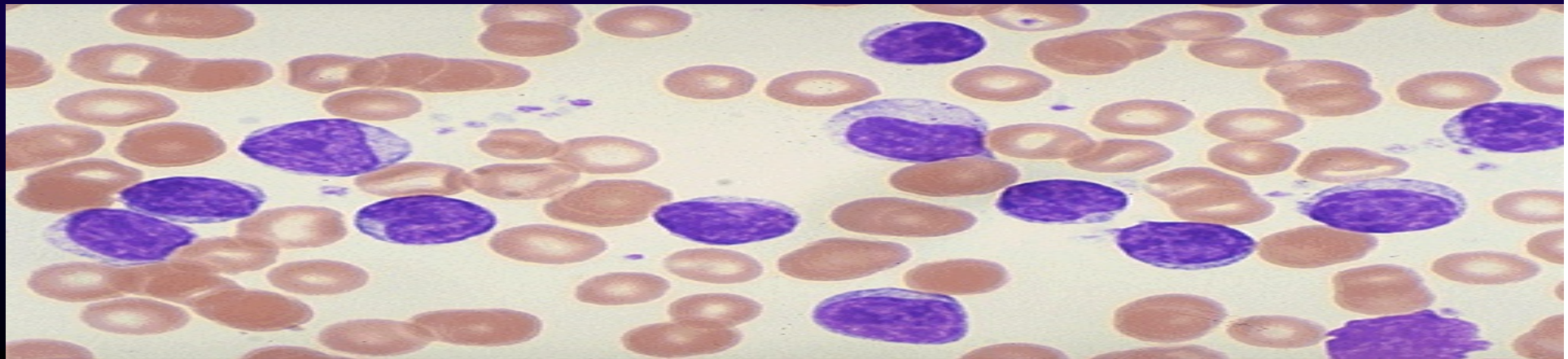


Intérêt de la charge virale EBV chez le patient infecté par le VIH

*Dr Corinne Amiel
Service de Virologie – Hôpital Tenon – Paris*

*Au nom du groupe de quantification de l'EBV
(AC11 – ANRS)*



EBV : 44 ans ...

98% de la population mondiale EBV+

Contamination salivaire



et sexuelle ? ...

Le plus haut pouvoir transformant

... mais aucun signe clinique dans la majorité des sujets

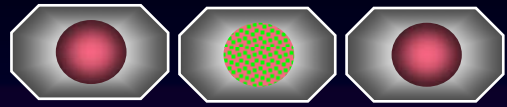
Entraîne une réponse immunitaire cellulaire intense (CTL)

... mais n'est jamais éliminé des lymphocytes B

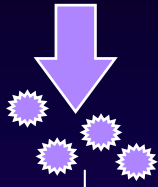
Pouvoir pathogène de l'EBV: lympho et épithélio-prolifération

	Primo-infection	Latence
Immuno compétent	<ul style="list-style-type: none">• Infections inapparentes• MNI<ul style="list-style-type: none">- +/--méningite- encéphalite,-Guillain Barré- SAM	<ul style="list-style-type: none">• Réactivations inapparentes• Lymphome<ul style="list-style-type: none">- Burkitt- Hodgkin (10-90% EBV)- Lymphome B non Hodgkinien- Lymphome T et NK• Carcinome nasopharyngé• <i>Carcinome gastrique, pulmonaire (mammaire?)</i>
Immuno déprimé	Syndrome de Purtilo (XLP)	<ul style="list-style-type: none">• lymphome de l'immunodéprimé<ul style="list-style-type: none">- Post greffe : PTLD- Infection HIV- autres IS• Leucoplasie orale chevelue (HIV)• Léiomyosarcomes

