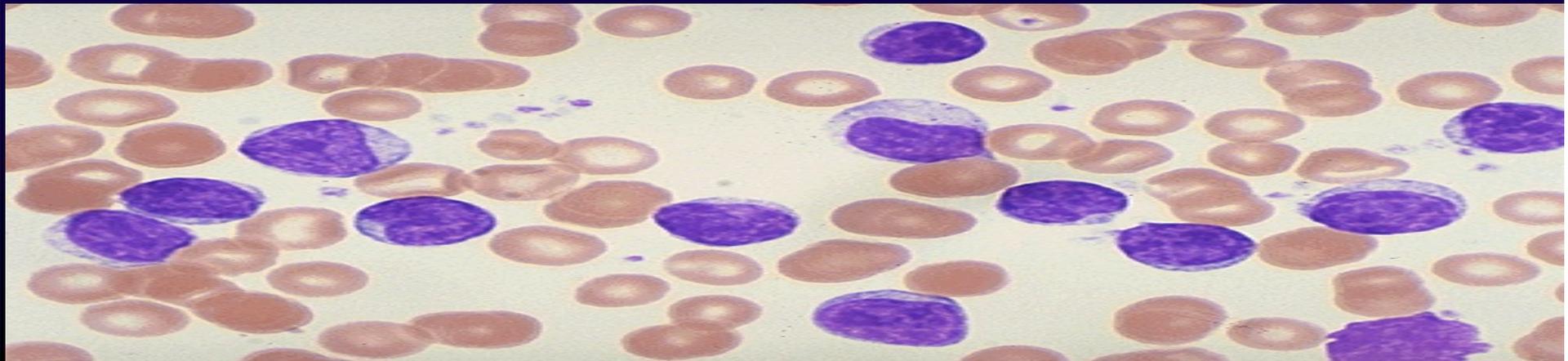


# **Intérêt de la charge virale EBV chez le patient infecté par le VIH**

*Dr Corinne Amiel*

*Service de Virologie – Hôpital Tenon – Paris*

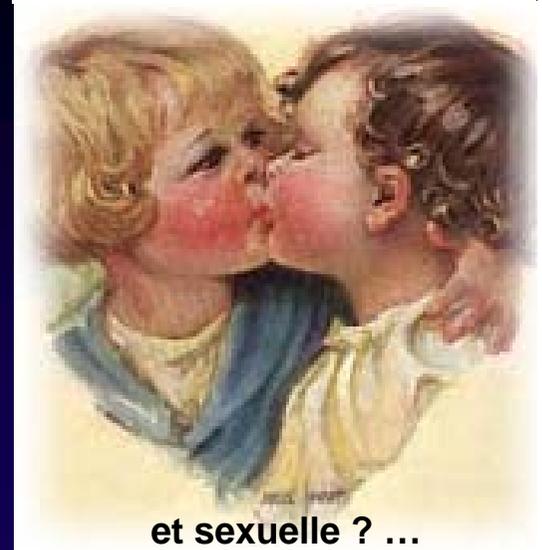
*Au nom du groupe de quantification de l'EBV  
(AC11 – ANRS)*



**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**

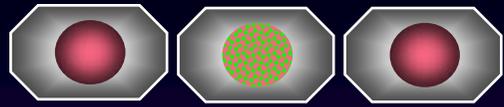
**Entraîne une réponse immunitaire cellulaire intense (CTL)**

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

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

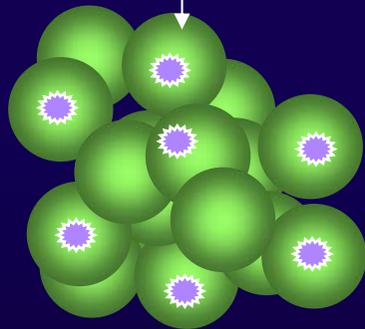
	Primo-infection	Latence
Immuno compétent	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections inapparentes</li><li>• MNI<ul style="list-style-type: none"><li>- +/--méningite</li><li>- encéphalite,</li><li>-Guillain Barré</li><li>- SAM</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactivations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

