

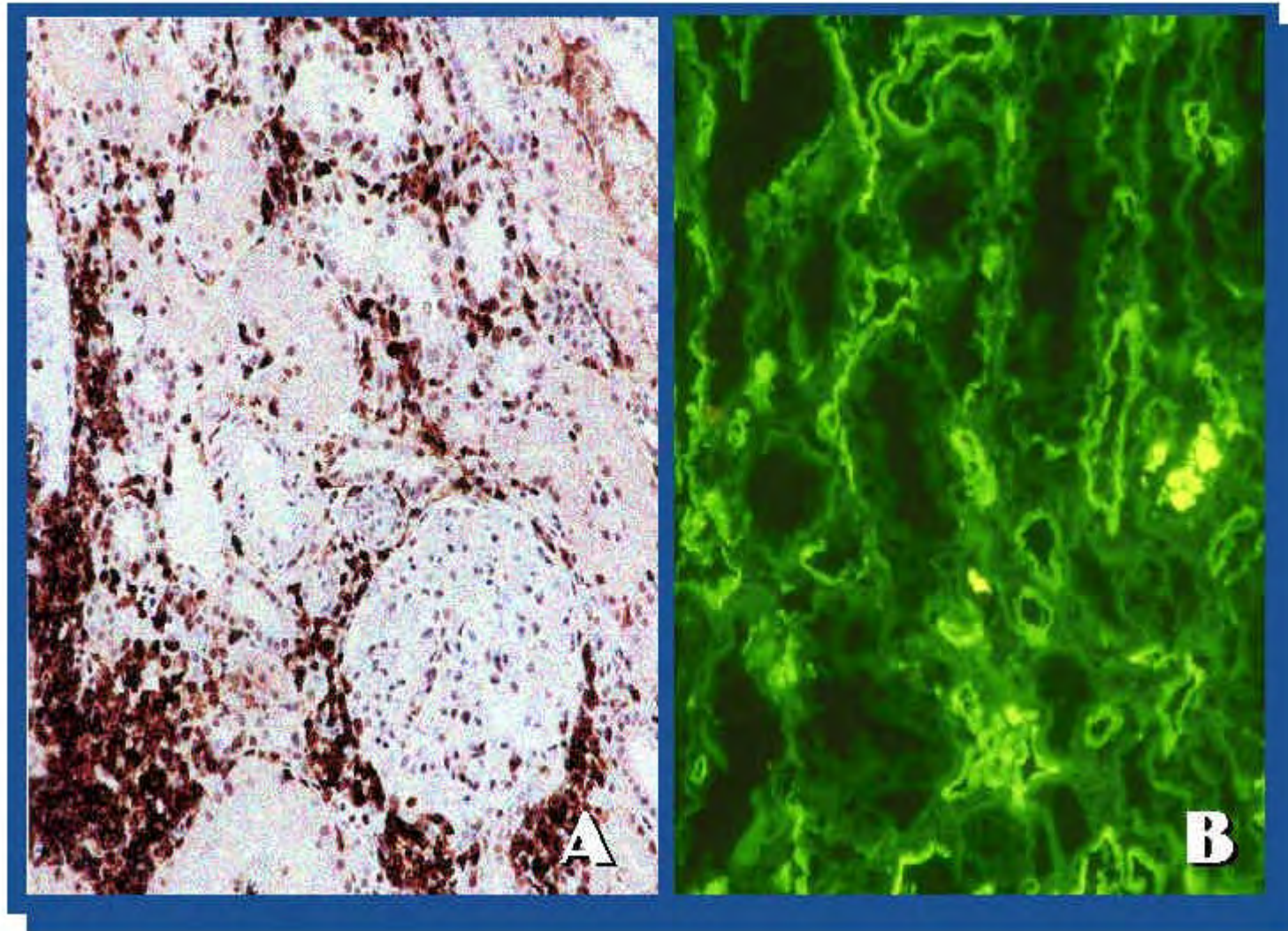
# **VIRUS ET TRANSPLANTATION**

***MN PERALDI***  
***Service de Néphrologie***  
***Hôpital Saint Louis***

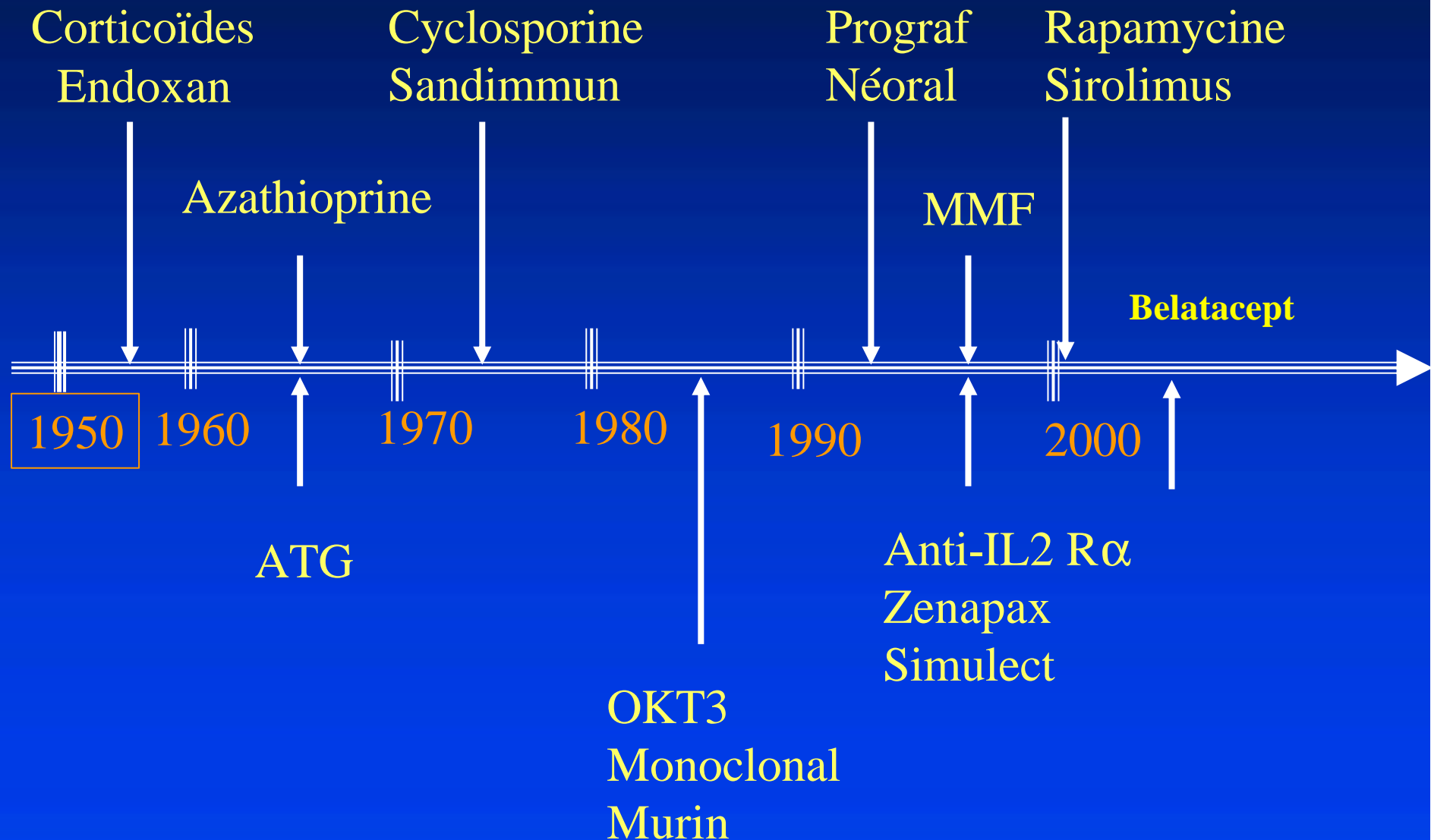
# Transplantation d'organe : la greffe de rein

- *Durée de vie d'un greffon rénal : 13 ans (donneur décédé) à 22 ans (donneur vivant)*
- *Protocole classique de traitement :*
  - *une induction (ATG ou Ac anti-récepteur IL2)*
  - *un entretien (bi-ou-trithérapie)*
- *Avec les « nouveaux » immunosuppresseurs, incidence faible du rejet aigu cellulaire (rejet médié par les lymphocytes T) : 10 à 18%*
- *Emergence du rejet aigu humoral (médié par les Ac anti-HLA et le complément)*

