

Bilan Virologique des transplantés

Laboratoire de Virologie
CHU Saint-Louis, Paris

*François Simon,
C. Scieux, Félix Agbalika,
Pierre Palmer, Jérôme Legoff, Thomas Mourez*

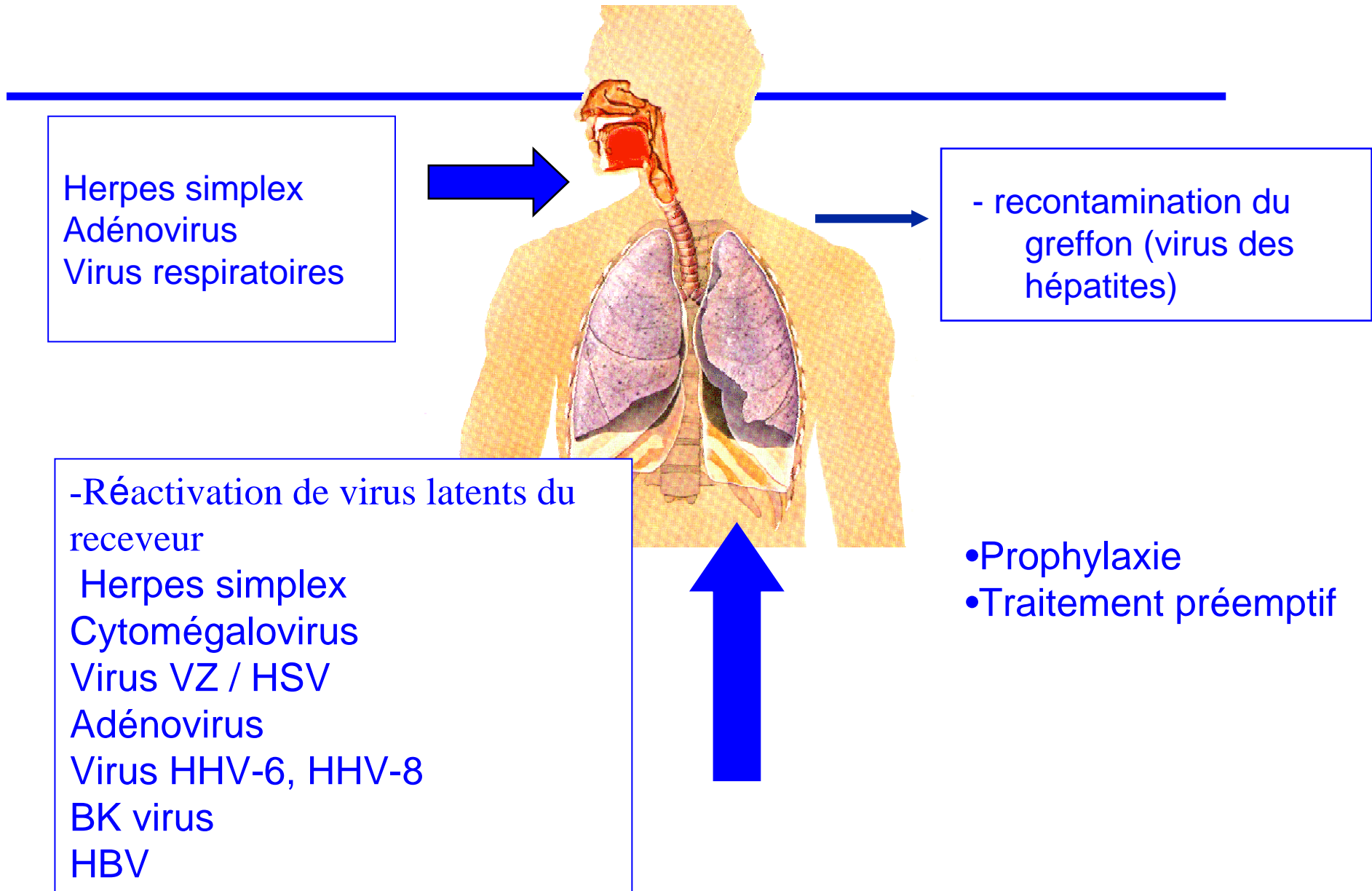
France : greffes 2002 -2005 :

