

But et objet

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

Actions et méthodes

1/ Syndrome lymphoprolifératif post allogreffe (SLPT EBV induit)

L'intervalle greffe–SLPT moyen est de 2 à 4 mois. 6% des cas de SLPT survient dans le 1^{er} mois, 90% dans les 6 premiers mois. Rarement après 5 ans.

L'incidence varie de 3,22% toutes greffes confondues

L'incidence est de 1,1% chez les patients greffés avec donneur HLA génodentique versus 11% avec donneur non apparenté avec mismatch.

La plupart du temps le SLPT est précédé d'une augmentation de la charge virale mais ce n'est pas systématique.

A/ Facteurs de risque :

- Greffe T déplétée intensive in vivo (alemtuzumab < sérum antilymphocytaire) et ex vivo ;
- Sérologie EBV donneur négative/receveur positive ;
- HLA-mismatch ;
- Greffe de sang de cordon ;
- Réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) ou chronique GVHc) nécessitant un traitement immunosuppresseur ;
- Charge virale EBV élevée ;
- Seconde allogreffe.

B/ Choix du donneur :

Vérifier le statut sérologique du receveur au diagnostic et dans le mois précédant la greffe :

- **receveur séronégatif** : privilégier un donneur séronégatif, l'EBV pouvant être transmis par les cellules du greffon ;
- **receveur séropositif** : privilégier un donneur séropositif en raison de la présence de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV.

C/ Modalités de suivi

La surveillance est basée sur la mesure de **la charge virale (ADNémie) par PCR quantitative en temps réel sur sang total (+++)**, mais aussi cellules mononuclées ou plasma et éventuellement le liquide cébrospinal (LCR) ou les tissus. (l'OMS recommande de donner les résultats en UI/mL et non plus en copies/mL)

Rythme des PCR :

- de **J0** (à débuter dans les 4 premières semaines) à **J120 si haut risque** de réactivation EBV. Poursuivre la surveillance plus longtemps en cas de réactivation antérieure ou d'une lente reconstitution immunitaire (GVHD, traitement immunosuppresseur.)
- rythme **hebdomadaire** pouvant être bi-hebdomadaire en cas d'augmentation de la charge virale ;
- **tenir compte du risque** : il n'est pas nécessaire d'instaurer une surveillance systématique en cas de greffe géno-identique sans facteur de risque.

D/ Présentation clinique

Signes cliniques variables:

- Fièvre
- Syndrome tumoral : polyadénopathies / hépatosplénomégalie
- Atteintes extra-ganglionnaires : ORL, digestive, pulmonaire, hépatique
- Atteintes du SNC
- Atteinte multiviscérale : pseudo-choc septique/ pseudo GVH

Staging possible :

- atteinte clinique : ganglionnaire vs. Extra-ganglionnaire
- sévérité clinique : maladie limitée (unifocale) vs. multifocale
- selon imagerie PET (Lugano lymphoma classification) : limité (stades I–II), formes avancées (stades III–IV)

	Procédure de prise en charge de la réactivation EBV et du syndrome lymphoprolifératif EBV induit postgreffe	Codification : CHU-IT-4375
Emetteur : I-COPIJ JACIE	Date d'approbation : 06/02/2023 00:00:00	Pages : 2/4

E/ Diagnostic de certitude :

Analyse histologique avec immunohistochimie ou cytométrie en flux d'une biopsie d'un organe atteint.

La détection de l'EBV peut être réalisée par la détection des ARN non codants de l'EBV (EBER) par hybridation in situ ou de certains antigènes EBV par immunohistochimie.

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

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

Classification histologiques des SLPT (WHO 2016) six types morphologiques : hyperplasie plasmocytaire , infections mononucleose-like, hyperplasie folliculaire floride, lymphomes polymorphiques, lymphomes monomorphiques (B-cell or T-/ NK-cell types), et le hodgkin classique SLPT.