# Patterns of Solid Organ Allograft Rejection

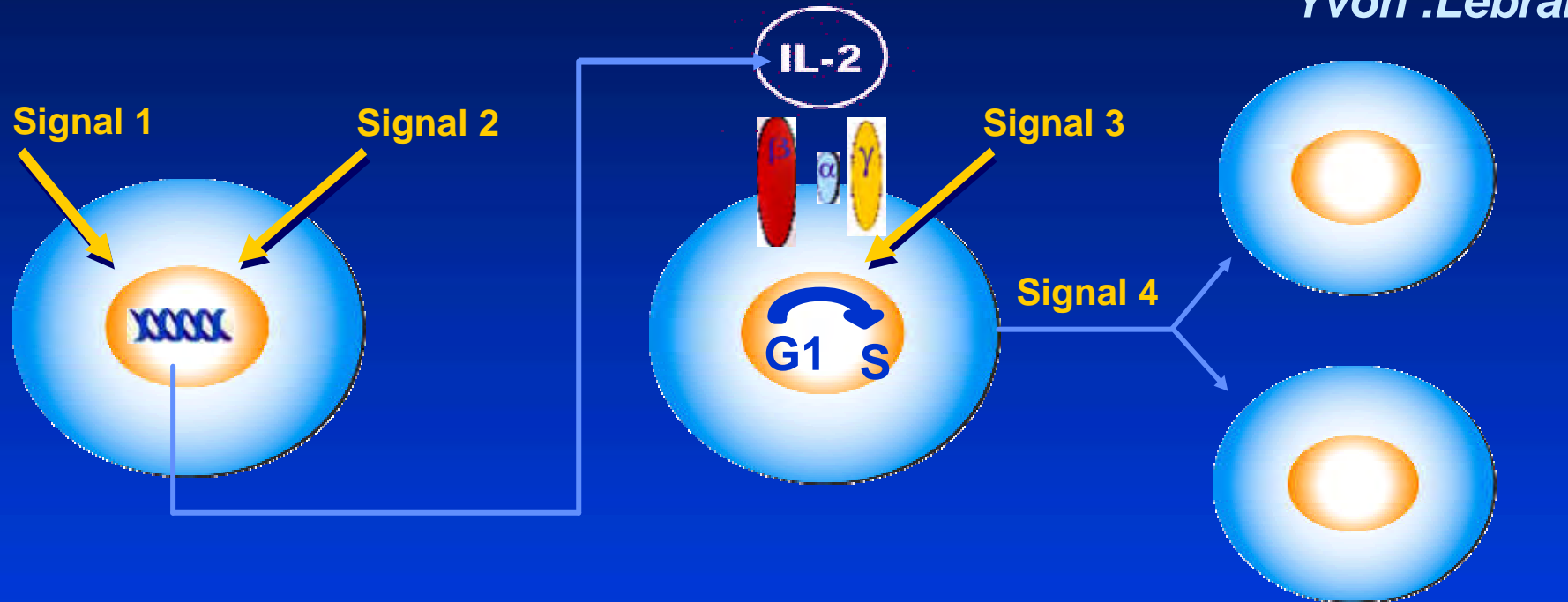


# Développement des immunosuppresseurs



# Niveaux d'action des immunosuppresseurs

Yvon .Lebranchu



Inhibition de la synthèse des cytokines impliquées dans le rejet

Inhibition de la synthèse d'ADN

## Signal 1

- Ciclosporine
- Tacrolimus

## Signal 2

- Stéroïdes

## Signal 3

- Sirolimus
- Anti IL-2R

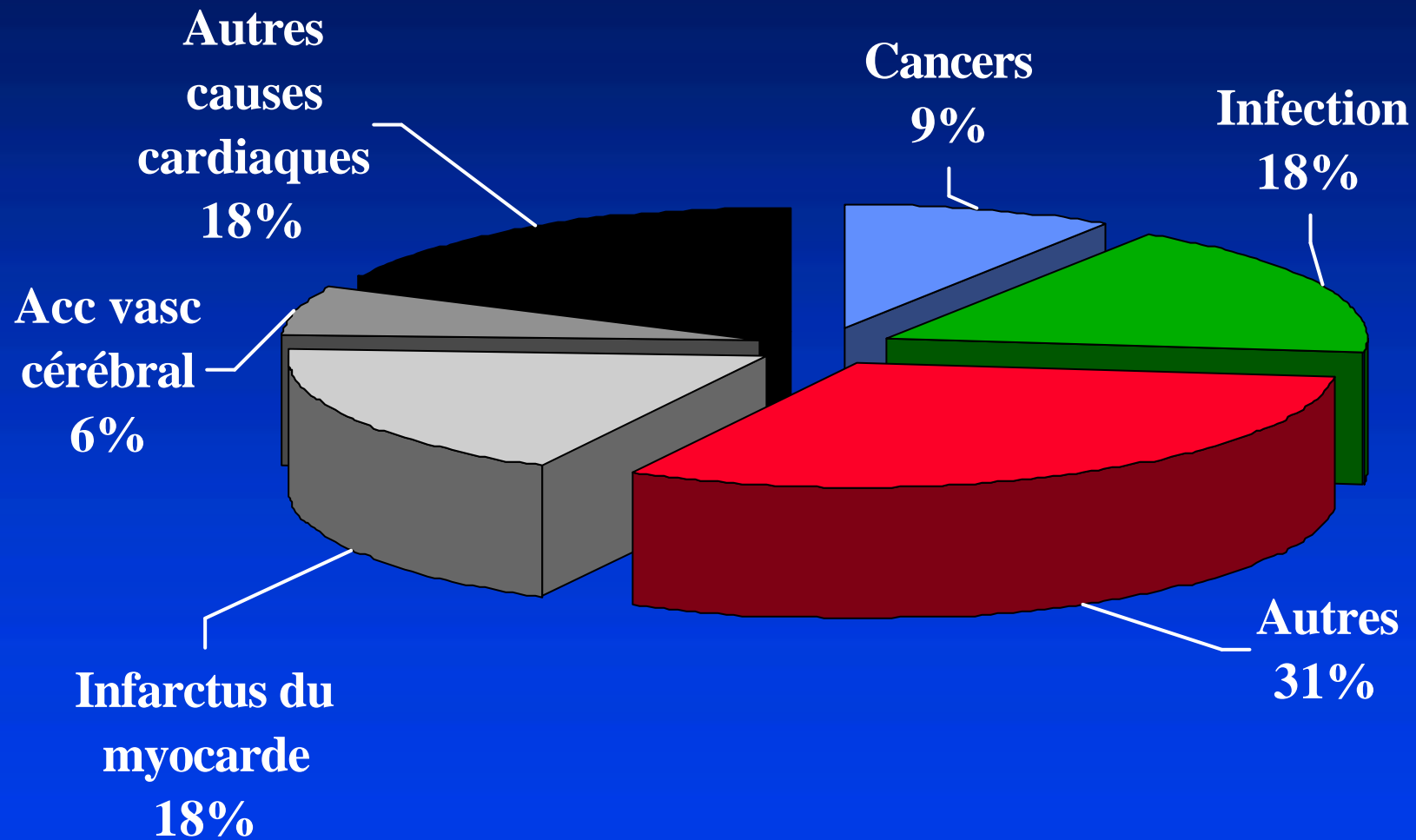
## Signal 4

- Azathioprine
- MMF

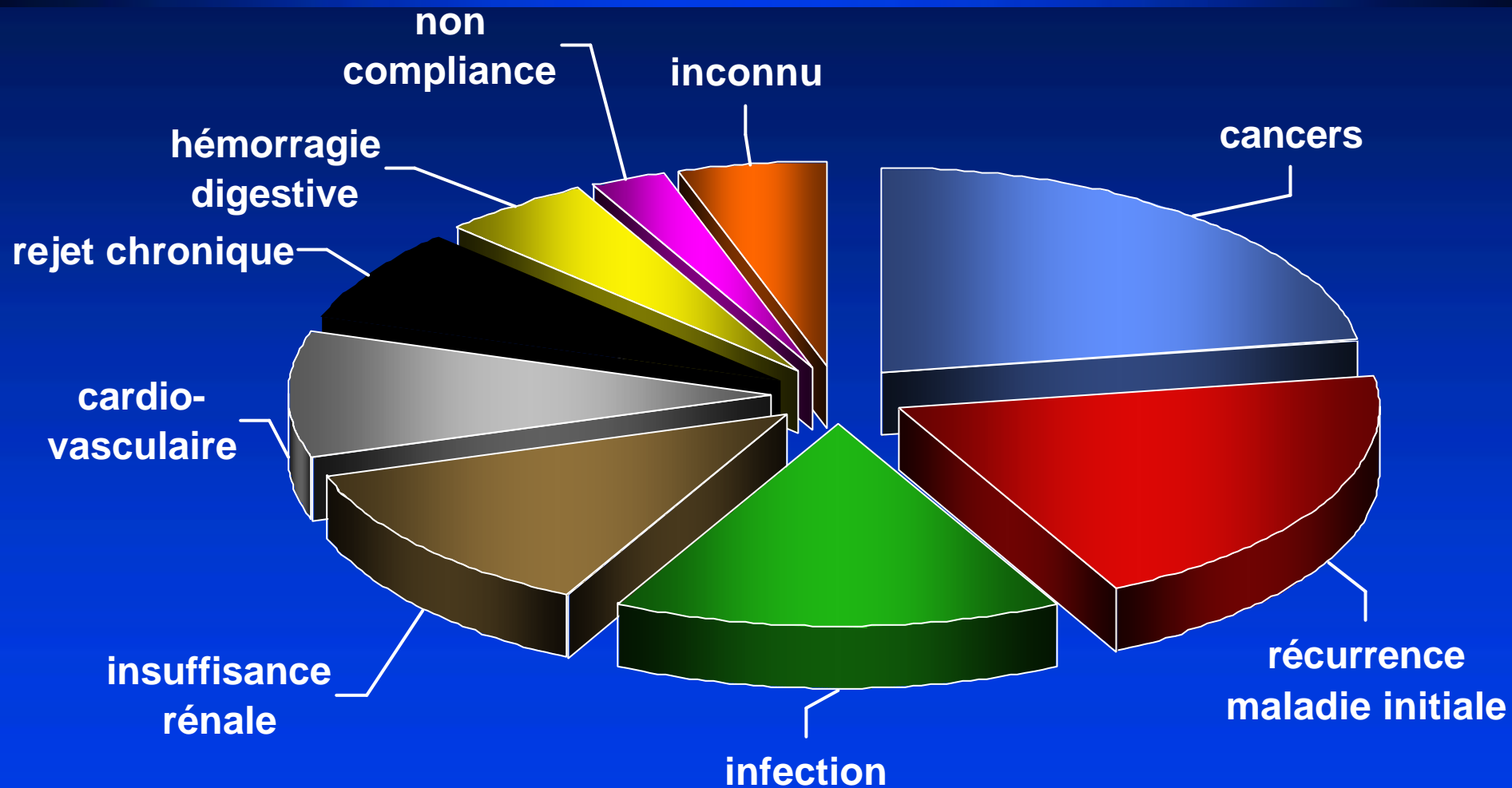
# Infections virales

- *Mycophenolate mofetil (Cellcept) :*  
*infections virales favorisées :*
  - *fréquence de l'infection à CMV,*
  - *émergence de la néphropathie à BK virus.*
- *Inhibiteurs de mTOR (Rapamune, Certican) :*  
*effet anti-EBV documenté*
  - *in vitro*
  - *et in vivo.*

# Causes de décès (greffon fonctionnel) après Tx rénale



# Mortalité tardive en Tx hépatique 459 pts OLTx, > 1 an



Rabkin, Am J of Surg, 2001

# Infections en transplantation

- *Manifestations cliniques variables*
- *Mis en jeu du pronostic vital et fonctionnel du greffon*
- *Diminution de la sévérité avec les années*
- *β de l'incidence de 70% à 15-44 % à la phase aiguë*
- *β du taux de mortalité de 40 % à 5 %*
- *Surveillance et examens systématiques*
- *Stratégies de prophylaxie primaire ou secondaire systématique*

# Infections en transplantation

- *Rapidité d'évolution*
- *Importance d'un diagnostic et d'un traitement rapide et efficace*
- *Interactions des agents anti-infectieux et des immunosuppresseurs*
  - sous-dosage : risque de rejet
  - sur-dosage : risque de toxicité
- *Signes de sur-immunosuppression ?*

# Facteurs de risque

- *Type de greffe*
- *Traitement immunosuppresseur :*
  - type, intensité et durée
  - dépression fonctionnelle et quantitative T4 et T8
  - diminution sécrétions lymphokines
- *Déficit immunitaire pré-existant, durée de la neutropénie*
- *Dispositifs intracorporels (cathéters)*
- *Le contact allogénique*
- *Anomalies métaboliques : insuffisance rénale, malnutrition, diabète*
- *Certaines infections virales : CMV, EBV, HBV, HCV*
- *Infections latentes pré-existantes : BK*

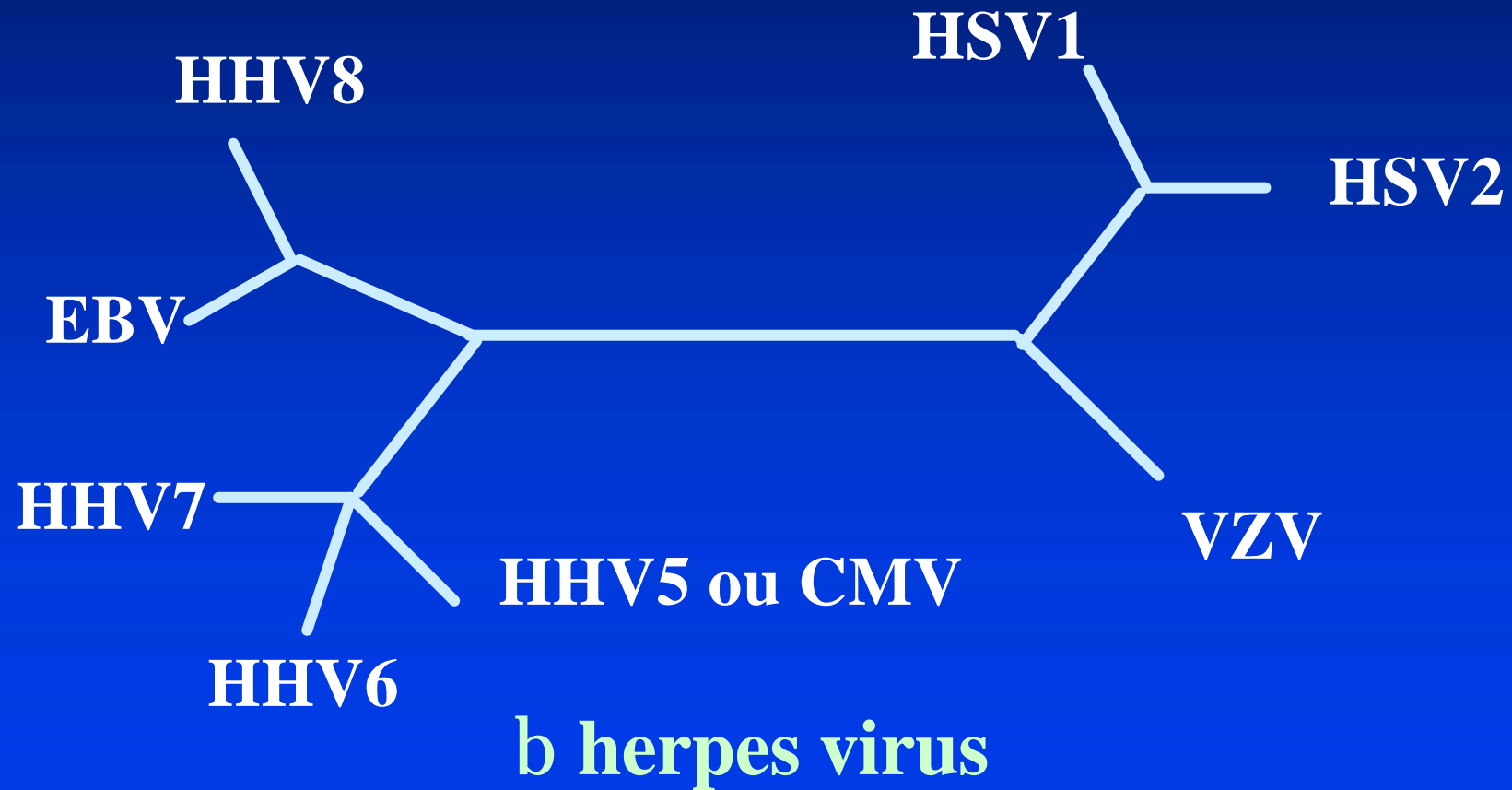
# PLAN

- *Les virus Herpes*
  - *le CMV*
  - *HHV6*
  - *VZV*
  - *EBV*
- *Le virus BK*
- *Les virus des hépatites*