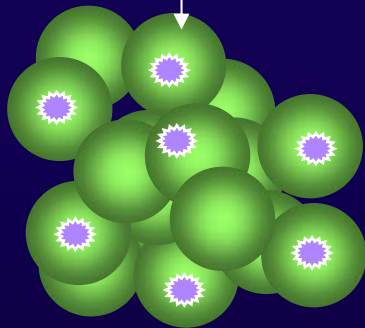
Cycle biologique et tropisme cellulaire



Épithélium oropharyngé

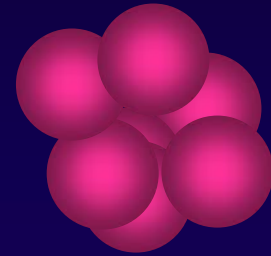


LB naïf

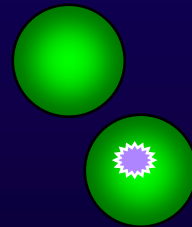


activation et prolifération lymphocytes B

EBV → gènes de latence III et → gènes du cycle lytique

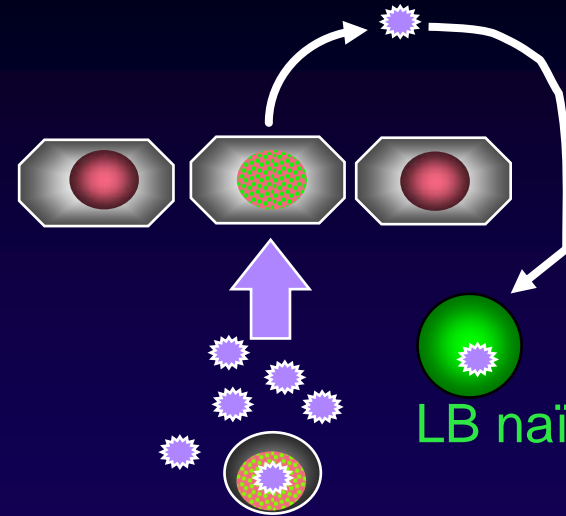


Contrôle NK et CTL (CD8)



Latence

gènes de latence 0



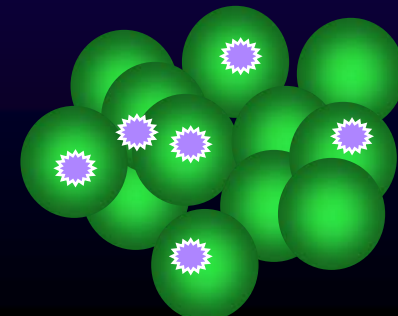
LB naïf

Réactivation :

gènes du cycle lytique

Lymphoprolifération :

gènes de latence I,II,III



**Site de latence de l'EBV dans le sang périphérique
= lymphocyte B mémoire (CD27+)**

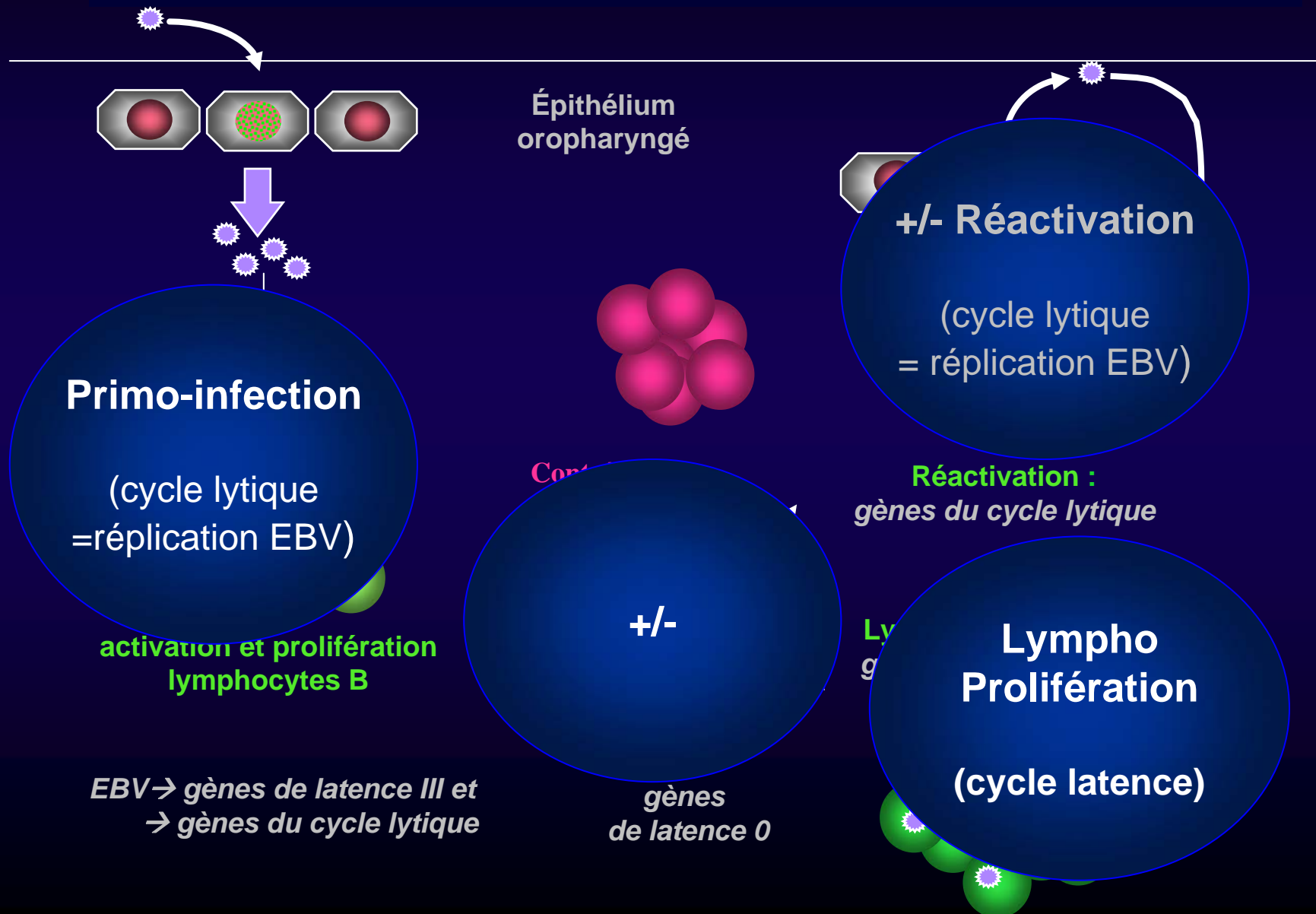
**chez le sujet sain EBV+
= 1 à 50 copies d'EBV / 10⁶ lymphocytes B**



