

	
<b>UNITE D'ONCO-HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE</b>	
<b>Procédure de prise en charge du syndrome lymphoprolifératif EBV induit postgreffe</b>	
Codification du document : IT 3.3.2.20	Rédacteur : Dr S. BAYART
Date d'application : 12/09/2008	Approbateur(s) : Dr V. Gandemer Pr T. Lamy
N° de version du document : 1	Gestionnaire : S. CORDEAU
Destinataires du document	: Médecins du service hématologie clinique adulte Médecins de l'unité d'onco-hématologie pédiatrique
Modifications depuis la version précédente	: NA

**I. BUT ET OBJET**

Définir les modalités de prise en charge diagnostic, prophylactique et thérapeutique d'un patient avec un syndrome lymphoprolifératif à EBV

**II. EXIGENCES A APPLIQUER**

Connaître le statut sérologique EBV donneur et receveur  
Connaître le type de greffe

**III. RESPONSABILITE**

Secteurs : Services hématologie clinique adulte et hémato-oncologie pédiatrique  
Domaine : complications post greffe, concerne l'ensemble du personnel médical et paramédical des unités adultes et pédiatriques d'hématologie et du laboratoire de virologie.

**IV. DEFINITIONS**

Le Syndrome lymphoprolifératif post transplantation a été décrit pour la 1ere fois en 1969  
Les lymphomes à EBV post greffe sont des complications rares.  
Association reactivation EBV et PTLD (« post-transplant lymphoproliferatif disorder) : incidence 120 cas/10000 patients/an.  
Déficit en lymphocytes cytotoxiques T.  
Absence de réponse T adaptée.  
Prolifération des lymphocytes B (origine donneur)  
Mortalité 50%

## V. ACTI ONS ET METHODES

### 1/Virus d'Ebstein Barr (EBV)

Le virus d'Epstein Barr ou herpes virus humain de type IV (HHV-4) est un virus ubiquitaire appartenant à la famille des herpes viridae.

L'EBV infecte préférentiellement les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx d'un sujet sain. La primo-infection par ce virus peut être responsable d'une infection aigue symptomatique mais reste asymptomatique dans la plupart des cas.

Après primo-infection, ce virus persiste dans les lymphocytes B sous une forme latente non répliquative durant toute la vie de l'individu.

Les cellules B infectées par l'EBV sous forme latente expriment les 6 antigènes nucléaires EBNA et les 2 protéines LMPs 1 et 2.

Chez un sujet immunocompétent, l'infection latente est sous le contrôle des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV.

**Le développement des allogreffes de moelle en situation non complètement HLA compatible a entrainé une recrudescence des syndromes lymphoprolifératifs B induits par l'EBV conséquence directe soit du retard à la reconstitution immunitaire soit de l'immunosuppression.**

### 2/ Syndrome lymphoprolifératif post greffe

L'intervalle greffe-PTLD moyen est de 5 mois.

Le syndrome lymphoprolifératif post greffe de moelle survient lors de la 1ere année.

L'incidence varie de 0,6% à 10%.

L'incidence est de 0,2% chez les patients greffés avec une moelle osseuse non T déplétée issue d'un donneur HLA génoidentique.

**Risque relatif :**

Immunodéficience primaire 2,5-3,8%

HLA mismatch 3,8-8%

T déplétion 9,1-12,3%

SAL 5,5%

B et T déplétion 2%

OKT3 35,3%

Greffe de sang de cordon < 2%

**A/ La présentation clinique est variable :**

Fièvre

Un syndrome tumoral : polyadénopathies / hépatosplénomégalie

Atteintes extraganglionnaires : ORL, digestive, pulmonaire et cutanée.

Atteintes du SNC

Atteinte multiviscérale : pseudo-choc septique/ pseudo GVH

**B/ Anatomicopathologique :**

Il s'agit presque toujours d'un syndrome lymphoprolifératif originaire des cellules du donneur (80%).

L'EBV est détecté dans plus de 90% des lymphoproliférations

Ces lymphomes sont des lymphomes diffus à grandes cellules qui peuvent être oligo ou monoclonaux.