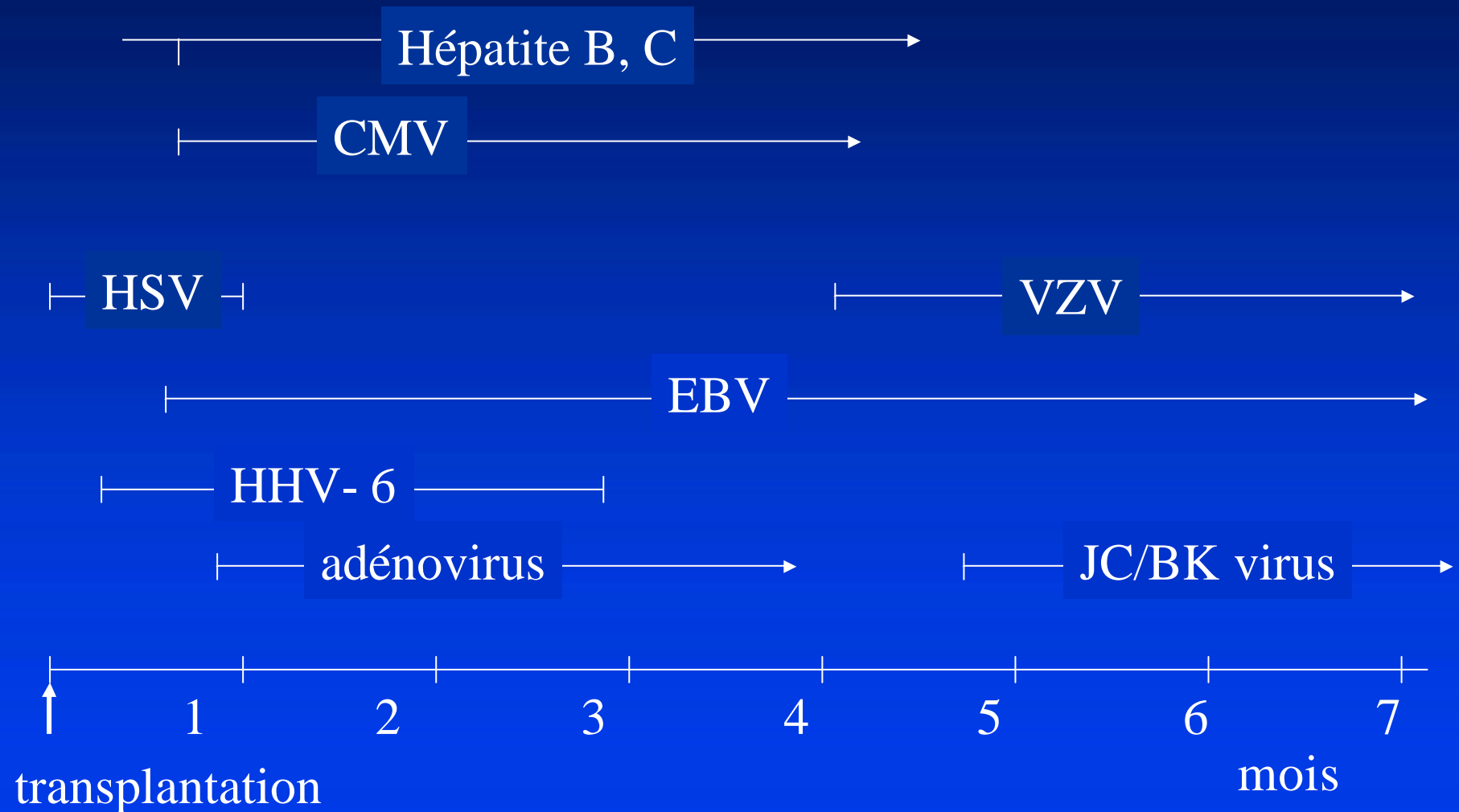
# Groupe des herpes viridae

g herpes virus

a herpes virus



# Virus herpes et transplantation



# Incidence (%) des infections à virus herpes


Infection	foie	rein	cœur	Poumon cœur-poumon	Pancréas rein-pancréas
CMV	22 - 39	8 - 32	9 - 35	39 - 41	50
HSV	3 - 14	53	1 - 42	10 - 18	6
VZV	5 - 10	4 - 12	1 - 12	8 - 15	9

Snydman, Transpl Inf Dis, 1999

# Infection à cytomégalovirus

- ***Peut engager le pronostic vital***
  - surtout en cas de primo-infection
  - greffes intra-thoraciques
- ***La plus fréquente***
- ***Intrication forte avec le rejet aigu et chronique***
- ***Capacité d'immuno-modulation***

# HHV 5 : Cytomégalovirus

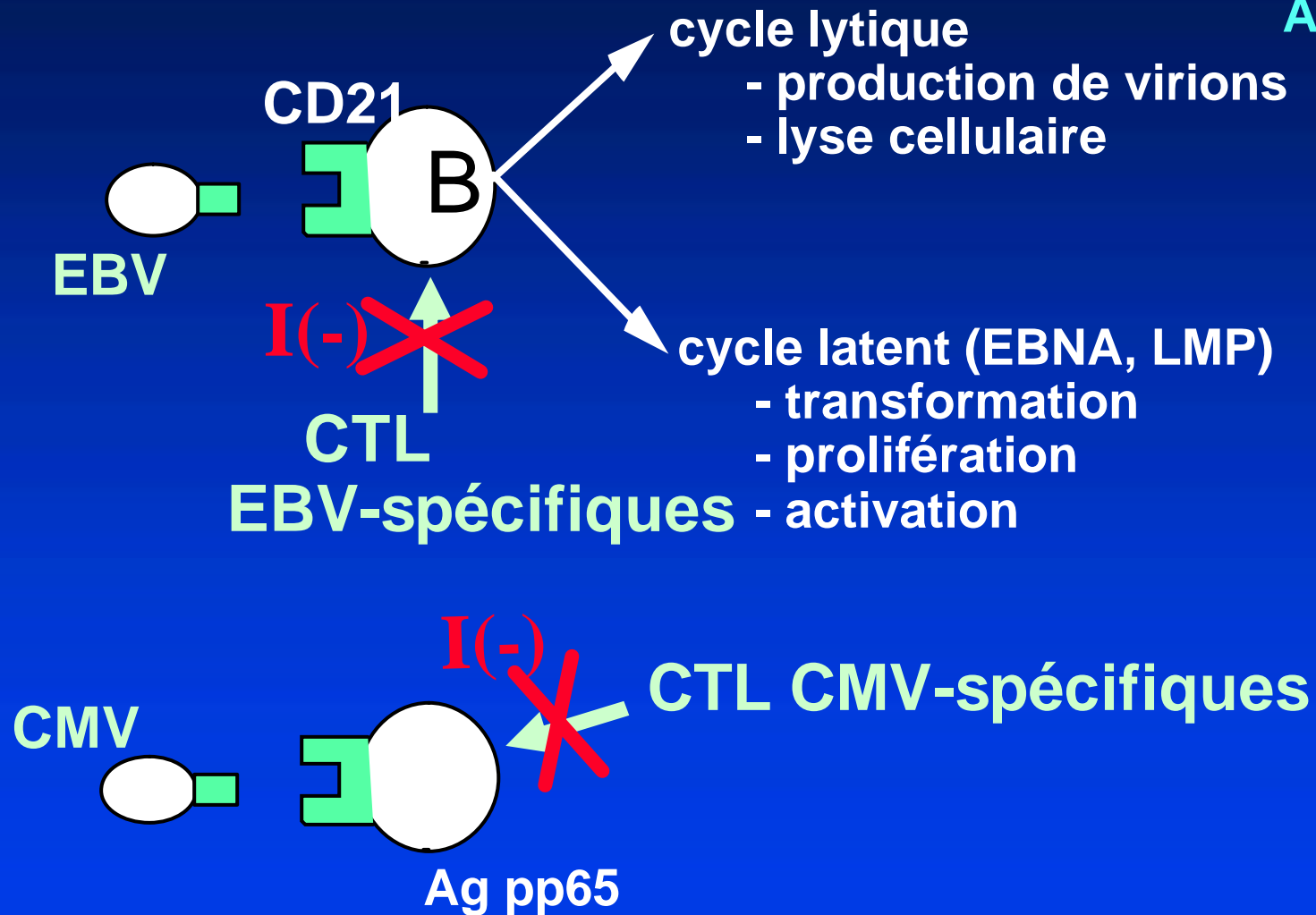
- ***Nombreuses souches génétiquement différentes***  
 ***virulence ? (génotype gB)***
- ***Séropositivité (45 à 80%) ? Immunité***
- ***Maladie symptomatique***
  - Ré-infection par une souche différente (superinfection) : 10 % des infections
  - Primo-infection : 50 à 60 % des infections
  - Réactivation (souche endogène latente) : 30%

# HHV 5 : Cytomégalovirus

- *Sous famille des  $\beta$  herpes viridae*
- *ADN double brin*
- *Une capside protéique de symétrie icosaédrique, une enveloppe lipoprotéique*
- *Cycle lytique : 3 phases (? cycle latent)*
  - Une phase très précoce : synthèses des protéines EIA dont protéine p72 (expression du génome viral)
  - Une phase précoce : synthèse des protéines de la réplication virale
  - Une phase tardive : synthèse de l'ADN viral et des protéines structurales dont la protéine de matrice pp65

# Équilibre hôte - virus

A. Fischer



# Réponse immune de l'hôte / CMV

- **Activité lymphocytaire cytotoxique CD8+ CMV spécifique restreinte par le CMH classe I**
  - Dirigée entre autres protéines contre la protéine pp65
  - Ne protège pas de la réactivation du virus latent, ni de la primo-infection
  - Prévient et contrôle la charge virale (maladie)
  - Altérée en cas de traitement immunosuppresseur
  - Succès de l'immunothérapie adoptive (Cf EBV)
- **Activité cytotoxique médiée par les cellules NK non restreinte par le CMH classe I**

# Stratégies d'échappement au système immunitaire du CMV

- ***Altère la lymphocytotoxicité CMV spécifique***
  - Diminue l'expression des MHC classe I
  - Empêche l'assemblage des peptides viraux aux MHC classe I
- ***Activité cytotoxique médiée par les cellules NK non restreintes par le CMH classe I :***
  - Neutralisation de certaines fonctions NK
- ***Augmentation de l'expression de l'ICAM 1***

# HHV 5 : Cytomégalovirus

## Invasion et lésions tissulaires directes

- *Fièvre, asthénie, leucopénie ( $\pm$  thrombopénie)*
- *Ulcérations gastro-intestinales*
- *Rarement hépatite aiguë, pneumopathie*
- *Greffon (facteur allogénique, cellules endothéliales) :  
myocardite, pancréatite, ...*
- *Pas de rétinite*

# HHV 5 : Cytomégalovirus

## Les effets indirects

- *Immunosuppression viro-induite (via la leucopénie?)*
  - Infections opportunistes
- *Interactions avec d'autres virus*
  - EBV
  - HHV-6 et HHV-7
- *Favoriserait la réponse alloimmune /greffon (mécanisme mal caractérisé)*
- *Athérosclérose accélérée (sténose de l'artère rénale du greffon ?) et rôle dans le dysfonctionnement chronique du transplant*

# HHV 5 : Cytomégalovirus

*Augmente le risque de complications opportunistes*

- *Infections fongiques*

Georges, Am J Med 1997

- *Pneumocystose*

- *Aspergillose invasive*

Husni, Clin Infect Dis, 1998

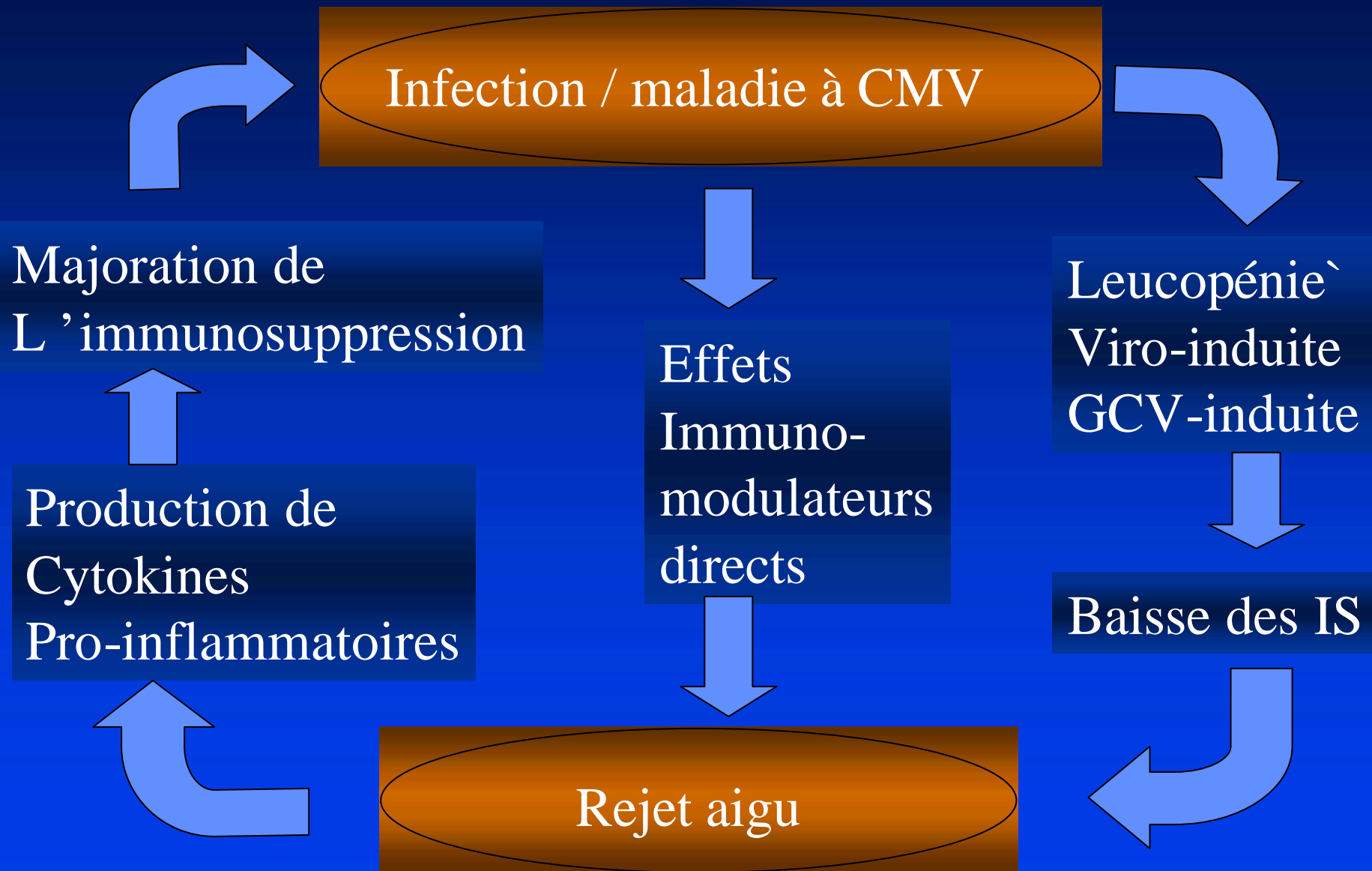
- *HHV-6 et HHV-7*

# HHV 5 : Cytomégalovirus

## Les effets indirects

- ***Effets immuno-modulateurs directs avec :***
  - expression des MHC classe II à la surface des cellules endothéliales
  - expression ICAM I à la surface des cellules endothéliales et tubulaires
  - expression de cytokines pro-inflammatoires
  - code pour une glycoprotéine homologue des Ag MHC de classe I