⇒ ADN de l'EBV (« charge virale EBV » « QEBV »)

souvent non détectable en périphérie (60-80% cas)

Quand peut-on voir une élévation de la charge virale EBV dans le sang périphérique?



Charge virale EBV ... principales indications

- ▶ **Lymphome (patients immunodéprimés)**
 - ← **Greffés (lymphoproliférations post-greffe = « PTLD »)**
 - ← **Infection HIV**
 - ← **autres immunodépressions**
- ▶ **Mononucléose infectieuse**
- ▶ **Syndrome d'activation macrophagique (SAM)**
(syndrome hémophagocytaire; HLH)
- ▶ **Carcinomes naso-pharyngés**

QEBV et patient greffé ... que sait-on ?

- ▶ ↗ QEBV = prédictive d'évolution vers PTLD
- ▶ ↗ QEBV ⇒ aide au traitement préemptif ?
- ▶ Intérêt dans surveillance traitement (rituximab) : ↘ QEBV (ttt préemptif ou curatif)

Weinstock Bone Marrow Transplantation 2006; Annels CID 2006; Tsai Am J Transplant 2002; Gruhn, Bone Marrow Transplant 2003; Greenfield Pediatr Blood Cancer 2006; Van Esser Blood 2002; Stevens Blood 2001; Baldanti JCM 2000; Yang Blood 2000; Gallagher Int J Cancer 1999; Lucas Blood 1998; Kenagy Transplant 1995; Savoie Blood 1994

QEBV et patient HIV+ ... que sait-on ?