Donneurs

Prélèvements sur sujets en état de mort encéphalique		2002	2003	2004	2005
Sujets prélevés	Nombre	1 198	1 119	1 291	1371

1.172 greffe de moelle en 2005

Réactivation de virus latents chez le sujet immunodéprimé



Les principaux agents

- ◆ CMV responsable de pneumonie chez l'allogreffé & transplanté pulmonaire , traitement préemptif des patients à risque
- ◆ VZV Infections pulmonaires rares,
- ◆ HSV utilisation large de (val)aciclovir chez patients à risque
- ◆ EBV Lymphomes
- ◆ HHV-6 Infections respiratoires
- ◆ HHV-8 Kaposi pulmonaire/syndrome de Castleman

- ◆ BK virus cystite hémorragique, insuffisance rénale, pneumonie

- ◆ Adénovirus Infection systémique sévère chez allogreffé de CSH (patients jeunes, greffe non apparenté, GvH, autres infections en cours)

- ◆ Virus respiratoires

- ◆ Entérovirus lors des agammaglobulinémies

- ◆ HBV

Risque viral & période post-greffe

- ◆ Selon les types de greffes, l'immunodépression induite sera variable
- cellules souches alloG / autoG
 - M1 neutropénie induite + conditionnement : HSV, VRS, bact, Candida, Aspergillus
 - M2-3 ID cellulaire et GVHa : id + CMV, EBV, VZV, HHV6, adénoV
Avec l'alloG => risque GVH aggravant les risques
 - > M3 : ID cellulaire & hypogammaglobulinémie :
- organes solides
 - M1 risque dominé par HSV
 - M1-6 : CMV, adénoV
 - > M6 : selon l'ID induite, EBV

Symptomatologies particulières

- ◆ Symptomatologie le plus souvent forme classique, mais plus fréquemment :
 - Pneumopathie, oesophagite à HSV
 - Pneumopathie à HHV6
 - Atteinte intestinale, hépatite à CMV (toutes localisations)
 - Varicelle maligne
 - Lymphoprolifération post-greffe à EBV
 - Infection disséminée à adénoV
 - Virus respiratoires « banals » d'évolution très rapide (VRS, influenzaV, parainfluenzaV, métapneumovirus, coronavirus)
- ◆ Manifestations cliniques GVH (intestinales, cutanées et hépatiques) proches de celles de certains virus

Démarche diagnostique - 1

AVANT

Connaissance du statut du donneur (qualification biologique des organes, tissus, cellules)

Receveur : détermination du risque en pré-greffe - sérologies

APRES :

Peu d'intérêt des sérologies en post-greffe sauf primo infection

- antigènes viraux (virus respiratoires) encore d'actualité
- génome (adénoV, groupe Herpès),
- quantification virale +++

Démarche diagnostique - 2

Confirmation du rôle pathogène du virus détecté :

- primo infection et détermination des statuts : sérologies
- Différenciation latence/réplication
recherche ARN messagers viraux CMV
- Techniques quantitatives : (Ag, culture)
prélèvements pas toujours standardisés avec seuils établis
- Etude cytologique/biopsies et isolement
cellules avec inclusions \pm marquage immunologique
- Marqueurs sanguins de réplication virale ADN quantifiés

CMV – EBV - HHV6 – HHV8
virus BK, Adénovirus ,

Les moyens du diagnostic et du suivi des transplantés

Diagnostic Les prélèvements



- Sang
 - sur tube sec pour les sérologies
- Liquide céphalo-rachidien (LCR)
 - sur pot sec
- Sécrétions nasales ou rhinopharyngées
 - Aspiration (à préférer)
 - Ecouvillon avec milieu de transport = virocult
- Selles, urines
 - Pot sec stérile
- Vésicules et ulcérations cutanéomuqueuses
 - Ecouvillon avec milieu de transport = virocult
- Fragments de tissus (biopsie)
 - Pot sec stérile