# Cytomégalovirus et rejet aigu



# Cytomégalo­virus et rejet aigu

- **Méta-analyse sur Tx rein, foie et cœur :**
    - la maladie comme l'infection ne modifient pas l'incidence du rejet aigu
    - 80 % des infections ou maladies à CMV surviennent après le traitement du rejet aigu
- Couchoud, Transplantation, 1998

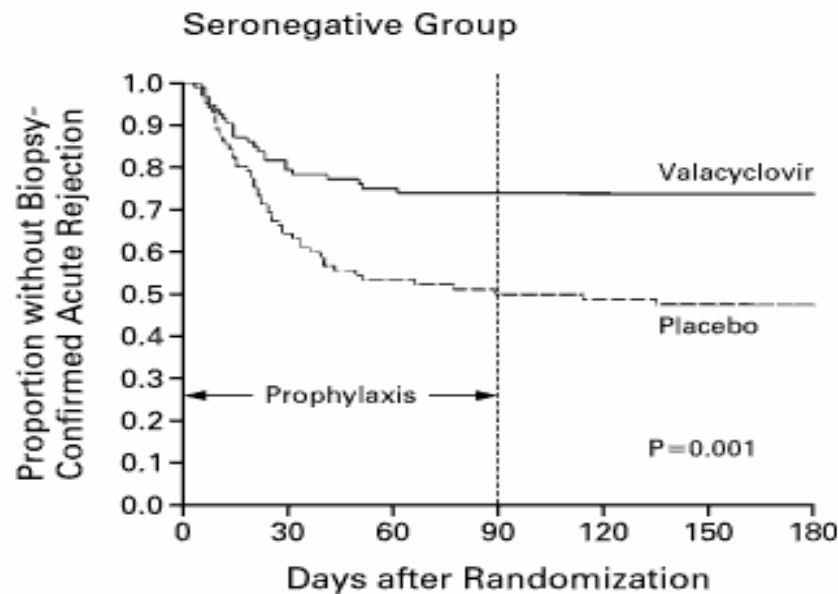
Group	CMV infection	CMV disease	Acute rejection	Graft loss	Death
<b>All patients (n=1138)</b>					
RR (95% CI)	0.74 (0.62–0.88)	0.50 (0.40–0.62)	1.03 (0.84–1.26)	0.78 (0.46–1.31)	0.80 (0.42–1.53)
P (association)	<0.001	<0.001	0.77	0.35	0.52
P (homogeneity)	0.16	0.31	0.95	0.93	0.85
<b>Kidney recipients (n=397)</b>					
RR (95% CI)	0.76 (0.62–0.94)	0.55 (0.41–0.74)	1.05 (0.83–1.33)	0.67 (0.31–1.45)	0.82 (0.21–3.15)
P (association)	0.011	<0.001	0.64	0.31	0.77
P (homogeneity)	0.19	0.45	0.96	0.98	0.99
<b>Liver recipients (n=536)</b>					
RR (95% CI)	0.78 (0.53–1.14)	0.43 (0.27–0.68)	NA	0.76 (0.35–1.63)	0.68 (0.31–1.49)
P (association)	0.201	<0.001		0.48	0.33
P (homogeneity)	0.14	0.09		0.47	0.14
<b>Heart recipients (n=205)</b>					
RR (95% CI)	NA	0.43 (0.26–0.70)	NA	NA	NA
P (association)		<0.001			
P (homogeneity)		0.37			
<b>Ganciclovir (n=785)</b>					
RR (95% CI)	0.67 (0.52–0.87)	0.48 (0.37–0.63)	0.87 (0.57–1.33)	0.74 (0.38–1.45)	0.74 (0.21–2.56)
P (association)	0.003	<0.001	0.52	0.38	0.64
P (homogeneity)	0.30	0.34	0.85	0.78	0.41
<b>Acyclovir (n=303)</b>					
RR (95% CI)	0.80 (0.60–1.05)	0.48 (0.27–0.83)	1.12 (0.87–1.44)	0.81 (0.33–1.98)	0.83 (0.38–1.77)
P (association)	0.114	0.01	0.38	0.64	0.63
P (homogeneity)	0.06	0.11	0.38	0.45	0.93

<sup>a</sup> NA, calculation impossible for this subgroup. CMV, cytomegalovirus.

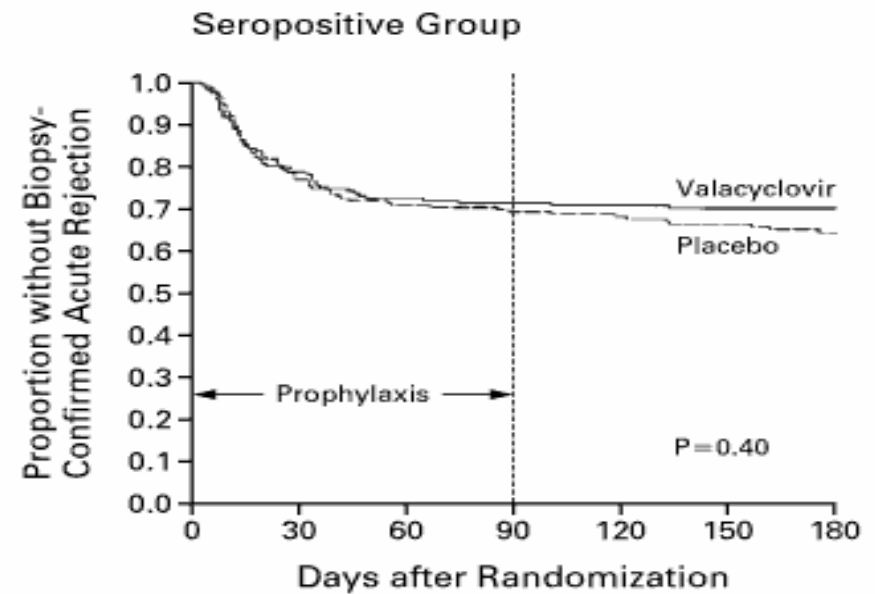
# Cytomégalo­virus et rejet aigu

- **Prophylaxie primaire par le Zelitrex :**
  - Prévention du risque de rejet aigu pour les D(+)/R(-) 26 % vs 52 %,  $p=0.001$  ( - 57%)

Lowance, NEJM, 1999



No. AT RISK			
Valacyclovir	102	66	46
Placebo	106	42	23



No. AT RISK			
Valacyclovir	204	127	80
Placebo	204	127	80

# Cytomégalovirus et greffon

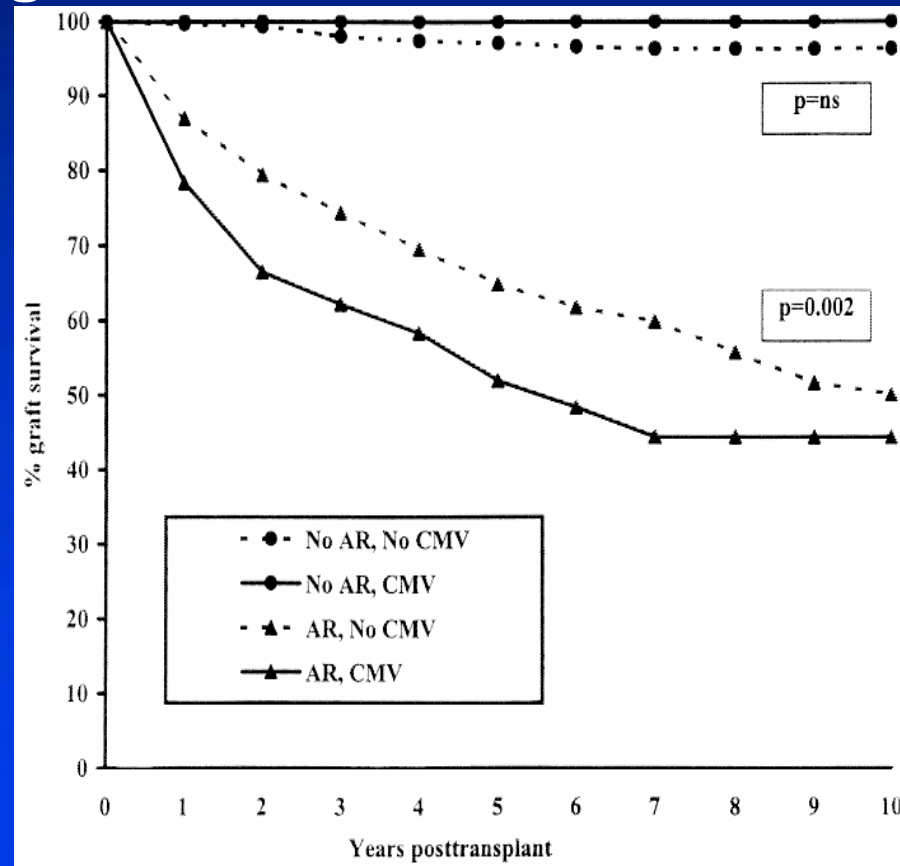
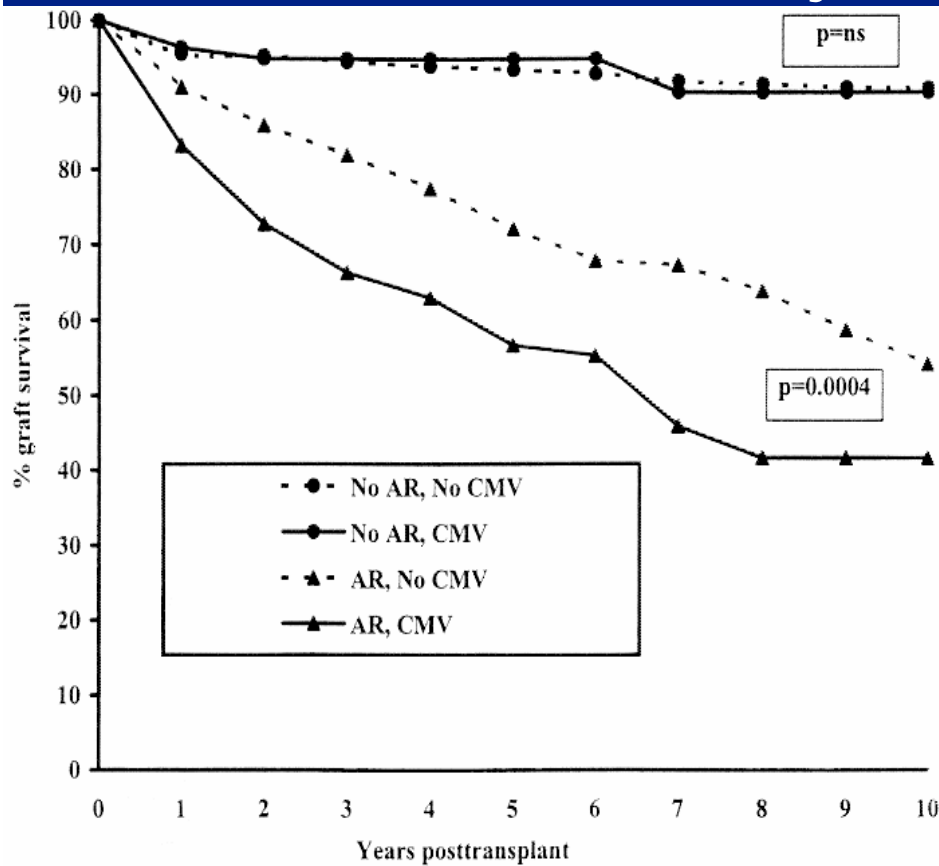
- **Rein :**
  - inclusions cytomégaliques
  - rejet aigu ? Dysfonction chronique du greffon ?
- **Foie**
  - cholangite sclérosante O 'Grady, Lancet 1988
- **pancréas**
  - pancréatite Lumbreras, Clin Infect Dis, 1995
- **Cœur**
  - athérosclérose coronarienne accélérée +++
- **Poumon :**
  - bronchiolite oblitérante
- **Diminution de la survie du greffon et du receveur**