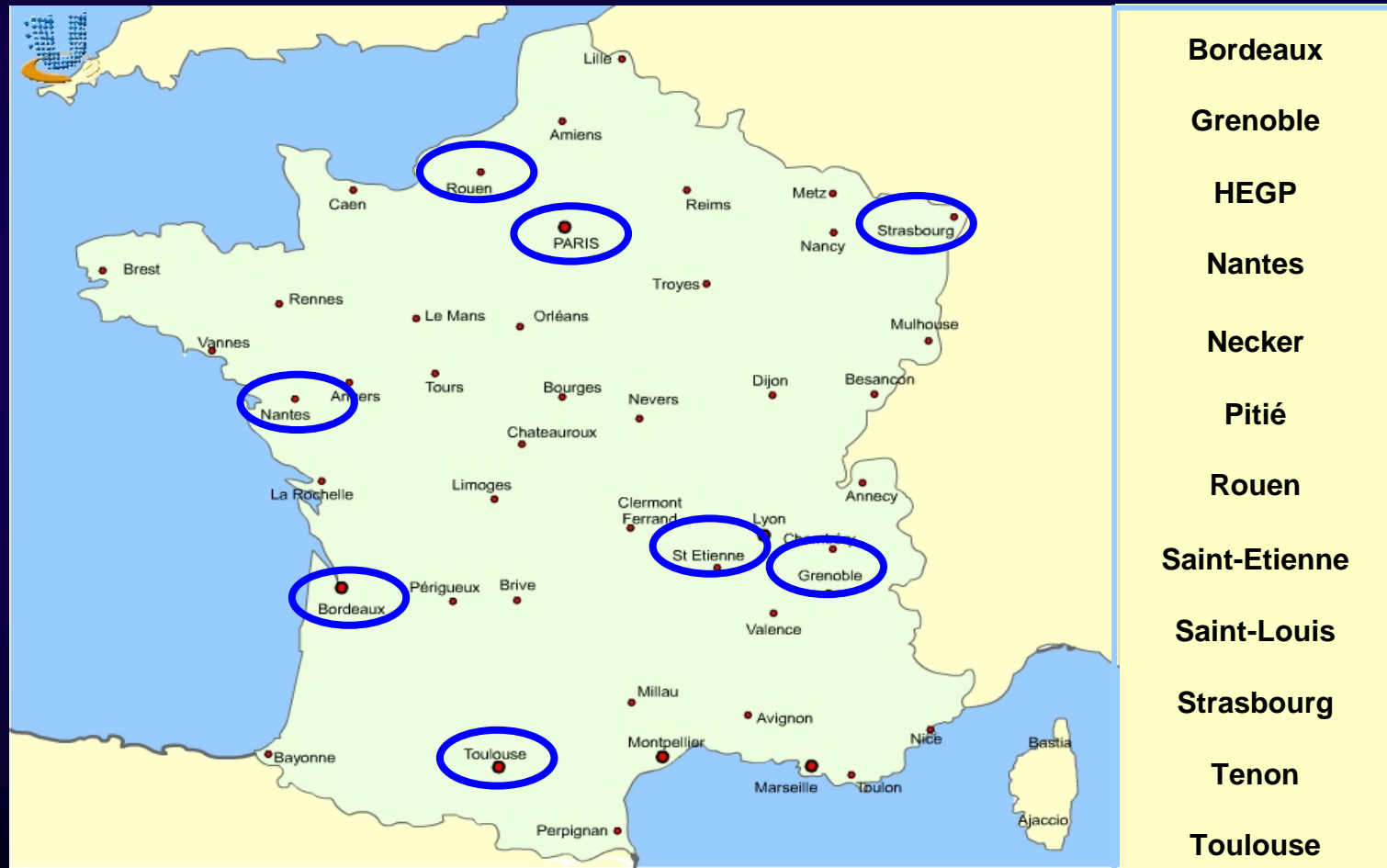
- ▶ **Prélèvement : plasma - PBMC - sang total**
- ▶ **QEBV + souvent détectable avec valeurs plus élevées**
- ▶ **QEBV souvent + élevée dans groupes à CD4 bas et dans lymphomes**
- ▶ **QEBV non corrélée avec CD4 et charge virale HIV ? ...**
- ▶ **valeur prédictive d'évolution vers un lymphome ? ...**

*Dehee J Med Virol 2001; Brengel-Pesce J Med Virol 2002; O'Sullivan, J Med Virol 2002
Stevens AIDS 2002; Righetti, AIDS 2002; Van Baarle JID 2002; Ling CID 2003; Pollock,
Jama, 2003; Piriou J Immunol 2004; Legoff J.Clin.Immunol 2004*

Groupe ANRS de Quantification de l'EBV (AC11)

Responsables JM Seigneurin / JC Nicolas

Groupe créé en 2005 - 12 laboratoires



Groupe ANRS QEBV :

Etude de la charge virale EBV chez le patient HIV

Etude transversale multicentrique

- ◆ 12 laboratoires participants (12 CISIH)
- ◆ Inclusion de 50 patients/site :
 - 25 avec CD4 < 200/mm³ et 25 avec CD4 >200/mm³
- ◆ QEBV dans sang total et plasma (PCR en temps réel)
- ◆ Information et consentement du patient

Objectifs

- ◆ Evaluer intérêt de la charge virale EBV dans le plasma
- ◆ Etudier corrélation avec CD4 et ARN plasmatique HIV
- ◆ QEBV = marqueur prédictif de lymphoprolifération ?

