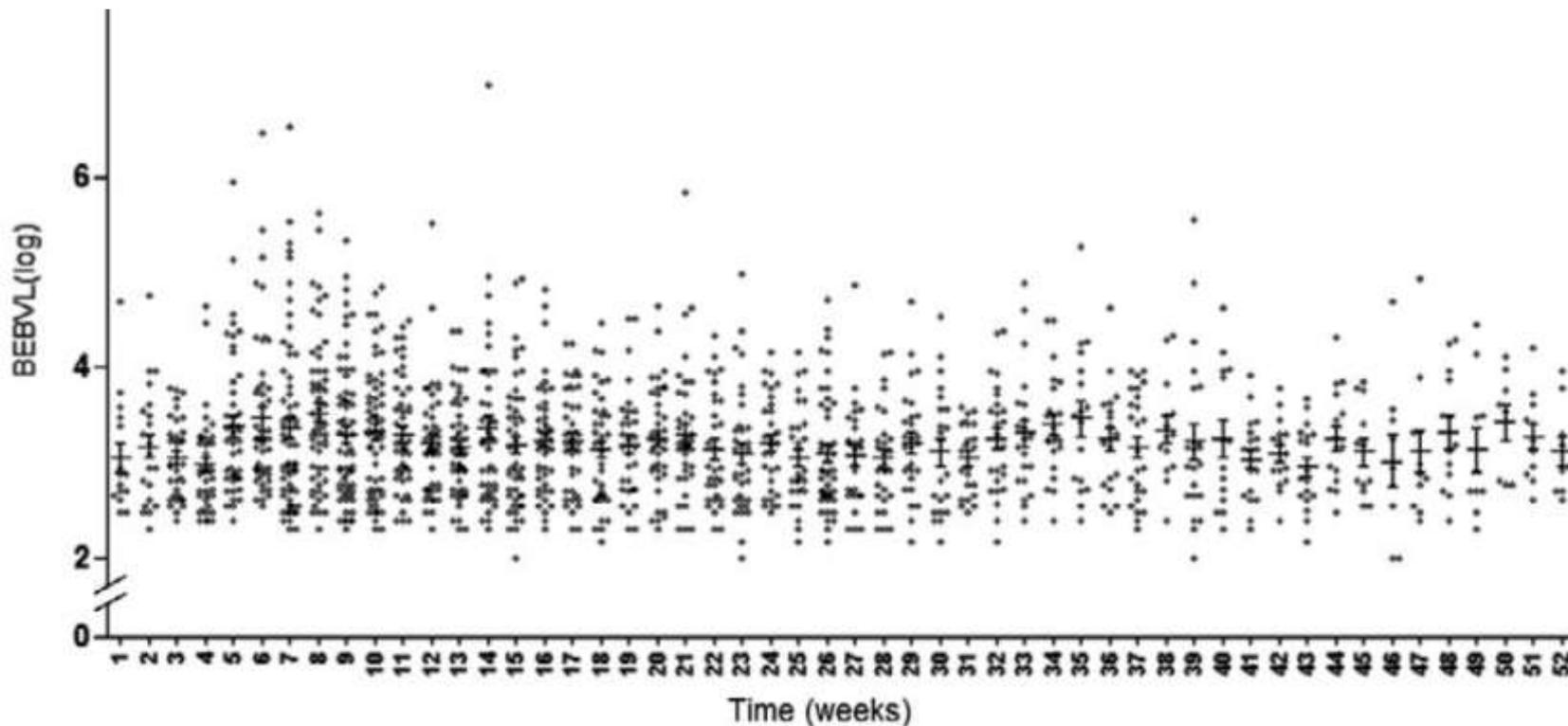


Part des patients avec une CV EBV >3 log sur un an

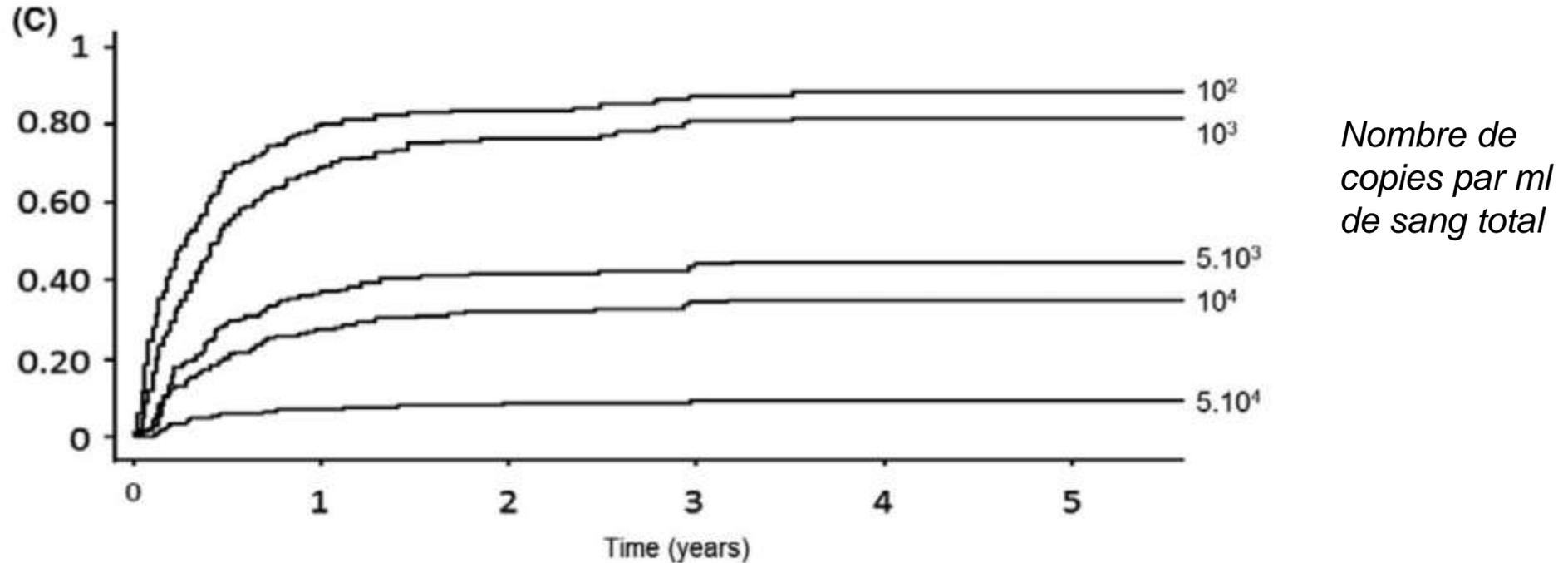


Valeurs de CV EBV lors du suivi la 1^{ère} année

Raberahona 2016



Proportion de patients avec différents niveau de CV EBV



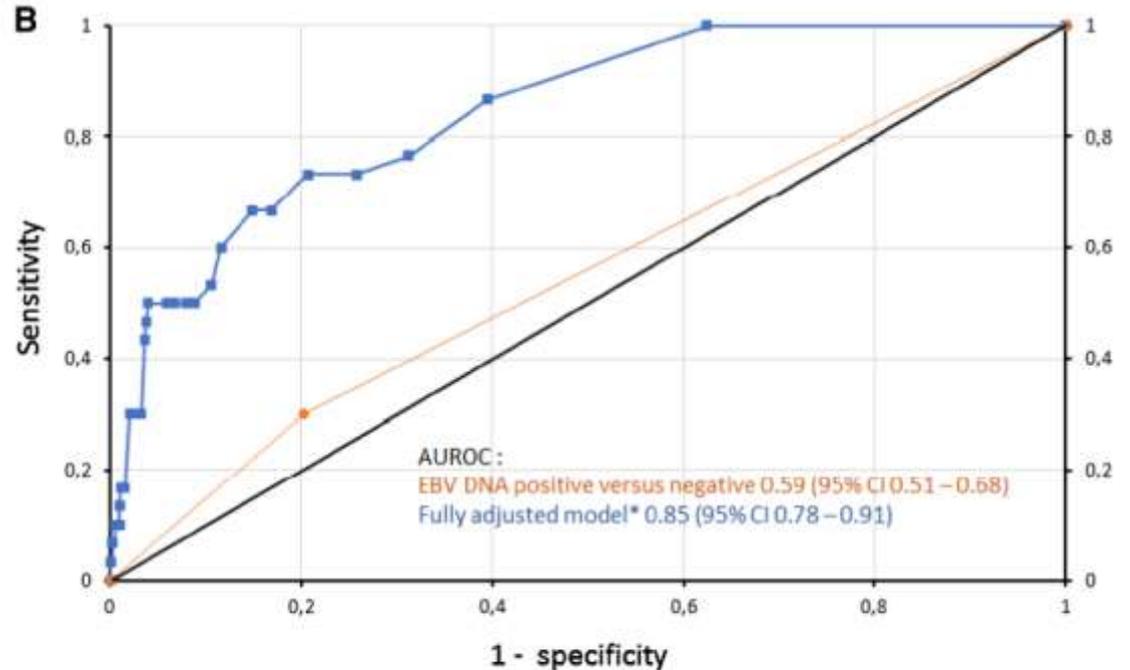
Aucun patient n'a présenté de PTLD
Mais beaucoup ont reçu un traitement
préemptif

The value of EBV DNA in early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders among solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients

CV EBV plasmatique

Neval E. Wareham¹ · Amanda Mcroft² · Henrik Sengelov³ · Caspar Da Cunha-Bang³ · Finn Gustafsson⁴ · Carsten Heilmann⁵ · Martin Iversen⁴ · Nikolai S. Kirkby⁶ · Allan Rasmussen⁷ · Søren Schwartz Sørensen⁸ · Jens D. Lundgren¹ on behalf of MATCH in PERSIMUNE study group

2004-2017
992 GCSH
23% ont une CV EBV positive
34 font une PTLD



*Model includes adjustment for age, gender, year of transplant, number of transplants, high risk status (D-/R+ for HSCT), hemoglobin, thrombocytes, CRP, T-cell depleting treatment, aGvHD, and donor match (unrelated vs related).