# Cytomégalo virus et rejet chronique

- **la maladie à CMV en Tx rénale :**

- FDR significatif pour la survenue d'un rejet chronique mais seulement si rejet aigu

Humar, Transplantation 1999



Survie actuarielle du greffon avec censure des décès

Incidence des rejets chroniques prouvés par biopsie

# Cytomégalovirus et rejet chronique

- **Associé au développement d'une coronaropathie accélérée en Tx cardiaque**

- Mis en évidence dans la paroi vasculaire de greffons cardiaques avec coronaropathie accélérée

Hruban, Human Pathol 1990

- Coronaropathie accélérée prévenue par du Ganciclovir dans un modèle de Tx cardiaque murin

Lemström, Circulation, 1997

- Athérosclérose coronarienne prévenue par l'administration prophylactique de Ganciclovir pendant 28 jours chez les patients R(-)

Valantine Circulation 1999

- **Favorise la migration et prolifération de cellules musculaires lisses dans l'intima des vaisseaux (modèle murin d'allogreffe aortique)**

Lemström, J Clin Invest, 1993

# Cytomégalovirus : diagnostic

	sensibilité	spécificité	Délai/symptomes	détail
<b>Culture virale</b>	<b>faible</b>	<b>modérée</b>	<b>Corrélation pauvre</b>	<b>Délai ++</b>
<b>Ag pp65 4 – 6 h</b>	<b>Modérée à forte</b>	<b>forte</b>	<b>Bonne corrélation Faux (-) au début Pb si leucopénie</b>	<b>Pb viabilité cellules</b>
<b>DNA hybrid capture</b>	<b>forte</b>	<b>forte</b>	<b>Bonne corrélation Faux (-) au début Pb si leucopénie</b>	<b>Stores simples Trop sensible</b>
<b>PCR</b>	<b>forte</b>	<b>modérée</b>	<b>(+) avant symptômes (+) après résolution</b>	<b>Leucocytes &gt; plasma</b>

# Antigénémie PP65

- *Protéine synthétisée à la phase précoce de la réplication du CMV et exprimée à la surface de la membrane nucléaire de la cellule hôte*
- *Rapide (4 - 6 h) et quantitative*
- *Moins sensible, plus spécifique / PCR  
VPN = 100% et VPP = 94 %*
- *En l'absence de leucopénie*
- *Test moins coûteux / PCR*
- *Test diagnostic et de monitoring de la charge virale sous traitement*

# PCR quantitative CMV

- *VPP (maladie) hétérogène selon valeurs seuils de charge virale et prédiction de récurrence*
- *Monitoring de la charge virale sous traitement*
- *« ADNémie » leucocytaire*
  - > ADNémie leucocytaire sauf si leucopénie
  - Seuil à définir / type de transplantation
- *« ADNémie » plasmatique*
  - 1000 - 5000 copies/ml en Tx d'organes (ROC) ou cinétique de la charge virale en log<sub>10</sub> génomes/ml/d
- *Génotype : virulence, résistance aux anti-viraux*

# Traitement curatif de l'infection ou de la maladie

- **Traitement curatif de l'infection ou de la maladie**
  - Ne concerne que les patients symptomatiques
  - Pas de prévention des effets directs ni indirects
- **Ganciclovir IV pendant 2 à 4 semaines**
- **Pas d'efficacité de l'Acyclovir en traitement curatif**
- **Adjonction des IVIg ou CMV Ig en cas d'atteinte pulmonaire**
- **Arrêt en fin de traitement ou relais per os ?  
(Valacyclovir / Ganciclovir)**

# Traitement « pré-emptif »

- *Traitement d'une infection asymptomatique*
- *Seulement des patients à risque*
- *Prévention des effets directs ; quid des effets indirects ?*
- *Souvent associé à une baisse de l'IS*
- *Risque de rebond*
- *Risque d'échappement thérapeutique / GCV per os*
- *Permet de ne traiter que 22% à 55 % des patients et de réduire l'incidence des maladies de 0% à 6%*
- *Coût - efficacité ?*
  - Duvoux, Hepatology 1997 (foie)
  - Gotti, Clinical Transplantation, 1997(rein)
  - Singh, Transplantation 2000 (foie)
  - Dunitz, Transplantation, 2000( poumon)
  - Kelly, J H L transplant 2000 (poumon)

# Traitement prophylactique

- **Prévention des effets directs et indirects**
- **Prévention d'autres infections virales, fongiques et bactériennes**

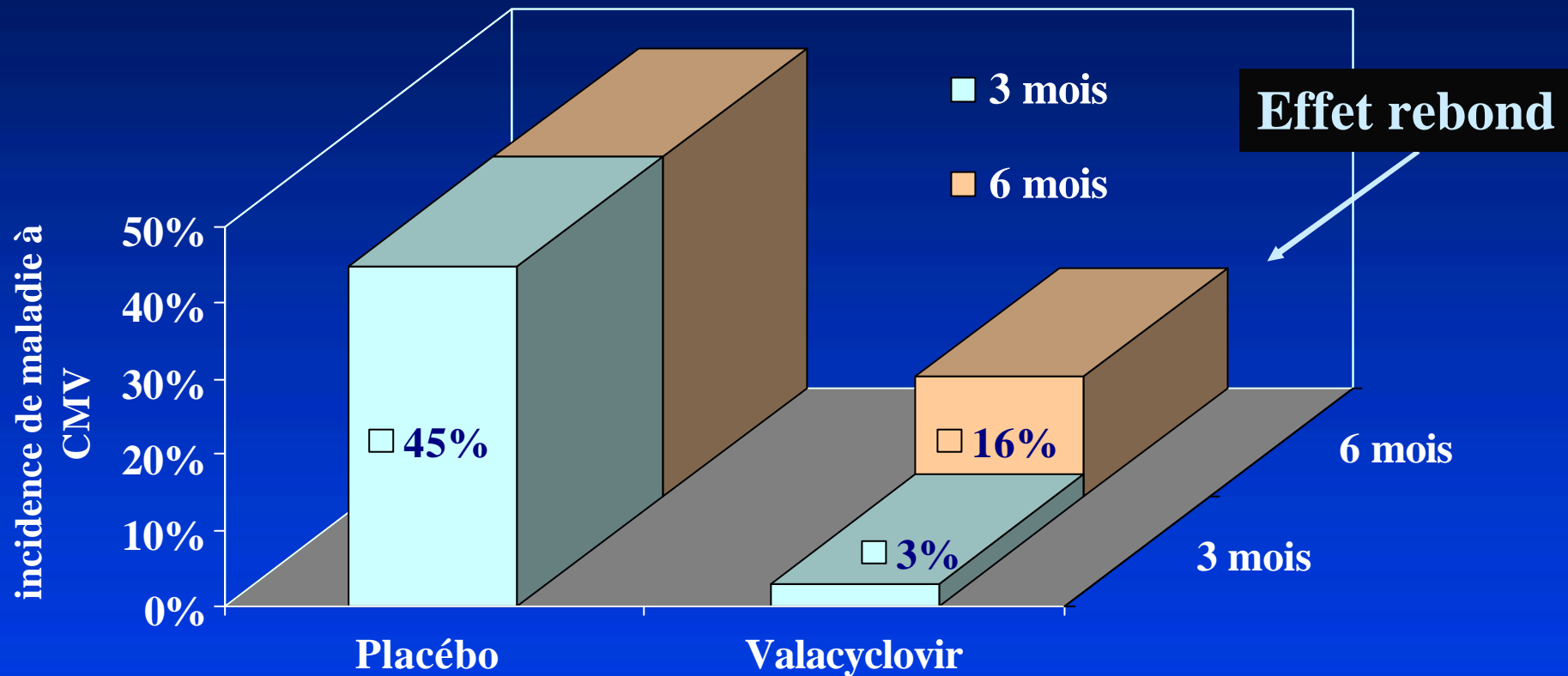
*Lowance, NEJM, 1999; Wagner, Transplantation, 2000*

- **Tous les patients (prophylaxie universelle) ou les patients à risque (prophylaxie ciblée) : D+/R-, ATG, ..**
- **Coût - efficacité pour les D(+) / R(-)**

*Legendre (rein), Kim (foie), Transplantation 2000*

- **Risque de rebond**
- **Risque de résistance pour le ganciclovir per os**

# Traitement prophylactique par Valacyclovir en Tx rénale



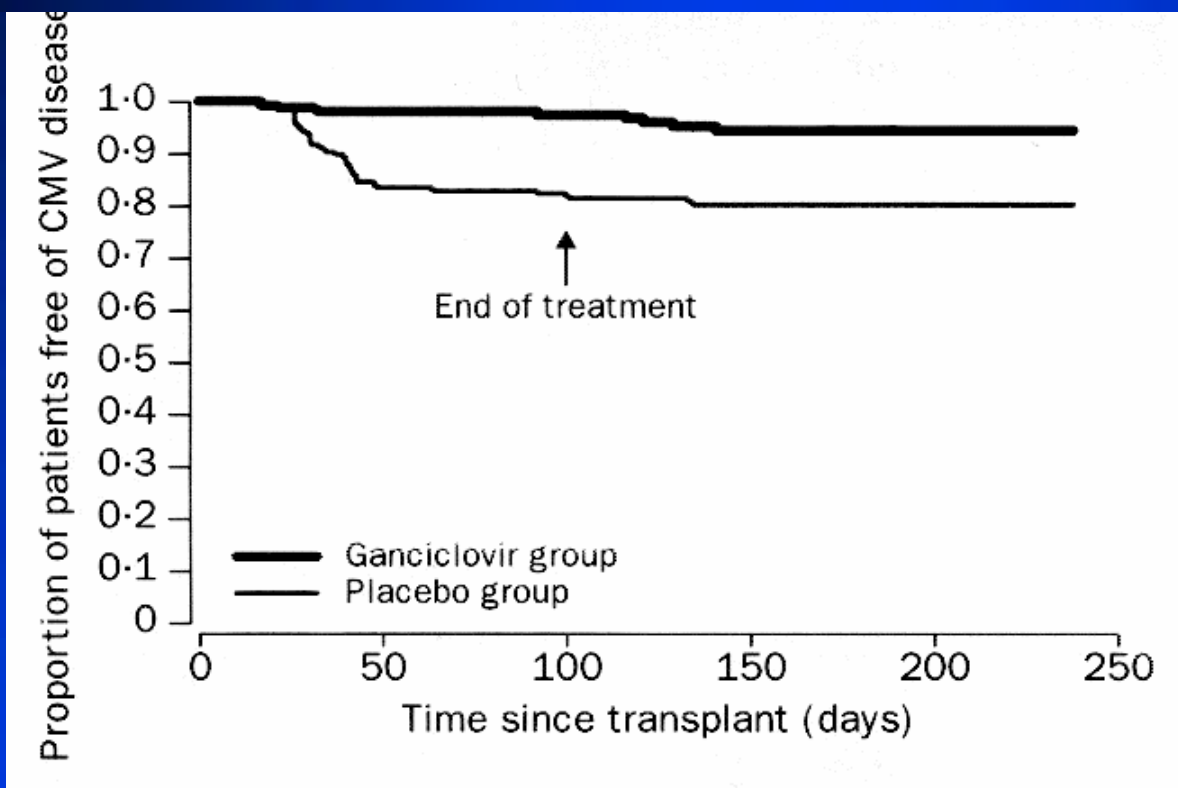
Baisse des infections herpétiques de 67 % (R-) et 84 % (R+)

Baisse des infections opportunistes de 49 % (R-)

Baisse de l'incidence du rejet aigu (R-)

Lowance, NEJM, 1999

# Traitement prophylactique par Gancyclovir oral en Tx hépatique



Gane, Lancet 1997

Ganciclovir oral  
3000 mg / jour  
versus  
placébo

- **Diminution du risque de maladie à CMV de 78 % (18.9 % vs 4.8%)**
- **Effet rebond à l'arrêt de la prophylaxie**
- **Diminution des infections 51.5 % vs 24.5 %  $p < 0.001$  sauf chez les D(+)/R(-)**
- **Diminution des autres infections herpétiques de 23.5 % vs 3.5%**

# Traitement prophylactique

*Couchoud, Pouteil-Noble, Transplantation, 1998*

- *Méta-analyse : 7 en rein, 2 en cœur, 4 en foie*
- *Effet bénéfique sur la diminution de l'infection à CMV (30%) et de la maladie à CMV (50%)*
- *Pas d'effet significatif sur la perte du greffon, le rejet chronique ou le décès*

# Stratégies de traitement

	rein		Foie, cœur, pancréas		Poumon, intestin	
	Sans ATG	Avec ATG	Sans ATG	Avec ATG	Sans ATG	Avec ATG
R(+)	1	2	3 (ou 2)	3 (ou 2)	4, 4+5	4, 4+5
D(+)/R(-)	3 (ou 2)	3 (ou 2)	3,4	3,4	4, 4+5	4+5