Les SLPT atypiques : EBV neg (plus tardifs , > 5 ans après la greffe) , SLPT de la lignée T (EBV+ dans un tiers des cas), composite B et T (rare, mauvais pronostic)

2/Prophylaxie et traitement

A/ Prophylaxie :

Aucun traitement prophylactique recommandé.

Le Rituximab à visée prophylactique peut-être réalisé chez les patients à haut risque de réactivation EBV à la dose de 150 mg/m2

Sont rarement réalisés : lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV (efficace mais difficile d'accès). L'utilisation de cyclophosphamide post greffe et sirolimus pour la prevention de GVH diminuerait le risque de réplication EBV et SLPT.

NB : Choix du donneur et modalités de surveillance selon les Facteurs de risque +++.

B/ Traitement préemptif :

Indications :

- Seuil de traitement : la **valeur seuil de la charge virale ou sa cinétique** déclenchant l'introduction du traitement préemptif ne sont pas définies de manière consensuelle ;
- Le seuil le plus souvent choisi par les centres français est **de > 4 log de copies/mL sur sang total par PCR quantitative**, (la conversion en UI/mL doit être réévaluée (le facteur de conversion de 0,14 jusqu'à 2,09 selon la technique utilisée)
- Dans tous les cas, la **réévaluation dans les 7 jours** (le temps de doublement de la charge virale est au minimum de 56 heures) est nécessaire pour évaluer la **cinétique** de la charge virale ;
- Il est fortement **conseillé de réaliser une imagerie avant la 1re injection de rituximab** afin de ne pas méconnaître un SLPT : scanner cervico-thoraco-abdominal ou TEP scan ;
- Envisager si possible/pertinent la **baisse de l'immunosuppression** (si pas de GVH sévère, incontrôlée ou chronique)

Modalité du traitement préemptif :

- **Rituximab 375 mg/m2 par semaine jusqu'à négativation** , maximum **4 doses** ;
- Réalisation de la 2e dose si augmentation de la charge virale, stabilité ou diminution < 1 log **dans les 7 premiers jours** ;
- **L'absence de réponse à 2 injections doit conduire à une exploration à la recherche d'un syndrome tumoral** par un scanner corps entier ou une TEP afin d'éliminer un SLPT à l'EBV et biopsie le cas échéant. En cas de signe neurologique, un scanner cérébral sera réalisé ;
- **Autres options** à discuter en l'absence de réponse et sans SLPT:
 - poursuite du rituximab
 - et/ou injection des lymphocytes du donneur (DLI) à faibles doses
 - ou lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-EBV (si donneur séropositif).

C/ Traitement du SLPT

- **Arrêt rapide de l'immunosuppression** si possible ;
- **Rituximab hebdomadaire 375 mg/m2** (4 injections) ;
 - si rémission complète : 4 injections de rituximab supplémentaires à 3 semaines d'intervalle ;

- si absence de rémission complète : immuno-chimiothérapie (4 R-CHOP21) ou chimiothérapie ou CTL anti-EBV ou DLI faibles doses (si donneur EBV+). **Concernant les CTL anti-EBV, ils peuvent provenir du donneur ou être synthétique « off the shelf » comme le Tabelecleucel (2x10⁶/kg à J1, J8 et J15 par cycle de 35 jours, ALLELE trial).**

Il est recommandé d'inscrire le patient dans le **réseau expert national K-virogref** (CHU Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Louis) site Internet : <http://www.k-virogref.org>.

Non recommandés : IgG, interferon et antiviraux

Critères de réponse au rituximab : diminution de la charge virale de au moins 1 log la 1^{ère} semaine

Facteur de bon pronostic de réponse au rituximab : <30 ans, pathologie non cancéreuse, pas de GVH aigue > ou =grade 2, réduction des IS au moment du diagnostic de SLPT et la diminution de la virémie après 1 ou 2 semaines.