Après transplantation d'**organe solide**

- Les recommandations sont plus hétérogènes
- Le suivi de la charge virale EBV est recommandé, 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

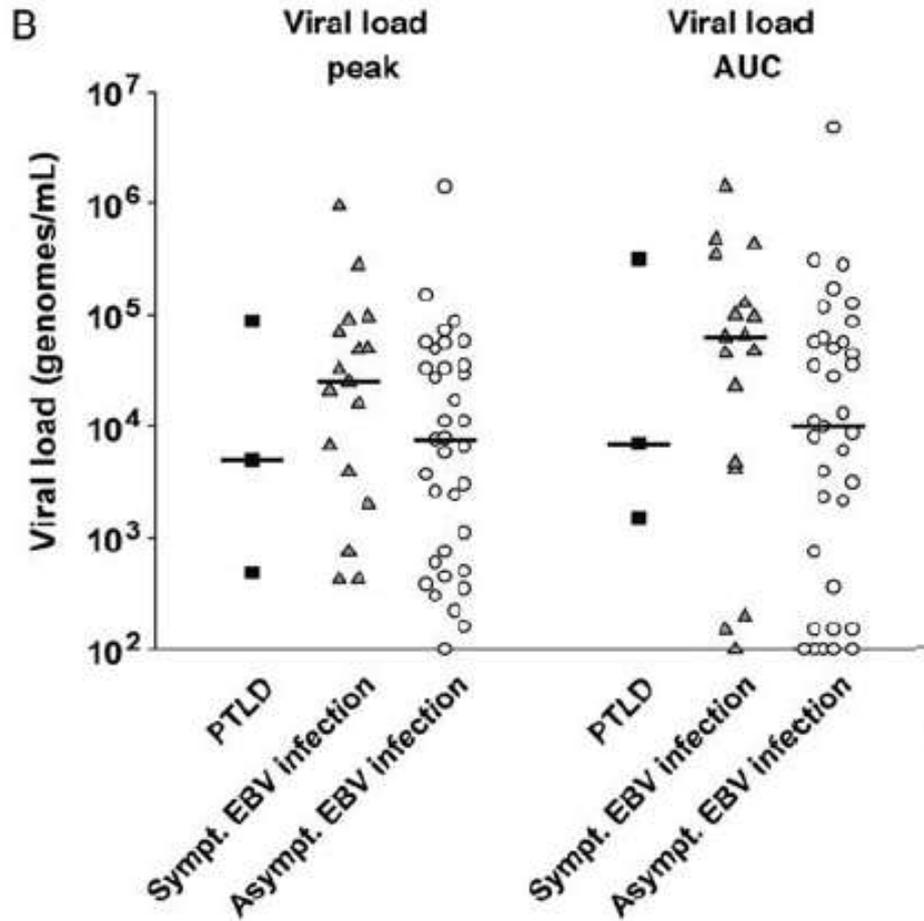
Epidemiology and Morbidity of Epstein-Barr Virus Infection in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Multicenter, Prospective Study

Britta Höcker,¹ Helmut Fickenscher,^{2,3} Henri-Jacques Delecluse,⁴ Stephan Böhm,^{2,5} Uta Küsters,² Paul Schnitzler,² Martin Pohl,⁶ Ulrike John,⁷ Markus J. Kemper,⁸ Henry Fehrenbach,⁹ Marianne Wigger,¹⁰ Martin Holder,¹¹ Monika Schröder,¹² Heiko Billing,¹ Alexander Fichtner,¹ Reinhard Feneberg,¹ Anja Sander,¹³ Sabine Köpf-Shakib,¹ Caner Süsal,¹⁴ and Burkhard Tönshoff¹

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



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,¹ Erik A. M. Verschuuren,^{2,7} Michiel E. Erasmus,³ Bouke G. Hepkema,⁴
Nic J. G. M. Veeger,⁵ Cees G. M. Kallenberg,⁶ and Wim van der Bij²*