**1 :GCV IV thérapeutique :**

14 à 21 jours ou jusqu 'à négativation des tests

**2 : GCV IV préemptif :**

14 à 21 jours ou jusqu 'à négativation des tests

**3 : GCV oral (1 g x 3/j) ou VCV oral (1 g x 2 /j)**

pendant 3 à 4 mois

**4 : GCV IV prophylactique :**

14 à 21 jours relayé par GCV oral ou VCV oral 3 à 8 mois

**5 : IVIg anti-CMV**

# HHV-6 en transplantation

- ***Primo-infection dans l'enfance :***
  - exanthème subit
  - syndrome neuro-méningé
  - immunisation : 90 %
- ***Transmission par les sécrétions oro-pharyngées***
  - par transfusions ou greffon : non prouvée
- ***Réactivation symptomatique chez l'immunodéprimé***
- ***Infectent les lymphocytes CD4+, CD8+, et les monocytes-macrophages***

# HHV-6 en transplantation

- **Réactivation : 20 à 55 %**
- **Co-infection HHV6 et CMV ++**  
*Ratnamohan, Transplantation 1998*
- **Implication dans le rejet aigu rénal ?** *Okuno, 1990*
- **Fièvre, leucopénie, thrombopénie**
- **Pneumopathies interstitielles, rash** *Cone, 1993*
- **Dysfonction du greffon hépatique**  
*Chang Fy, Clin Infect Dis, 1998*
- **Encéphalite** *Singh, Transplantation, 2000*
- **Isolement en culture cellulaire/ Ag viraux en IHC**
- **PCR quantitative sur sérum, plasma, LCR et tissus**
- **Sensibles aux antiviraux**

# HHV3 : Varicella-Zoster Virus

## Primo-infection

- *Surtout en transplantation pédiatrique*
- *12 à 15 % des enfants en transplantation rénale*
- *42% de formes sévères*
- *Plus sévère chez les adultes (CIVD, hépatite, sepsis)*

# HHV3 : Varicella-Zoster Virus

## Réactivation

- *Zona multimérique*
- *Zona disséminé (varicelle-like), ré-infection*
- *Atteinte pulmonaire ou hépatique*
- *50 % des cas non traités disséminent*
- *Ataxie cérébelleuse, méningo-encéphalite et myélite*
- *1,5 à 14% de mortalité en cas de varicelle disséminée*

# HHV3 : Varicella-Zoster Virus

## Diagnostic

- *Culture virale (liquide vésiculaire, LBA,...)*
- *Immunohistochimie*
- *PCR DNA VZV dans LCR*
- *Ac anti-VZV dans LCR*

# HHV3 : Varicella-Zoster Virus

## Traitement : Acyclovir

- *Amélioration de la symptomatologie*
- *Fortes doses et par voie IV en milieu hospitalier pour les formes graves*
  - Limite le risque d'extension cutanée et viscérale
  - Diminution de la mortalité parmi les formes graves
- *Relais par Acyclovir per os*
- *Baisse de l'immunosuppression (MMF++)*

# HHV3 : Varicella-Zoster Virus

## Prévention et traitement

- *Contagion : J-5 à J5/éruption*
- *VZV Ig dans 72 heures prévient ou diminue la sévérité de la primo-infection*
- *Sujets immuns : quid du taux d'Ac?*
- *Vaccination des enfants non immuns avant Tx*
- *Valacyclovir : diminuerait les douleurs post zostériennes chez l'immunocompétent*
- *En cas de Zona ?*

# JC virus, virus BK, Simian virus 40

- *Famille des papovaviridae : polyoma virus et papillomavirus.*
- *Virus sans enveloppe, ADN bicaténaire, circulaire, plusieurs génotypes.*
- *70% d 'homologie*
- *Isolement du virus BK en 1971*

# Infection à virus BK

- **Contamination : par voie respiratoire au cours de la petite enfance**
- **Séroprévalence chez l'adulte: 60 à 80 %**
- **Rein et urothélium : principal réservoir de latence**
- **Prévalence de la virurie :**
  - Population générale : 0,3-6%
  - Femme enceinte : 3%
  - Patients infectés par le VIH : 25%
  - Greffe de moelle : 50%
  - Transplantation rénale : 10-45%

Randhawa, NEJM, 2000, 342

# Maladie à virus BK

- ***Transplantés rénaux***
  - Sténoses urétérales
  - Néphrite tubulo-interstitielle
  - Vasculopathie (mutant ?) T Petrogiannis-Haliotis, NEJM, 345, 2
- ***Grefe de moelle***
  - Cystite hémorragique
- ***Infection VIH***
  - Atteinte multi-organe : poumon, SNC, rétinite, rein
- ***Atteinte du rein natif en transplantation autre que rénale***
- ***Effet oncogène***

# Néphropathie tubulo-interstitielle à virus BK

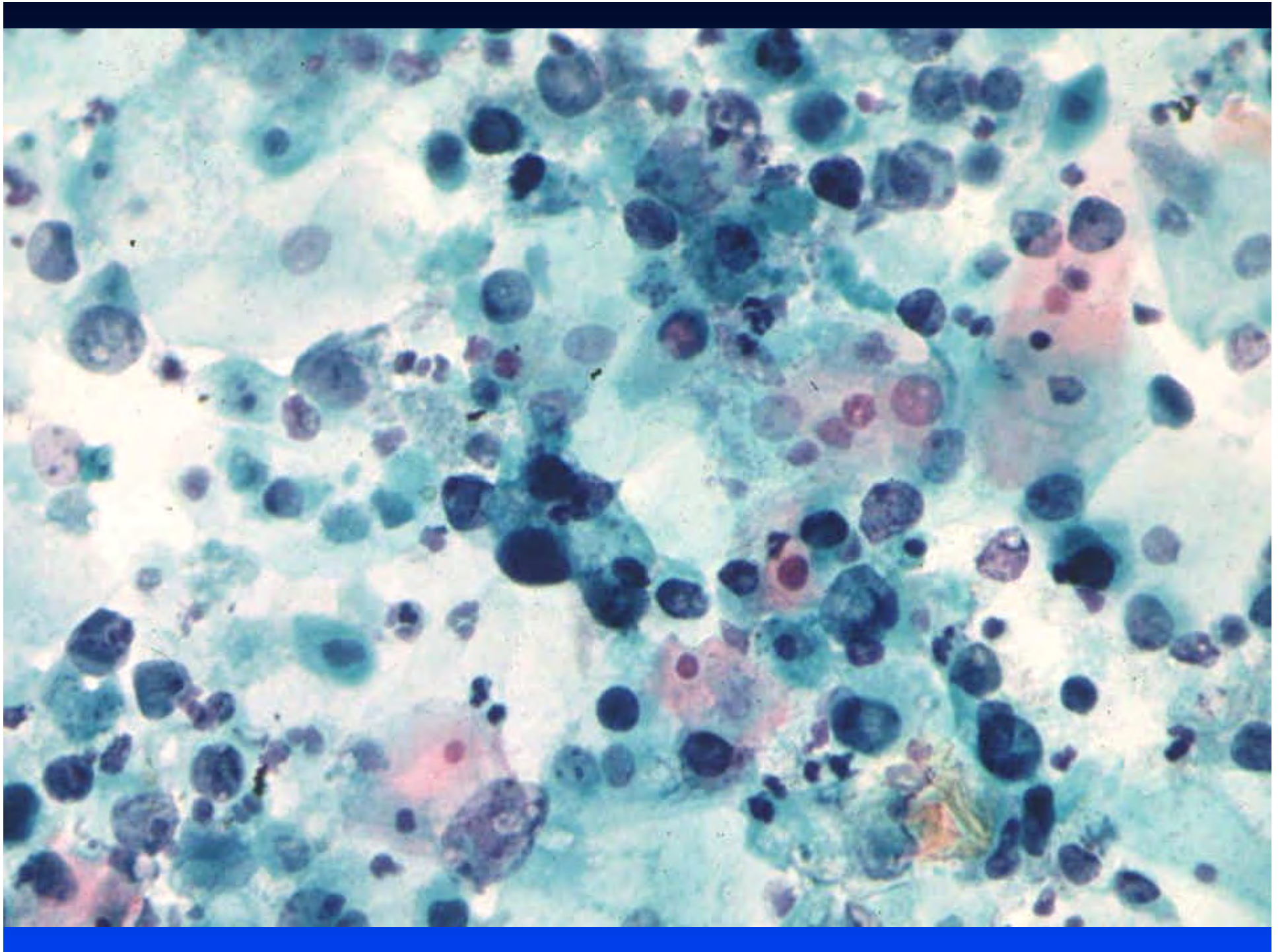
- *Émergence récente : 1995-1996*
- *5% des transplantés rénaux*
- *Médiane de survenue : 3 mois*  
*Randhawa, NEJM, 342, 2000*
- *PHRC étude prospective multicentrique en Ile-de-France*
- *Intensification de l'immunosuppression*
  - Rejets aigus ± récurrents
  - Utilisation du Prograf ± MMF
  - Sérum antilymphocytaire
- *Agression non immunologique du greffon*

# Hypothèses physiopathologiques

- *Émergence récente de variants plus virulents*  
*Chen-Hsu Chen, J. Med. Virol., 64, 2001*
- *Réactivation du virus latent*
- *Rôle du reflux vésico-urétéral ?*
- *Passage systémique au niveau des capillaires péritubulaires des tubes collecteurs*
- *Rôle de l'ischémie-reperfusion et de la réponse alloimmune?*

# Cytologie urinaire

- *Decoy cells = cellules urothéliales avec inclusions intranucléaires.*
- *Identifie la réplication du polyomavirus*
- *Valeur prédictive positive : 18%*  
*négative : 100%*