Rémission complète du SLPT : absence de symptôme et charge virale négative, confirmée par un PETscanner négatif (si positif au diagnostic) ou IRM/scanner (si PET négatif au diagnostic ou en cas d'atteinte neurologique)

Rémission partielle : diminution de 50% des symptômes et de la charge virale)

Pronostic :

90% de réussite du rituximab utilisé en préemptif, 65% en cas de SLPT

la diminution de l'immunosuppression (en association avec le rituximab) permet d'atteindre 78% d'évolution positive du SLPT

>90% de réussite des CTL anti EBV utilisé en préemptif et 75% en cas de SLPT

D/ Traitement des atteintes du SNC :

- Rituximab IV ou en intrathécal (10–30 mg ds 3–10 mL de serum salé une fois /semaine)
- CTL anti-EBV (Tabelecleucel de chez Arabio)
- Radiothérapie
- Rituximab + chimiothérapie (protocole des lymphomes primitifs du SNC avec MTX HD et AraC)

Responsabilités

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.

Définitions

Le virus d'Epstein Barr ou herpes virus humain de type IV (HHV-4) est un virus ubiquitaire appartenant à la famille des **herpès 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 entraîné une recrudescence des syndromes lymphoprolifératifs B induits par l'EBV conséquence directe soit du retard à la reconstitution immunitaire soit de l'immunosuppression.

Primo-infection : détection de l'EBV (sérologiquement ou par PCR) chez un individu antérieurement séronégatif, avec ou sans manifestation clinique.

Réactivation : charge virale de l'EBV détectable chez un individu antérieurement séropositif, avec ou sans manifestation clinique.

Maladie à EBV symptomatique probable : altération de l'état général, fièvre, adénopathie, hépatosplénomégalie ou autre atteinte organique (foie, poumon, neurologique, digestif) avec une charge virale significative (en l'absence de preuve histologique).

Maladie à EBV prouvée (SLPT EBV+ ou autre atteinte d'organe) : détection d'acides nucléiques de l'EBV ou des protéines exprimées par l'EBV au sein d'une biopsie d'un tissu avec présence de symptômes cliniques ou signes d'atteinte de cet organe.

Syndrome lymphoprolifératif post transplantation (SLPT) : groupe associant différents types de lymphoprolifération, à prédominance de lymphocytes B, après transplantation dus à une atteinte quantitative ou qualitative des lymphocytes T pouvant être liée ou non à l'EBV.

Le diagnostic de confirmation nécessite une analyse histologique avec immunohistochimie ou cytométrie en flux d'une biopsie d'un organe atteint. La détection de l'EBV peut être réalisée par la détection des ARN non codants de l'EBV (EBER) par hybridation in situ ou de certains antigènes EBV par immunohistochimie.

Documentation et renvois

- Demande d'examens biologiques
- Demande d'examens radiologiques
- Demande d'examens histologiques
- Recommandations ECIL6 (2015)
- Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). E Brissot . Bul du Cancer 2017
- EBMT Handbook 2019
- Van Besien K, et al. Prophylactic rituximab prevents EBV PTLD in haplo-cord transplant recipients at high risk. Leukemia & Lymphoma. 7 juin 2019;60(7):1693-6.
- Prockop S, et al. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). Blood. 5 nov 2021;138(Supplement 1):301.

1.

Enregistrements

Dossier greffe patient²

Exigences à appliquer

Connaître le statut sérologique EBV donneur et receveur

Connaître le type de greffe

Modifications depuis la version précédente

Revue 2022

Intégration dans le logiciel Sherpa en date du 28/07/2021 – ancienne référence du document : IT_3.3.2.20

V5 le 28/02/2023

Circuit de validation

Rédaction	Approbation
Dr Bonneau et Dr Corbel	Pr V. Gandemer, directeur de programme JACIE
Date de rédaction : [Date fin étape 2]	Date d'approbation : 06/02/2023 00:00:00