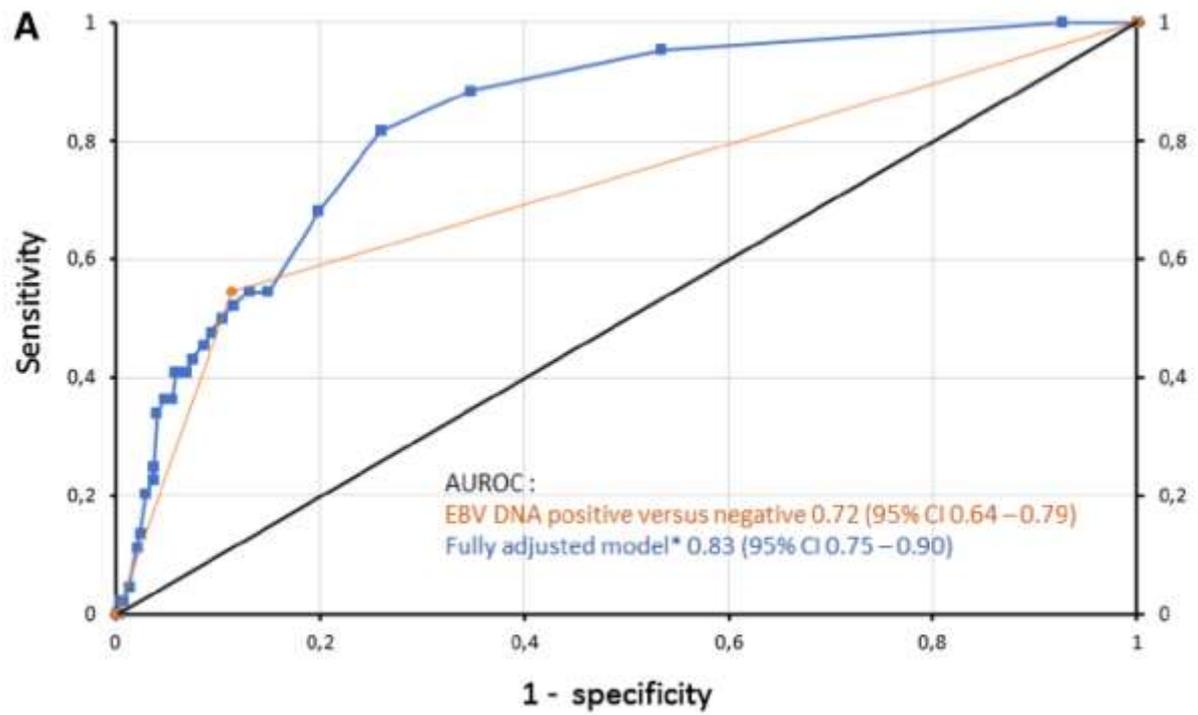
- **CV EBV positive : 26/75 patients (35%)**
 - 1 PTLD
- **Une relativement bonne valeur prédictive négative (90%)**
 - En particulier lors des 1-2 premières années post-greffe
- **Une faible valeur prédictive positive**
 - 25% ? Ou même moins

The value of EBV DNA in early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders among solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients

CV EBV plasmatique

Neval E. Wareham¹ · Amanda Mcroft² · Henrik Sengelov³ · Caspar Da Cunha-Bang³ · Finn Gustafsson⁴ · Carsten Heilmann⁵ · Martin Iversen⁴ · Nikolai S. Kirkby⁶ · Allan Rasmussen⁷ · Søren Schwartz Sørensen⁸ · Jens D. Lundgren¹ on behalf of MATCH in PERSIMUNE study group

2004-2017
1650 TOS
14,6% ont une CV EBV positive
45 font une PTLD



*Model includes adjustment for age, gender, year of transplant, number of transplants, high risk status (D+/R- for SOT), hemoglobin, thrombocytes, and CRP





- le sang total apparaît comme le prélèvement à utiliser ;
- les sujets à risque sont suivis de manière intensive (mesures hebdomadaires ou bimensuelles), au moins pendant les trois premiers mois post-transplantation.

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 / CV EBV du LCS

Quels traitements ?

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



Quels traitements ?

- **Anti-viral ? Aciclovir, foscarnet ...**
 - Non : ce n'est pas une maladie de l'infection lytique
- **Anti-lymphocyte B ?**
 - Oui : **rituximab** (et les CAR T-cell anti CD19 arrivent)
- **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

GCSH

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

GCSH

- Rituximab, 375 mg/m², **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**)