Ces PTLD expriment l'ensemble du spectre latent du virus d'Ebstein Barr (EBNA 1 à EBNA 6 et LMP1)

**C/ Facteurs de risque :**

- Dépletion T ou T+NK)du greffon
- Utilisation de sérum antilymphocytaire
- Les greffes pratiquées en situation de disparité HLA (> ou égal à 2 antigènes)
- Les greffes pratiquées chez des patients atteints de déficit immunitaire combiné sévère
- La maladie chronique du greffon contre l'hôte
- Une 2<sup>ème</sup> greffe après échec de la 1ere transplantation.
- Receveur EBV-, donneur EBV+

**3/Prophylaxie et traitement**

Il est fondamental d'avoir un diagnostic précoce de cette complication.

Surveillance ADN-EBV quantitative.

La mesure de la charge virale dans le sang est la technique virologique la mieux corrélée avec le développement du syndrome lymphoprolifératif post transplantation.

La PCR EBV peut être effectuée sur tous les types de prélèvement : sang total, plasma, cellules mononuclées sanguines, la moelle osseuse, le LCR et les biopsies tissulaires

PCR temps réel sang total	CV élevée > 10000 copies ADN/ml
	CV très élevée > 100000 copies ADN/ml

**Une charge virale supérieure à 100000 copies/ml est compatible avec le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 91 %**

L'augmentation brutale de la CV est souvent prédictive d'un SLPT

L'augmentation de la CV peut être observée 4 semaines avant la survenue d'un SLPT précoce et plus de 6 semaines avant la survenue d'un SLPT tardif

Intérêt de quantifier l'ADN viral dans le LCR en cas de suspicion de lymphome cérébral

**Intérêt d'une cinétique hebdomadaire les 3 à 6 premiers mois pour les greffes à haut risque.**

Difficulté d'interprétation de la CV

Possibilité de charge virale élevée sans PTLD (Tenir compte des autres facteurs de SLPT)

Possibilité de charge virale faible dans PTLD localisé

Possibilité d'absence de rémission malgré évolution favorable de la CV

Intérêt de la mesure CV et CTL anti EBV : CV élevée et CTL faibles= risque de SPLT

**A/ Le diagnostic de certitude reste histologique**

**Le diagnostic présomptif se fait sur un faisceau d'arguments : Facteurs de risque, clinique et Charge virale à EBV**

**B/ Traitement**

**L'intervention préemptive est préférable au curatif**

**Diminution de l'immunosuppression chez les patients ne présentant pas de GvHD**

**Les antiviraux**

Les traitements antiviraux (ganciclovir, acyclovir) ont été largement utilisés avec des résultats contradictoires. Leur intérêt en curatif est contesté.

Réinjection des lymphocytes T cytotoxiques (CD3+) du donneur -> Maladie du greffon contre l'hôte.

CTL EBV spécifiques du donneur : doit avoir été préparée en prégreffe.

### Anticorps monoclonaux

La B déplétion est la meilleure prévention  
Pas d'efficacité pour les atteintes du SNC

Le rituximab (anti CD20) est administré si :

- PTLD avéré
- Greffe à risque de PTLD et PCR EBV : seuil à 1000 copies ADN/ml
- La charge virale est multipliée par 10 en trois jours.
- La posologie est de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1. Une 2<sup>ème</sup> injection est prévue à H72 si la charge virale n'est pas diminuée de 50% en 72h après une première injection .
- La charge virale est testée deux fois par semaine jusqu'à obtention de résultats négatifs.

Malgré l'effet thérapeutique reconnu du rituximab dans le PTLD, celui-ci peut avoir un effet délétère sur la récupération d'une réponse immune contre ce virus.

La profonde déplétion en cellules B qui suit la cure de rituximab engendre une immunodéficience humorale chez les patients

La thérapie par anti CD20 peut sélectionner une population CD20 négative de cellules B proliférantes (Emergence de SLPT CD20 négatif)

## VI. DOCUMENTATIONS ET RENVOIS

- Demande d'examens biologiques
- Demande d'examens radiologiques
- Demande d'examens histologiques
- Bone Marrow transplantation(2003) 31,1023-1025
- Blood 2002 ;99 :4364-4369

## VII. ENREGISTREMENTS

Dossier greffe patient<sup>2</sup>