# Cycle biologique et tropisme cellulaire



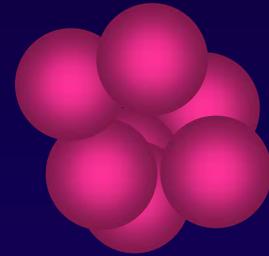
*Épithélium oropharyngé*

LB naïf

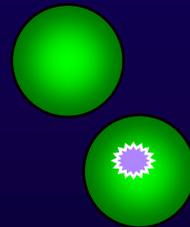


**activation et prolifération lymphocytes B**

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

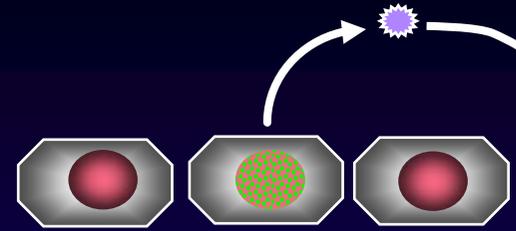


**Contrôle NK et CTL (CD8)**

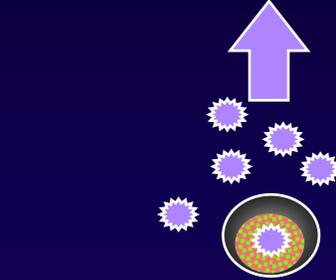


**Latence**

*gènes de latence 0*

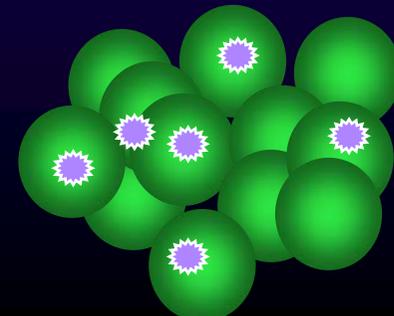


LB naïf



**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+)**

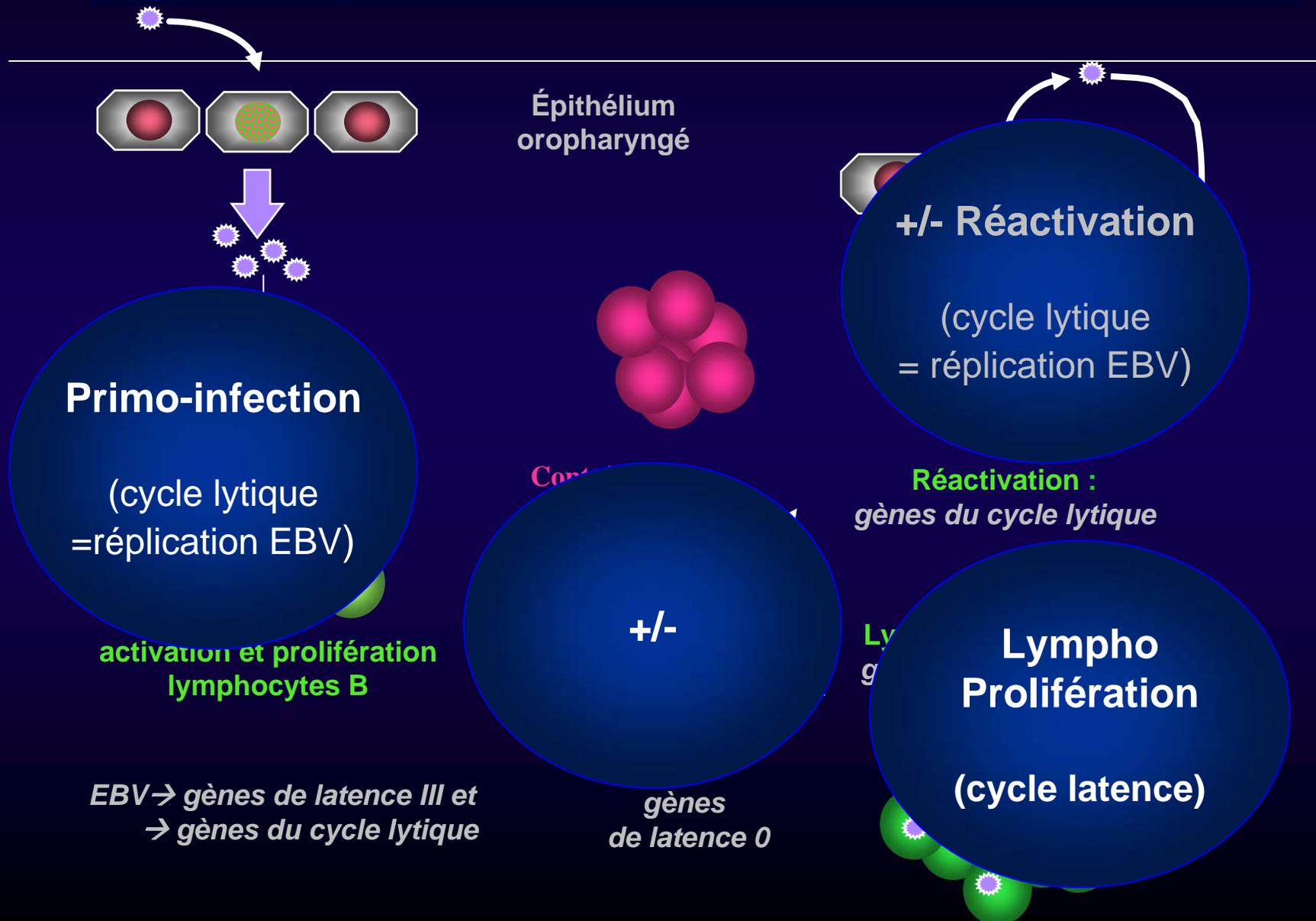
**chez le sujet sain EBV+  
= 1 à 50 copies d'EBV / 10<sup>6</sup> lymphocytes B**