Décroissance de la CV EBV après rituximab

GCSH

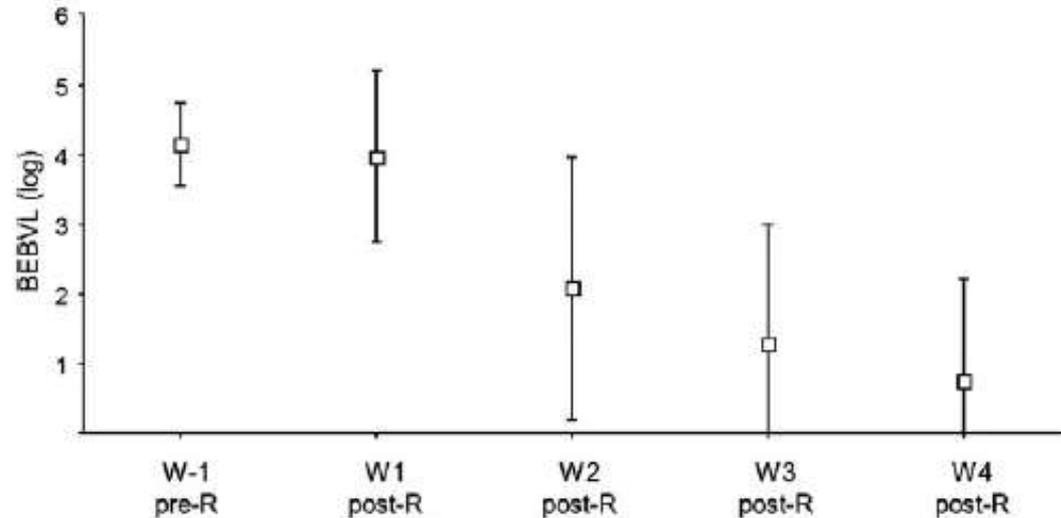
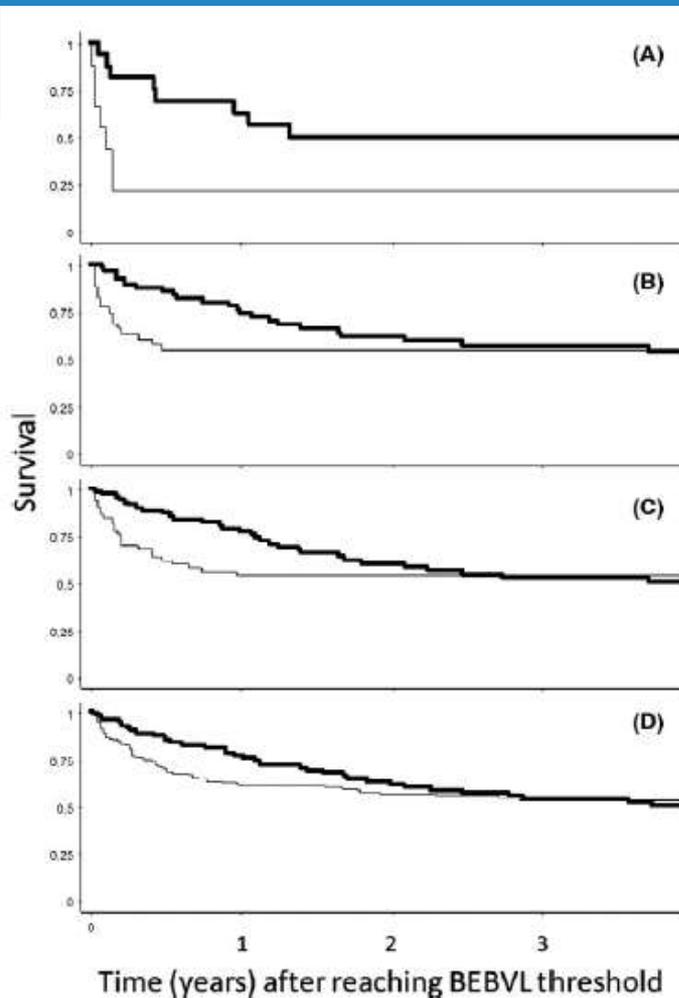


FIGURE 3 Blood Epstein-Barr virus (EBV) viral load (BEBVL) before and after rituximab injection: from 1 week before (W1 pre-R) to 1, 2, 3, and 4 weeks after (W1, 2, 3, 4 post-R). The figure features all the patients who received rituximab because of a detectable BEBVL (≥ 1000 copies/mL)

GCSH

Survie selon
administration ou
non de rituximab
Selon la **charge**
virale EBV sanguine