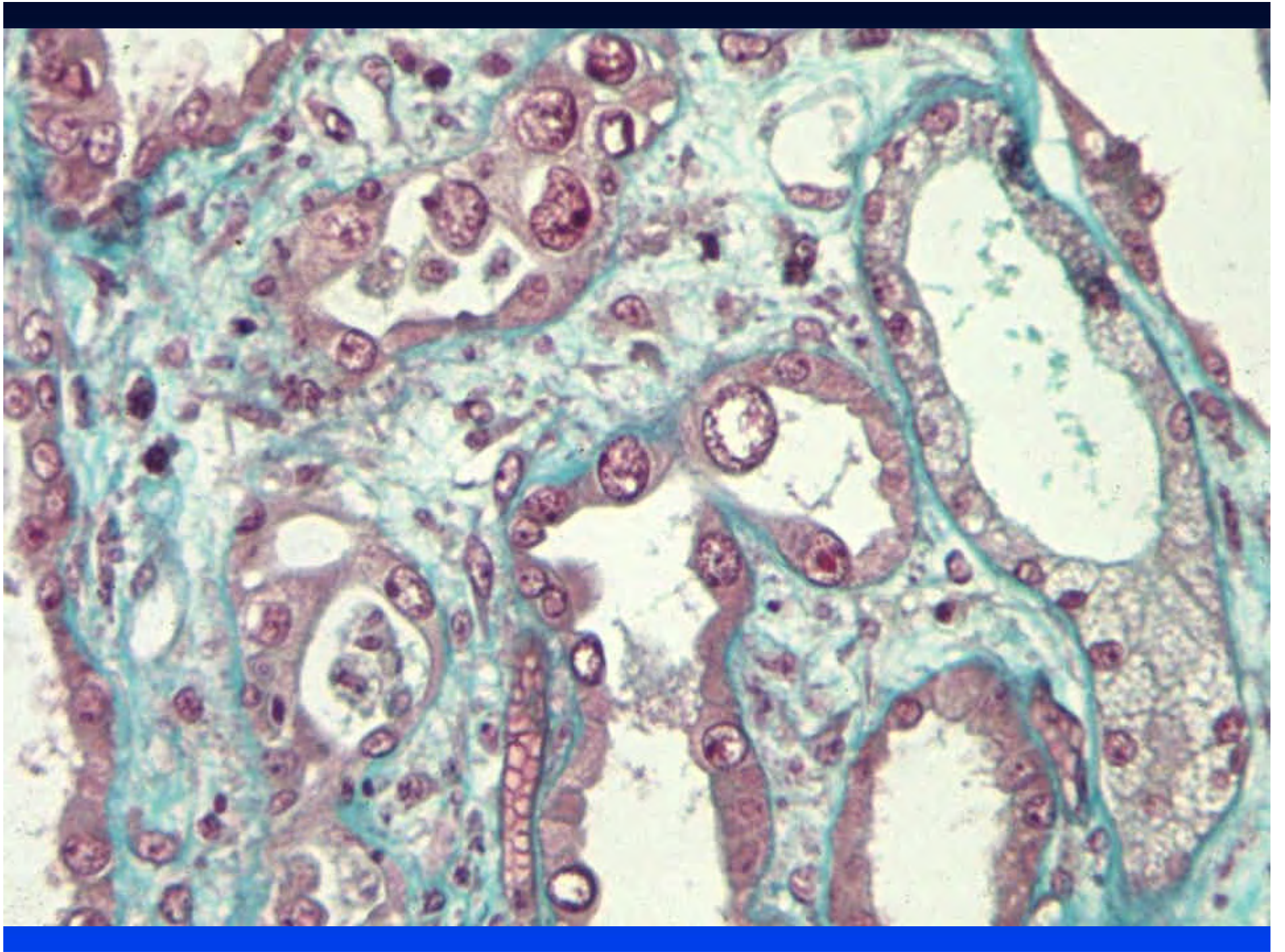
# Histologie rénale

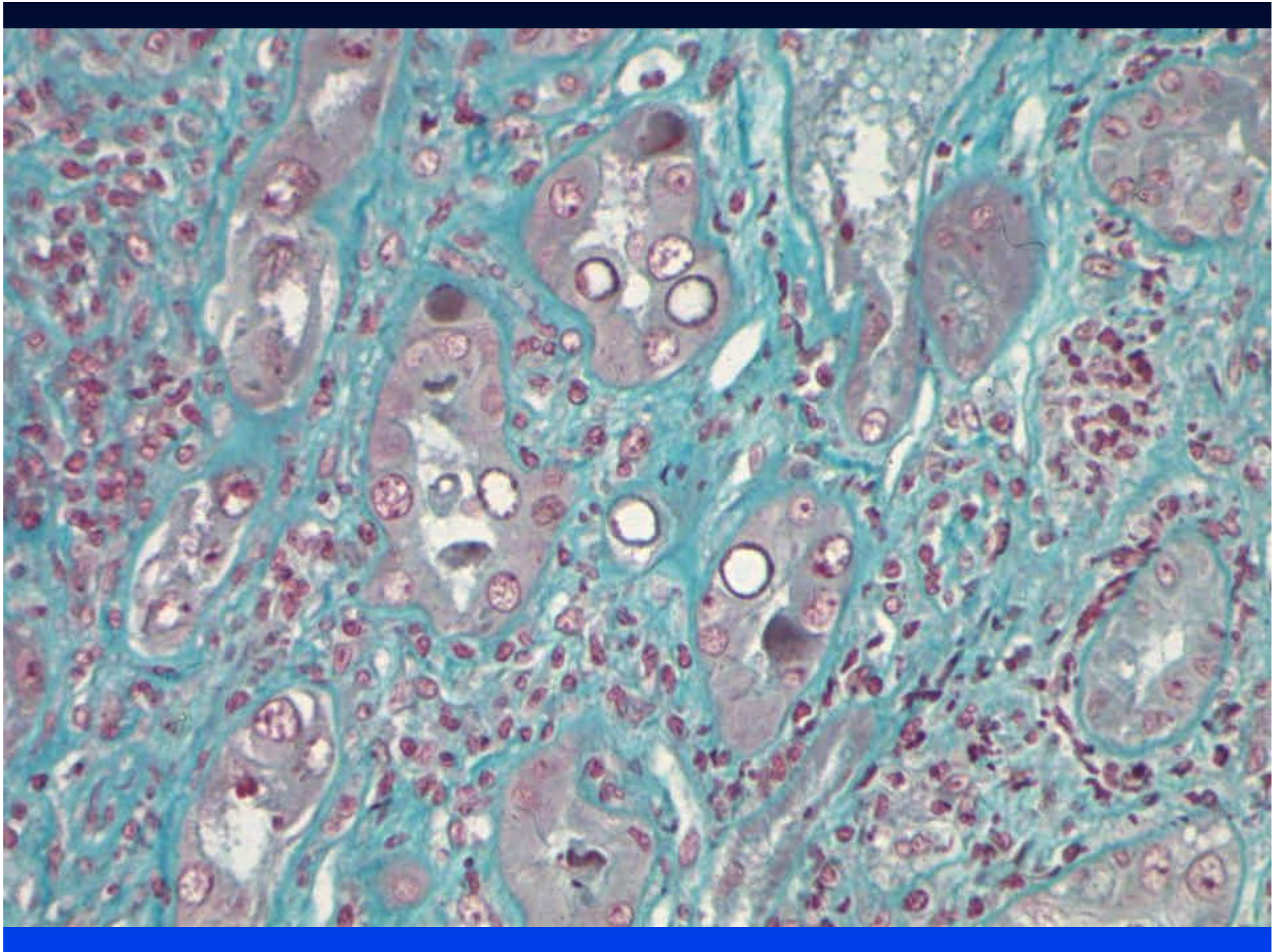
- *Tubulopathie virale prédominant au niveau de la médullaire (tubes collecteurs et distaux)*
- *Néphrite tubulo-interstitielle*
- *Inclusions virales intra-nucléaires des cellules épithéliales*

# Diagnostic histologique

## Effet cytopathogène

- *Nécrose des cellules tubulaires*
- *Mise à nu de la membrane basale tubulaire.*
- *Inflammation cellulaire polymorphe*
- *Fibrose mutilante évolutive*





# Diagnostic virologique

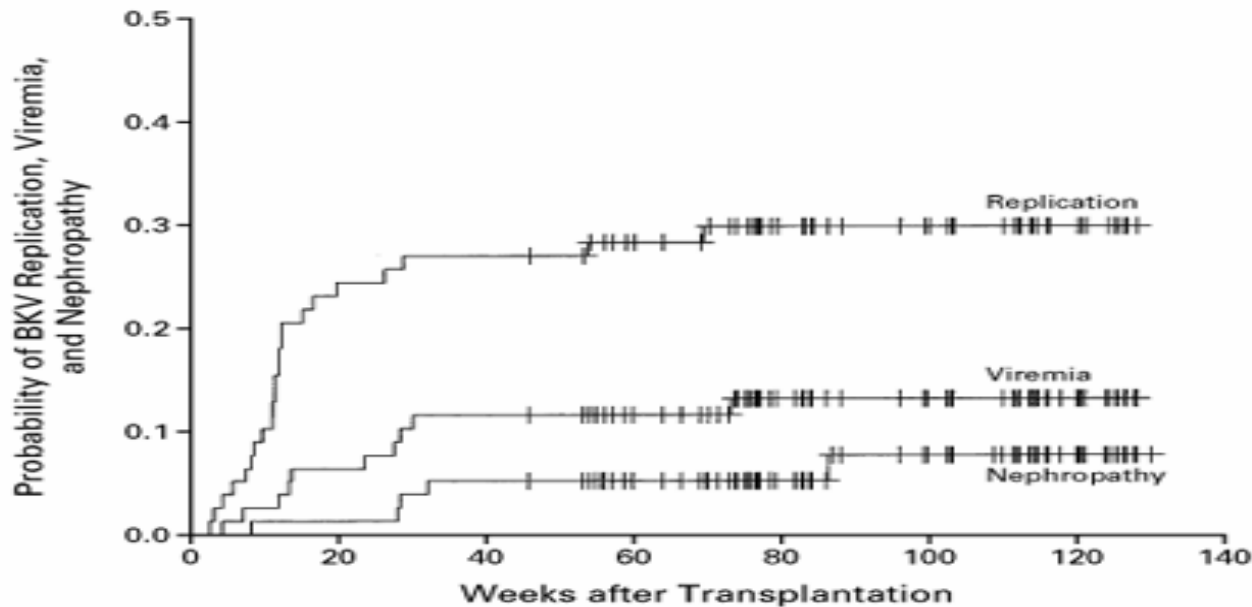
- ***IHC sur la cytologie urinaire et sur les cellules tubulaires rénales :***
  - Ac monoclonaux murins anti SV40.
  - Ac anti-papillomavirus humain (DAKO)
- ***Détection du génome du virus BK par PCR quantitative:***
  - dans le rein et dans les urines
  - dans les cellules du sang périphérique (monitoring)
- ***Hybridation in situ sur tissu***

# PCR plasmatique

- *Qualitative et quantitative*
- *Sensibilité: 100% , spécificité: 88%*
- *VPP: 82 % - VPN: 100 %*
- *Monitoring de l'efficacité thérapeutique*
- *Corrélation entre PCR BKV plasmatique et NTI  
BKV ?*

# Néphropathie à virus BK place de la charge virale

- Charge virale à virus BKV : avec et sans néphropathie  
28 000 vs 2000 copies/ml ( $p < 0.0001$ )
- Si néphropathie, BKV DNA  $> 7700$  copies/ml (max 10 millions)
- La charge virale reste basse en l'absence de néphropathie



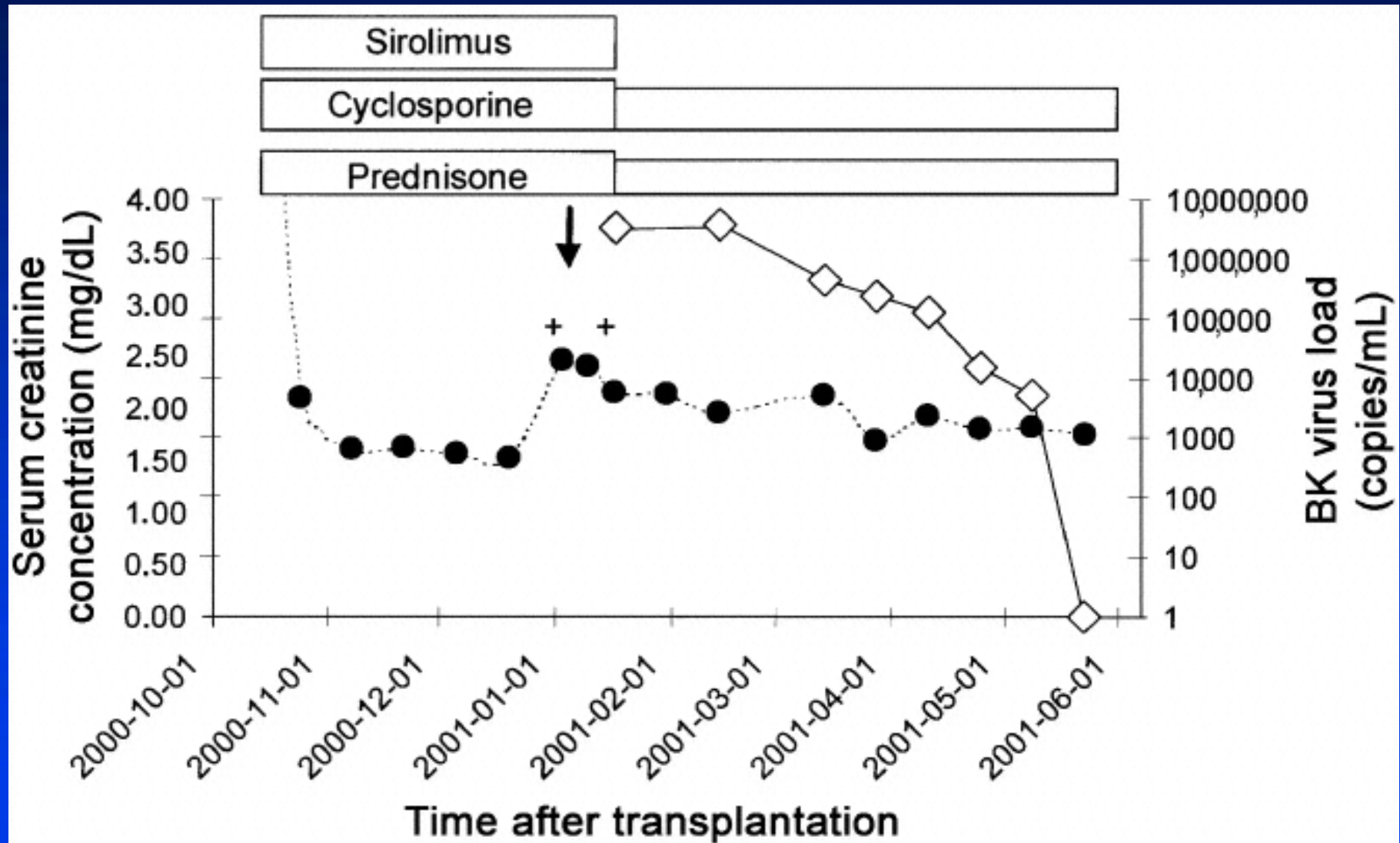
HIRSCH HH, NEJM,  
Août 2002

# Traitement

- *Efficacité non démontrée : Ganciclovir, Immunoglobulines, corticoïdes ?*
- *Efficacité partielle de la baisse de l'IS.*
- *1 cas rapporté de succès avec la Vidarabine en greffe de moelle (cystite hémorragique)*
- *Cidofovir en transplantation rénale ?*

# Impact de l'arrêt du Sirolimus sur la PCR BKV et la fonction du greffon

H. Hirsch, J of Infect Dis, 2001, 184



# Conclusion : virus et Transplantation

- *Principale complication infectieuse à la phase initiale*
- *Favorisée par la réponse allogénique et l'immunosuppression*
  - ATG, Cellcept pour le CMV et le VZV
  - Prograf + Cellcept pour le virus BK
- *Influence la survie patient et greffon*
- *Traitement prophylactique ou préemptif ?*
- *Au futur :*
  - L'immunothérapie adoptive
  - Tétramère MHC Classe I-pp65



# Cidofovir Analogue de la Citidine

- *Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN polymérase virale*
- *Élimination exclusivement rénale avec sécrétion au niveau du tube contourné proximal*
- *Concentration tissulaire rénale ++++*
- *Néphrotoxicité : protéinurie (40%), tubulopathie proximale, insuffisance rénale Bagnis, Therapie, 1999*
- *Cystite hémorragique en greffe de moelle Held, BMT, 2000*
- *Néphropathie interstitielle à virus BK*
  - Vats, Transplantation , 2003 : 4 patients
  - Kadambi, Am J of Transplantation, 2003 : 2 patients