**⇒ 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 ?

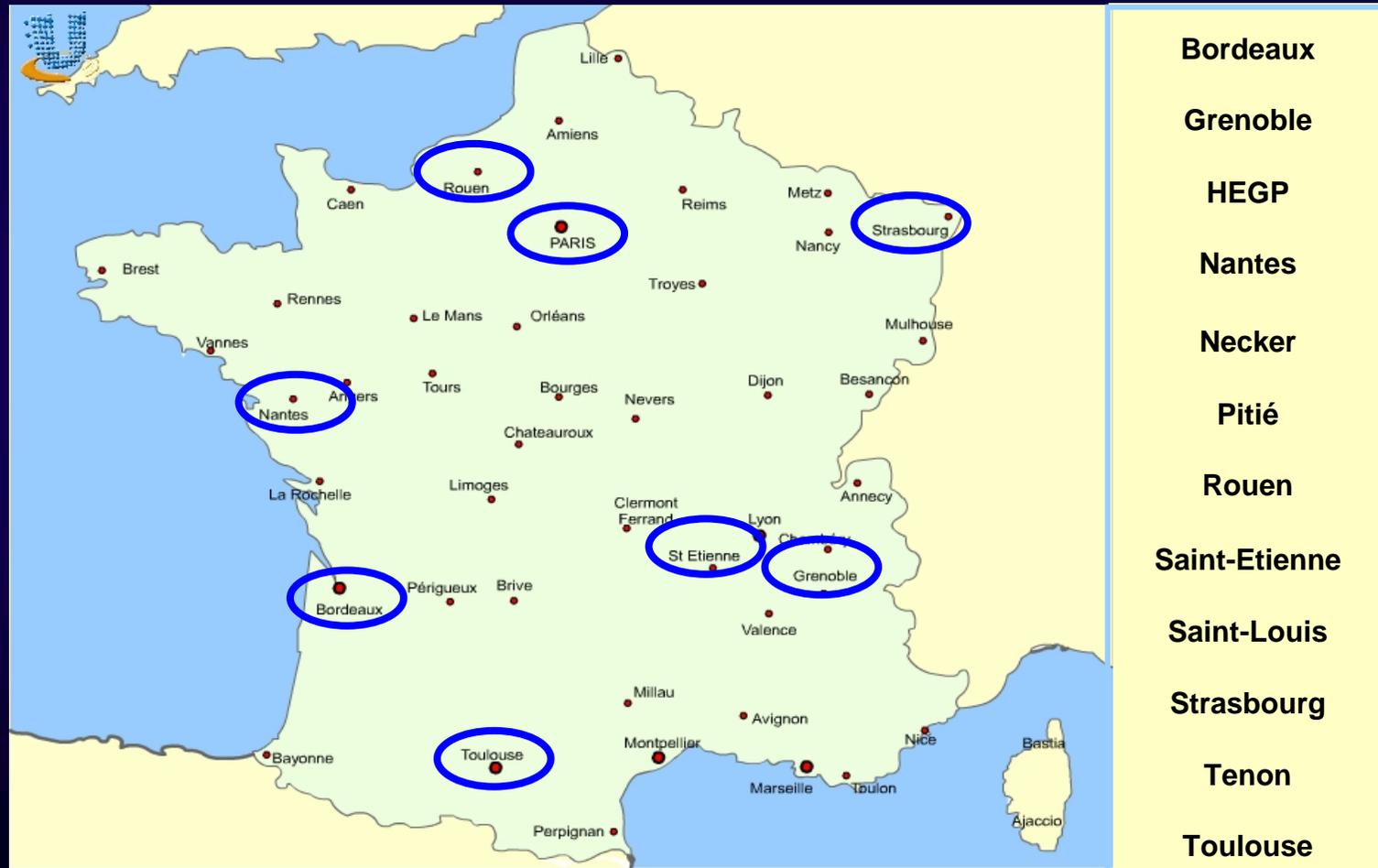
- ▶ **Prélèvement : plasma - PBMC - sang total**
- ▶ **QEBV + souvent détectable avec valeurs plus élevées**
- ▶ **QEBV souvent + élevée dans groupes à CD4 bas et dans lymphomes**
- ▶ **QEBV non corrélée avec CD4 et charge virale HIV ? ...**
- ▶ **valeur prédictive d'évolution vers un lymphome ? ...**

*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  $CD4 < 200/mm^3$  et 25 avec  $CD4 > 200/mm^3$
- ◆ 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/mm<sup>3</sup>)

	Total	CD4+ lymphocyte		p
		> 200/mm <sup>3</sup>	< 200/mm <sup>3</sup>	
Number of patients	582	369	213	
<b>Whole blood</b>				
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	
<b>Plasma</b>				
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)**

<b>QEBV dans le LCR</b>	<b>LCR</b>	<b>sang total</b>
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

<b>QEBV dans d'autres sites</b>	<b>autre site</b>	<b>sang total</b>
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**

# Remerciements

## ***Le groupe ANRS- AC11 – QEBV par ordre alphabétique***

- Amiel Corinne (Tenon, Paris)
- Boutolleau David (Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Coste-Burel Marianne (Nantes)
- Deback Claire (Pitié-Salpêtrière, Paris)
- Fafi-Kremer Samira (Strasbourg)
- Gueudin Marie (Rouen)
- Lafon Marie-Edith (Bordeaux)
- LeGoff Jérôme (Saint-Louis, Paris)
- Legrand Marie-Christine (Brest)
- Le Pendeven Catherine (Tenon, Paris)
- Leruez-Ville Marianne (Necker, Paris)
- Mengelle Catherine (Toulouse hospital)
- Payan Christopher (Brest)
- Pillet Sylvie (Saint-Etienne)
- Roncin Loic (Bordeaux)
- Nicolas Jean-Claude (Tenon, Paris)
- Seigneurin Jean-Marie (Grenoble)

***François-Xavier Lescure***  
*(Mal. Inf Hop Tenon)*  
*(statistiques)*

***Les services cliniques***

***Les patients***