$5 \cdot 10^4$

10^4

$5 \cdot 10^3$

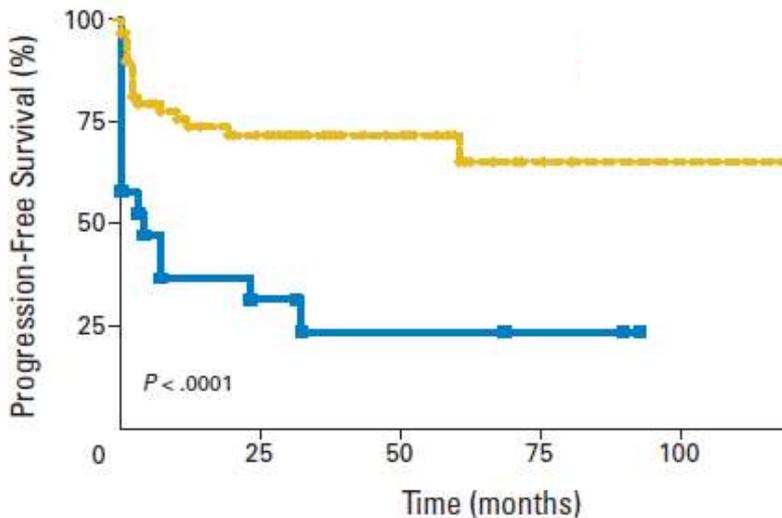
10^3

TOS

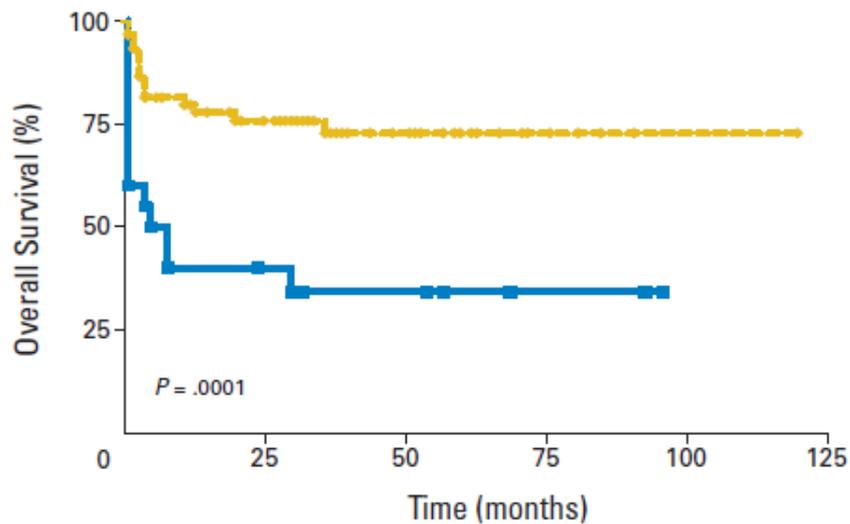
Multicenter Analysis of 80 Solid Organ Transplantation Recipients With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease: Outcomes and Prognostic Factors in the Modern Era

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





TOS



— No rituximab
— Rituximab

TOS

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

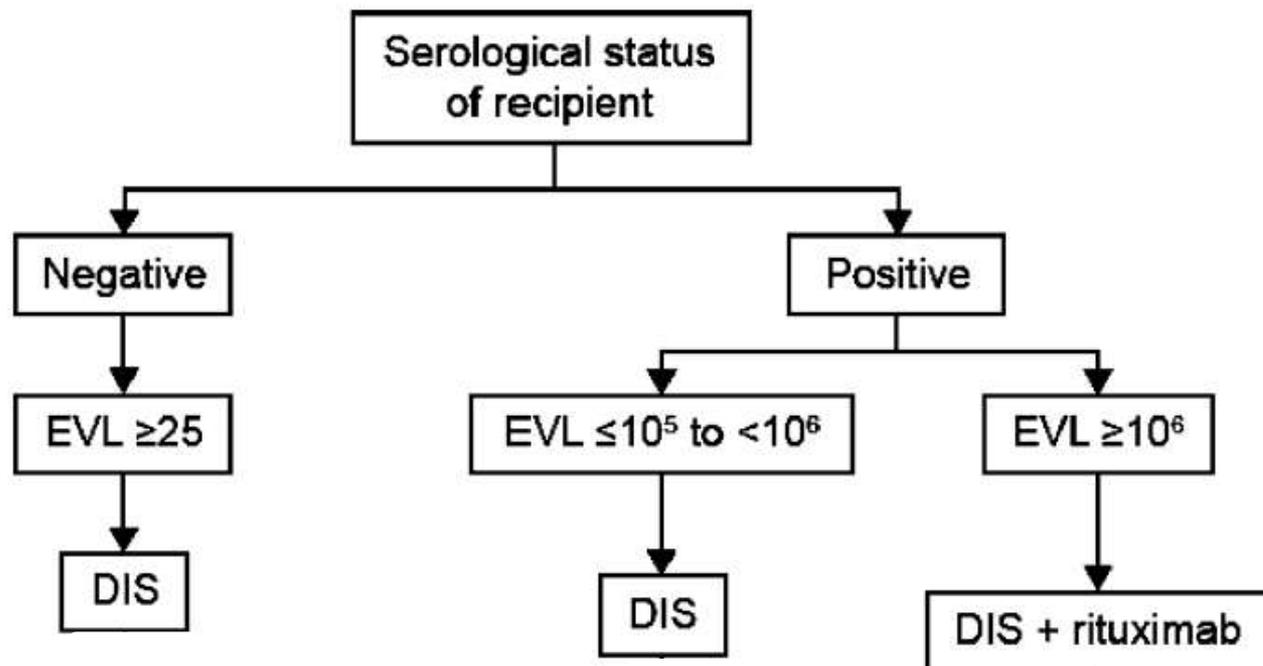
S. Choquet^{1,*}, S. Varnous², C. Deback³,
J. L. Golmard⁴ and V. Leblond¹

¹Clinical Hematology Unit, CHU La Pitié Salpêtrière
Hospital, APHP, Paris, France

²Department of Heart Surgery, CHU La Pitié Salpêtrière
Hospital, APHP, Paris, France

³Virology Laboratory, CHU La Pitié Salpêtrière Hospital,
APHP, Paris, France

TOS



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

Daniel Olson,^{1,2} Margaret L. Gulley,^{3,4} Weihua Tang,^{3,4} Clifford Wokocha,⁵
Oren Mechanic,⁶ Mina Hosseinipour,^{1,7} Stuart H. Gold,^{4,8} Nelson Nguluwe,¹
Charles Mwansambo,⁵ Carol Shores^{4,9}

2013

Pas de trace sur clinicaltrials.gov ...