Groupe ANRS QEBV :

Etude de la charge virale EBV chez le patient HIV

12 centres ; 582 patients (37% ont CD4 < 200/mm³)

	Total	CD4+ lymphocyte		p
		> 200/mm ³	< 200/mm ³	
Number of patients	582	369	213	
Whole blood				
Number of positive samples (%)	380 (65.5%)	225 (61.2%)	155 (72.8%)	0.03
EBV-DNA in positive samples	3.54	3.41	3.69	<0.001
Range	1.30 - 6.48	1.30 - 6.22	1.79 - 6.48	
Plasma				
Number of positive samples (%)	4.8%	14 (3.8%)	14 (6.6%)	0.09
EBV-DNA in positive samples	2.57	2.61	2.35	0.215
Range	1.18 - 3.73	1.92 - 3.40	1.18 - 3.73	

*tous les patients avec plasmas positifs
ont valeurs dans sang total > 2,9 log
→ confirme que plasma = peu d'intérêt*

Groupe ANRS QEBV : Etude de la charge virale EBV chez le patient HIV

- ▶ **QEBV lymphome > QEBV sans lymphome (p=0.005)**
(3 lymphomes ! QEBV détectable dans 1 plasma et 3 sang totaux)
- ▶ **Impossible de prouver si QEBV valeur prédictive de lymphome**
- ▶ **QEBV élevées sans lymphoprolifération connu**
(> 5 log copies/ml : 17% (> 200 CD4) à 32% (< 200 CD4) (p<0.01).
→ *virus dans LB CD27+ ?*
→ *réplication ? lymphoprolifération ? Les 2 ?*
- ▶ **QEBV dans sang total corrélée** ▶ à **ARN plasmatique HIV** (p < 0,001)
▶ au **taux de CD4** (p < 0,001)

Conclusion 1 : QEBV et patient infecté par le VIH

- 1) Intérêt de quantifier dans le sang total (> plasma et PBMC)**
- 2) ADN souvent détectable; valeurs pfs élevées sans lymphome**
- 3) Corrélation avec ARN plasmatique HIV et CD4**

Conclusion 1 : QEBV et patient infecté par le VIH

- 1) Intérêt de quantifier dans le sang total (> plasma et PBMC)
- 2) ADN souvent détectable; valeurs pfs élevées sans lymphome
- 3) Corrélation avec ARN plasmatique HIV et CD4
- 4) Pas de valeur prédictive prouvée d'évolution vers un lymphome

Mais :

- attention si **valeur très élevée**
- intérêt du **suivi longitudinal des patients ?**
- peut-être **valeur seuil** prédictive de lymphome (ggn, dig) dans le sang ?
- intérêt des **autres sites que le sang total**
 - ← valeur seuil prédictive de lymphome cérébral dans le **LCR ?**

**QEBV dans d'autres sites que le sang total :
quelques exemples (cop/ml)**

QEBV dans le LCR	LCR	sang total
cryptococcose NM	2 809	7850
BK méningée +/- pulm	449	12 256
zona thoracique, encéphalite HIV	2 479	36 933
lymphome cérébral HIV	923	8 209
lymphome cérébral HIV	16 619	7540
lymphome cérébral HIV	189 043	1 643

QEBV dans d'autres sites	autre site	sang total
Liquide d'ascite (cirrhose et lymphome)	42 505 070	111 207
Liquide pleural (lymphome des séreuses)	2 818 722	771
Liquide pleural (hyperlymphocytose CD8 HIV)	619 388	4 211 724
Plasma (MNI à J0 → J17)	1 092 → 254	200

Conclusion 2 : QEBV et patient infecté par le VIH

► Attention à l'interprétation des résultats :

- Expression en périphérie d'une pathologie EBV-induite : variable
- Tenir compte des techniques de quantification (même labo)
- Seuils à définir (à chaque technique ses seuils ?)
- Intérêt du suivi longitudinal ++
- Intérêt confrontation virologue/clinicien ++

Quantification EBV = sans doute très bon outil ...

apprendre à le connaître

et ne pas lui en demander trop