# Cidofovir : protocole et limites

- **Protocole :**
    - 0.25 mg / kg / jour en 1 cure IV / 15 jours
    - hydratation +++
    - pas de Probenecid
    - surveillance d'une dysfonction tubulaire proximale
  - **Jusqu'à négativation de la PCR plasmatique**
  - **Pas d'essai contrôlé : effet propre / baisse simultanée de l'immunosuppression**
  - **Pas de négativation de la virurie**
  - **Risque de néphrotoxicité surajoutée**
  - **N'empêche pas l'évolution vers la fibrose**
- Kadambi, AJT, 2003*
- **limiter la baisse de l'immunosuppression ?**
  - **Accélérer la disparition de la virémie ?**

# Conclusion

- *Infection opportuniste émergente à tropisme rénal*
- *Reflet d'une sur-immunosuppression*
- *Traitement : baisse de l'IS, Cidofovir ?*
- *Importance de la cytologie urinaire*
- *Importance de la PCR plasmatique quantitative*
- *Confirmation par histologie rénale*
- *Pronostic effroyable : 45 % de perte du greffon*
- *Quid de la retransplantation : indication de la transplantectomie ?*

# Evolution des hépatites chroniques virales B et C en transplantation

- **Fréquent:** - HBV < 5% (45% avant 1985)  
- HCV: 10 to 65%

*Pol et al. Kidney Int 1995 Legendre et al. Transplantation 1997*

- **Chronicité: 75% HBV & 90 -100% HCV**

*Fornairon et al. Transplantation 1996*

- **Virémie élevée (hépatite fibrosante cholestasiente)**

*Zylberberg et al. Transplantation 1998*

- **Modification de la réponse immunitaire**

- $\beta$  clairance spontanée de l'Ag HBs
- $\beta$  séroconversion spontanée Ag HBs - Ac anti-HBs

*S Fornairon, Transplantation, 1996*

- **Réactivation virale induite par les anti-rejets**

*F. Degos, Gastroenterology, 1988*

# Evolution des hépatites chroniques virales B et C

- *Majoration du risque d'hépatocarcinome*
- *Détérioration histologique spontanée dans 82 à 86% des cas (vs 20% chez l'immunocompétent)*
- *Pas de différence sur la survie globale mais une surmortalité d'origine hépatique*
- *Co-infection HCV : facteur synergique sur la détérioration histologique*

*S Fornairon, Transplantation, 1996 & S Pol. Lancet 1990*

# TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES B (1)

## INTERFERON ALPHA

- *Annulation de la réplication virale et stimulation de la réponse immunitaire*
- *Limites de l'Interféron alpha en transplantation rénale:*
  - induction de rejet
  - néphrotoxicité directe
  - syndrome d'hyperperméabilité capillaire.

Young Ok Jung, Transplantation 1998

# TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES B (2)

## LES ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES

- *Inhibition de la réplication du DNA viral (inhibiteur de la transcriptase reverse)*
- *Pas d'effets sur l'immuno-modulation*
- *Efficacité prouvée chez l'immunocompétent avec amélioration du score histologique*
- *Prévention de la ré-infection du greffon après transplantation hépatique pour cirrhose virale B*
- *Émergence de mutants d'échappement thérapeutique au 3TC (14 à 25%)*

# TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES B (3)

- **Clairance de l'HBV DNA sérique par le 3TC :**
  - dans 96% des cas chez l'immunocompétents  
C.L. Lai, NJEM 1998  
J.L. Dienstag, NEJM 1999
  - dans 90% des cas en greffe hépatique  
L. Grellier, Lancet 1996
  - dans 100% des cas en transplantation rénale  
Y. Ok Jung, Transplantation 1998  
L. Rostaing, Transplantation 1997
- **Taux de séroconversion élevé pour l'Ag-HBe :  
75% vs 16% chez l'immunocompétents**  
C.L. Lai, NJEM 1998  
J.L. Dienstag, NEJM 1999

# Effcacité de la Lamivudine

- *Disparition de l'ADN viral*
- *Séroconversion dans le système HBe*
- *Normalisation des transaminases sériques`*
- *Amélioration des signes d'activité histologique*

# Échappement à la Lamivudine

- *Plus fréquent chez l'immunodéprimé vs l'immunocompétent (Vallet, AFEF 2000)*
- *Plus fréquent en cas d'absence de séroconversion HBe*
- *23 % à un an, 38 % à 2 ans et 49% à 3 ans*
- *Risque corrélé à la charge virale pré-traitement*
- *Émergence de souches résistances présentes avant traitement (pression de sélection)*
- *Indication de l'Adefovir*

# Réactivation à l'arrêt de la Lamivudine

- *Souvent décidé devant le risque d'échappement*
- *Survient malgré une séroconversion HBe et une négativation de la PCR*
- *Sans influence du statut immunitaire*
- *Réactivation sévère dans environ 20 % des cas (surtout patients cirrhotiques)*

# Traitement par Lamivudine

## Bénéfices d'un traitement ininterrompu

- *Amélioration histologique significative, déjà décrite chez les sujets immunocompétents*
- *Amélioration de l'activité N.I. sans progression de la fibrose*
- *Prévention de l'intégration intra-hépatocytaire du DNA viral à un stade précoce de l'infection ?*
- *Impact sur le risque d'hépto-carcinome ?*
- *Évaluation à trois ans de traitement ...*

*C.L. Lai, NEJM 1998, J.L. Dienstag, NEJM 1999*

# Traitement par Lamivudine : limites

## Quiescence du virus de l'hépatite B

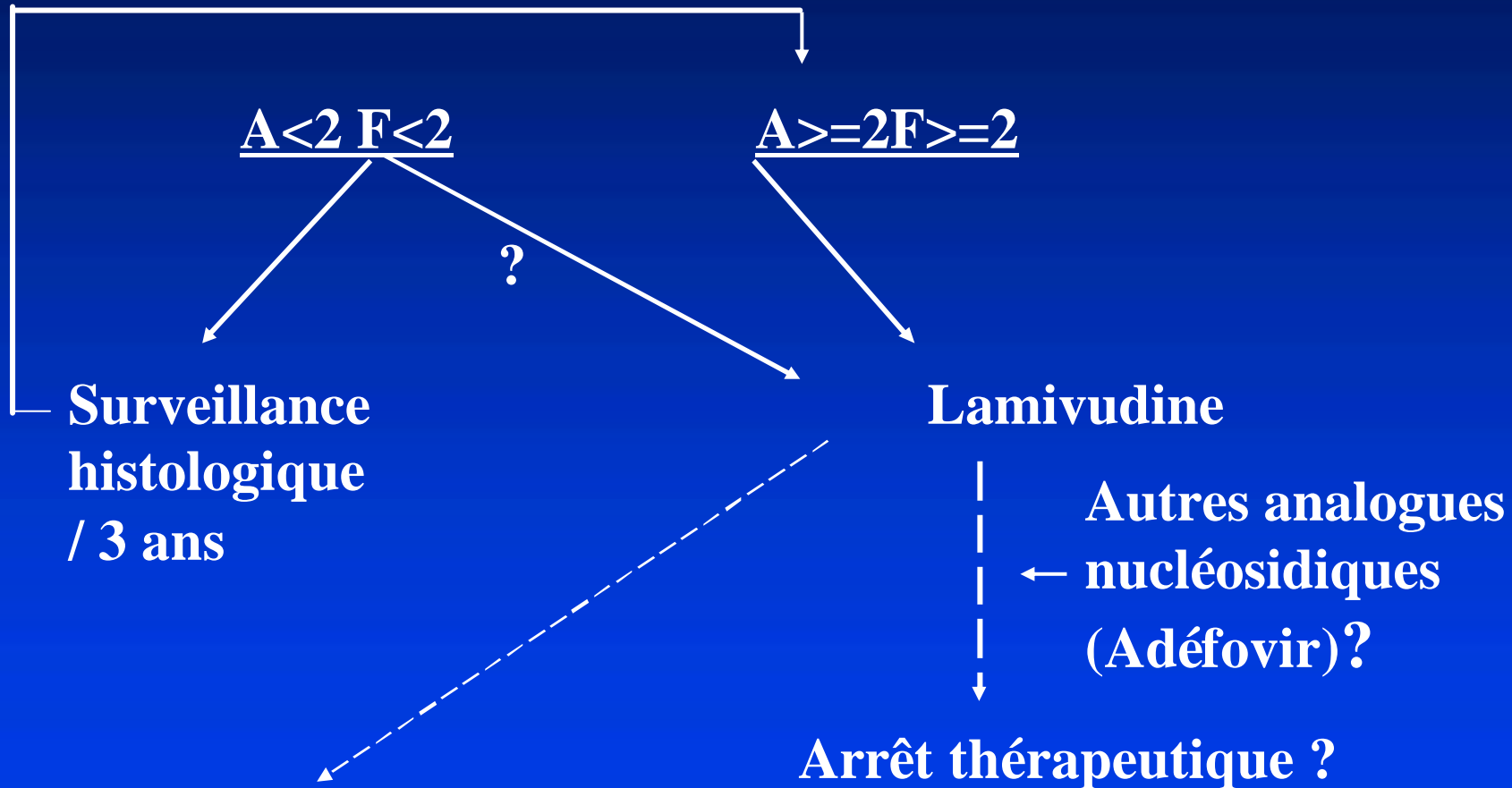
- *Pas de disparition de l'Ag-HBs*
- *Taux très élevé de rechute si arrêt du 3TC*

*J.L. Dienstag, NEJM 1999*

- *Pas de changement du taux intra-hépatique d'HBV DNA (en H.I.S.) avant et après traitement*
- *Peu ou pas d'effets du 3TC sur l'élimination du brin épisomal (DNA super enroulé) au sein de l'hépatocyte*

*C.L. Lai, NJEM 1998*

# Comment les traiter ?



**Double transplantation  
rénale et hépatique chez le cirrhotique ?**

Stanislas Pol

# Impact du traitement immunosuppresseur

- *79 patients HCV et/ou HVB (+), Tx rénaux, 1973-90*
- *Doses réduites (Gpe II) ou arrêt AZA (Gpe I)*
- *Prospectif, non randomisé*
- *Amélioration significative du bilan hépatique (G I)*
- *Détérioration du score histologique (Gpe II)*
- *Plus de décès avec greffon fonctionnel (surtout par infection et cirrhose) (Gpe II)*

# Azathioprine et hépatotoxicité en transplantation rénale

- *Essentiellement présente en cas d'infection VHB et/ou VHC chronique*
- *Favorise la nécrose hépatocellulaire*
- *Provoque une cholestase intra-hépatique (lésions des canaux biliaires interlobulaires)*
- *Diminution du métabolisme hépatique de l'Aza et des métabolites toxiques en cas d'hépatite virale chronique*

# Traitement immunosuppresseur Mycophénolate mofétyl

- ***Pas de modification des tests hépatiques***
- ***Augmentation de la virémie VHC***

*Rostaing, Transplantation 2000*

- ***Virémies VHC ou VHB comparables***

*Sumethkul, trans Proc, 2002*

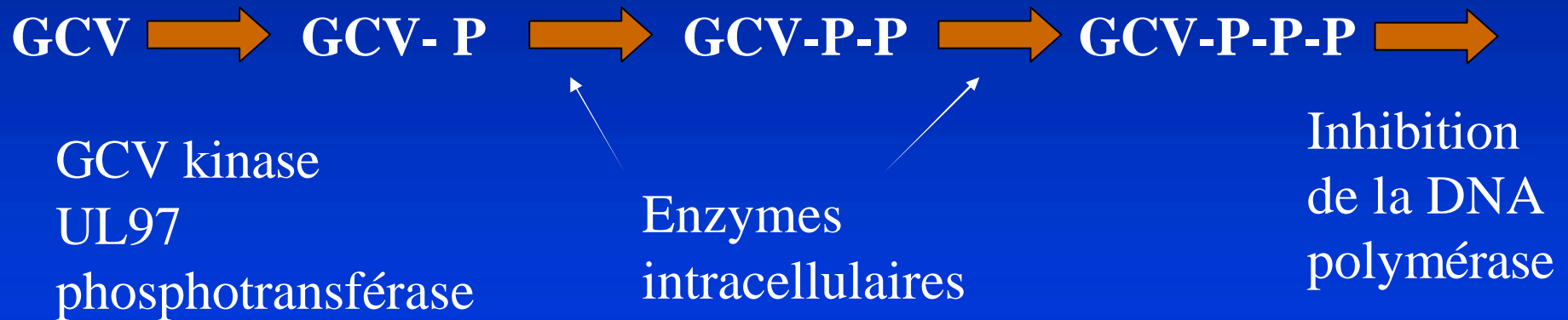
- ***Effet immunosuppresseur supérieur ?***

- Inhibition ++ de la synthèse d'anticorps ?
- ® Diminution de la clairance du VHC par les Ac

# Résistance au Ganciclovir

Drew, Am J Transpl; 2001

Cellules  
Infectées  
par CMV



**Les deux sites de mutations  
Génotypiques au ganciclovir**