Value of Long-Term Administration of Acyclovir and Similar Agents for Protecting Against AIDS-Related Lymphoma: Case-Control²⁰⁰⁰ and Historical Cohort Studies

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

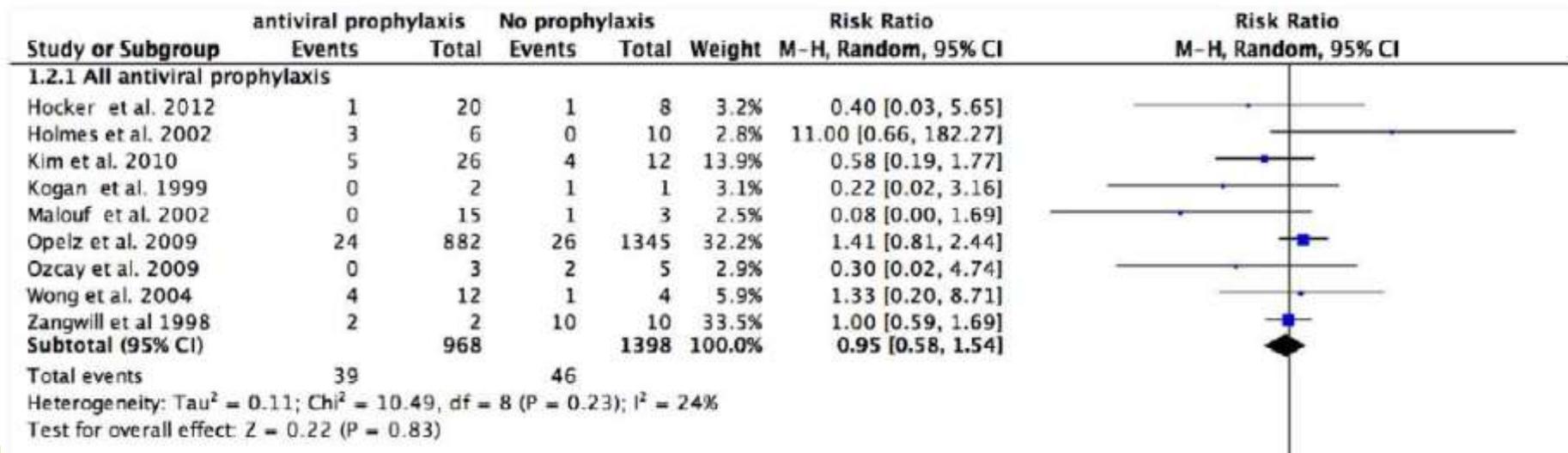
Table 3. Acyclovir usage in patients with AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma.

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

- **Seule influence des antiviraux : en prévention ?**

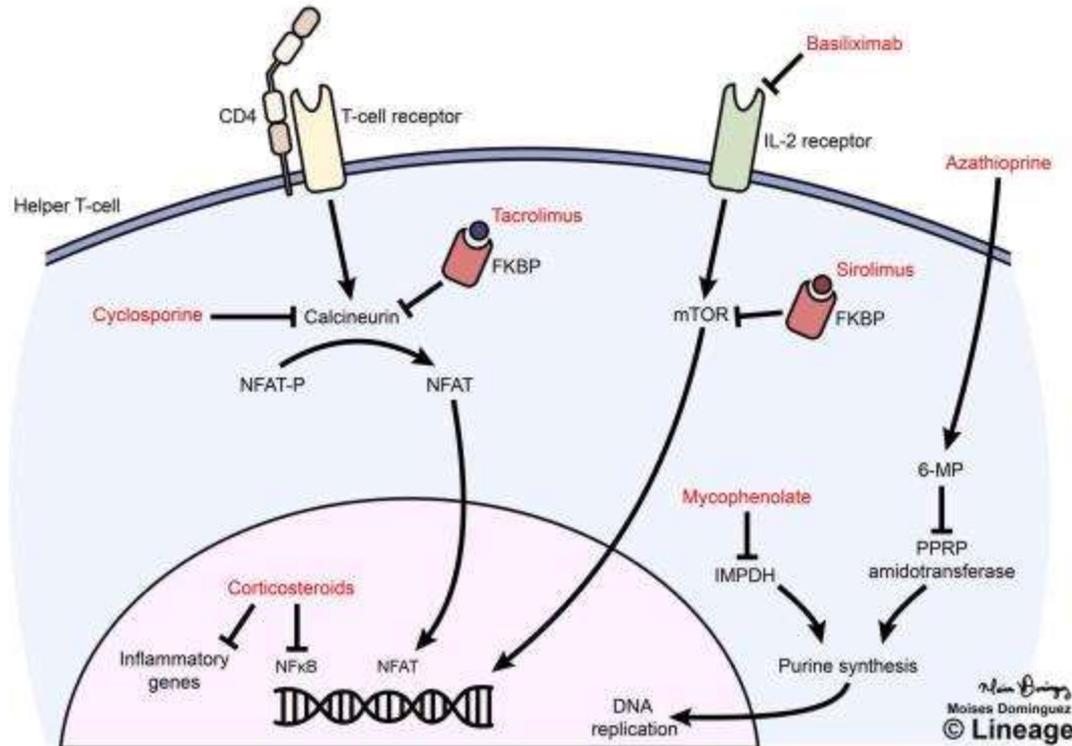
The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein–Barr Virus–Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review

M. A. AlDabbagh^{1,2}, M. R. Gitman³, D. Kumar^{1,4},
 A. Humar^{1,4}, C. Rotstein^{1,4} and S. Husain^{1,4,*}



Intérêt des inhibiteurs de mTOR ?

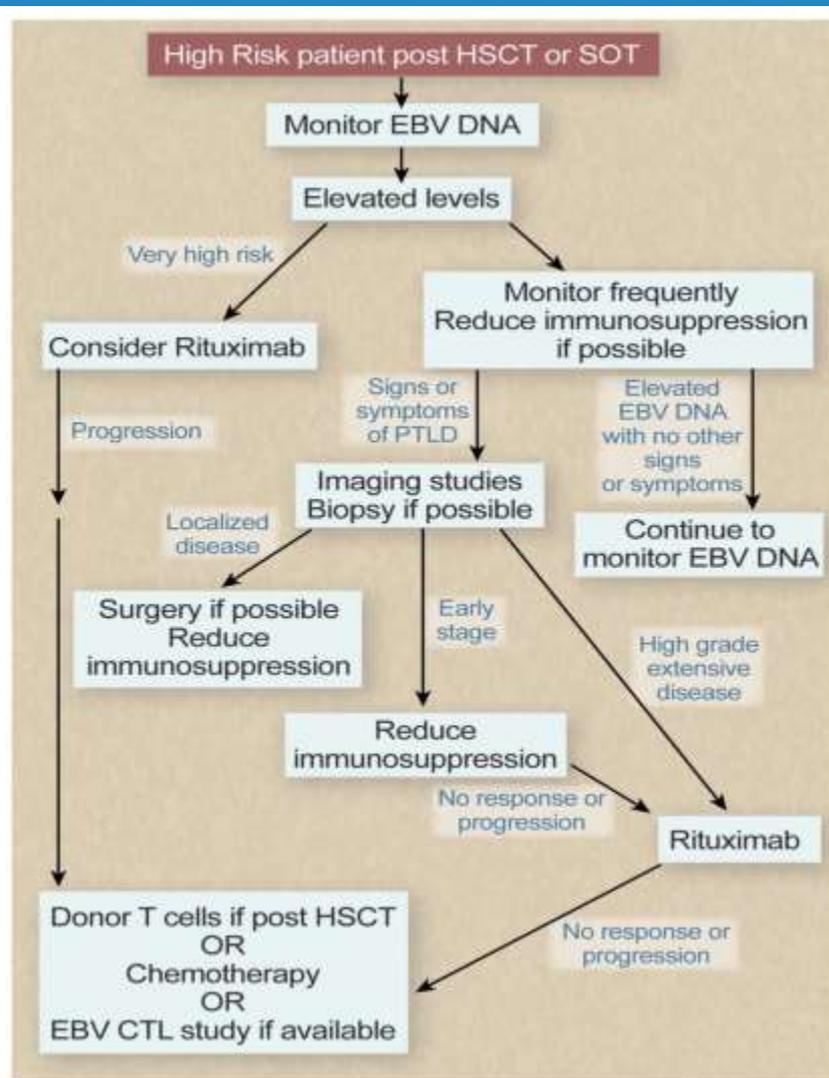
Targets of Select Immunosuppressants



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 de l'immunosuppression
 - Switch vers évérolimus
 - Rituximab en 2^{ème} intention

En conclusion

- **Ne pas surinterpréter une CV EBV sanguine positive**
- **Seuil de réaction non univoque**
- **En 1^{ère} intention : baisser l'immunodépression**
 - Ou switch vers évérolimus
- **Rituximab à discuter dans certains cas (GCSH en particulier)**
- **Faible valeur prédictive chez les PVVIH**