Transport rapide
4H max
pour quantification du
génom viral
sur tube EDTA ou ACD
sang total
plasma



Statuts immunitaires vis-à-vis des infections virales : sérologies virales



- ◆ - forte automatisation
- ◆ - Rendu des résultats de qualité dans l'heure possible
- ◆ - Mais grande différence de qualité inter – tests en VPP et VPN
- ◆ - Certains tests anticorps non ou peu commercialisés

Bilan virologique sérologique et moléculaire pré transplantation du donneur

- Qualification obligatoire vis-à-vis des
 - » Sérologies anticorps HIV 1-2 , Ag HIV
 - VHB : Ag HBs, anticorps anti HBc, anti HBs
 - VHC,
 - HTLV1-2,
 - CMV IgG
 - EBV Ig anti - VCA ou antigène totaux
 - toxo, syphilis
 - » Réalisation différées des PCR ARN VHC et VIH (à froid)
 - » Ces tests étant réalisés lors du DDS
 - » Non obligatoire mais d'intérêt
 - » - PCR ADN, HBV si anti HBc isolé,
 - » - Sérologie HHV-8 , palu ?

Performances variables des dépistages sérologiques

- ◆ grande qualité des tests VIH et Hépatites
- ◆ Moyenne pour le groupe des *herpes viradae* de 1 à 5 et d'interprétation parfois complexe
- ◆ « Artisanale » pour les Herpes 6-8, le BKv
- ◆ Nulle ou inexistantes pour les adénovirus et les virus respiratoires



Analyses critiques des résultats

Performances variables des PCR

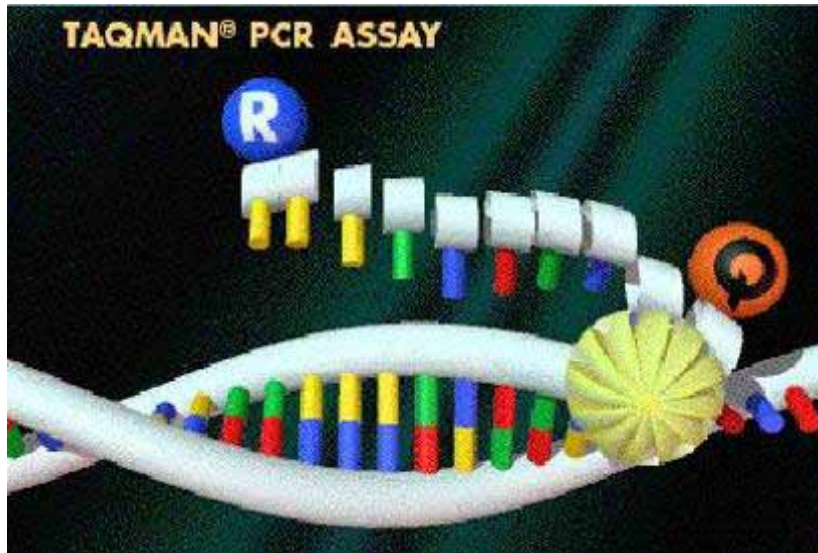
- des tests parfois ultra automatisés et standardisés
- Vs
- des tests totalement artisanaux

- Prédominance PCR en temps réel
- Standardisation dans l'avenir de certains tests ??
CMV, EBV,.....



Contrôle de qualité inter
laboratoire à développer

PCR en temps réel 1.



Technologie Taqman

Très grande linéarité : de 40 à 10 millions de copies /mL
Peu ou pas de dilution mais gros volumes d'échantillons
>> 1 ml de plasma par réaction



PCR en temps réel 2: Extraction d'ADN

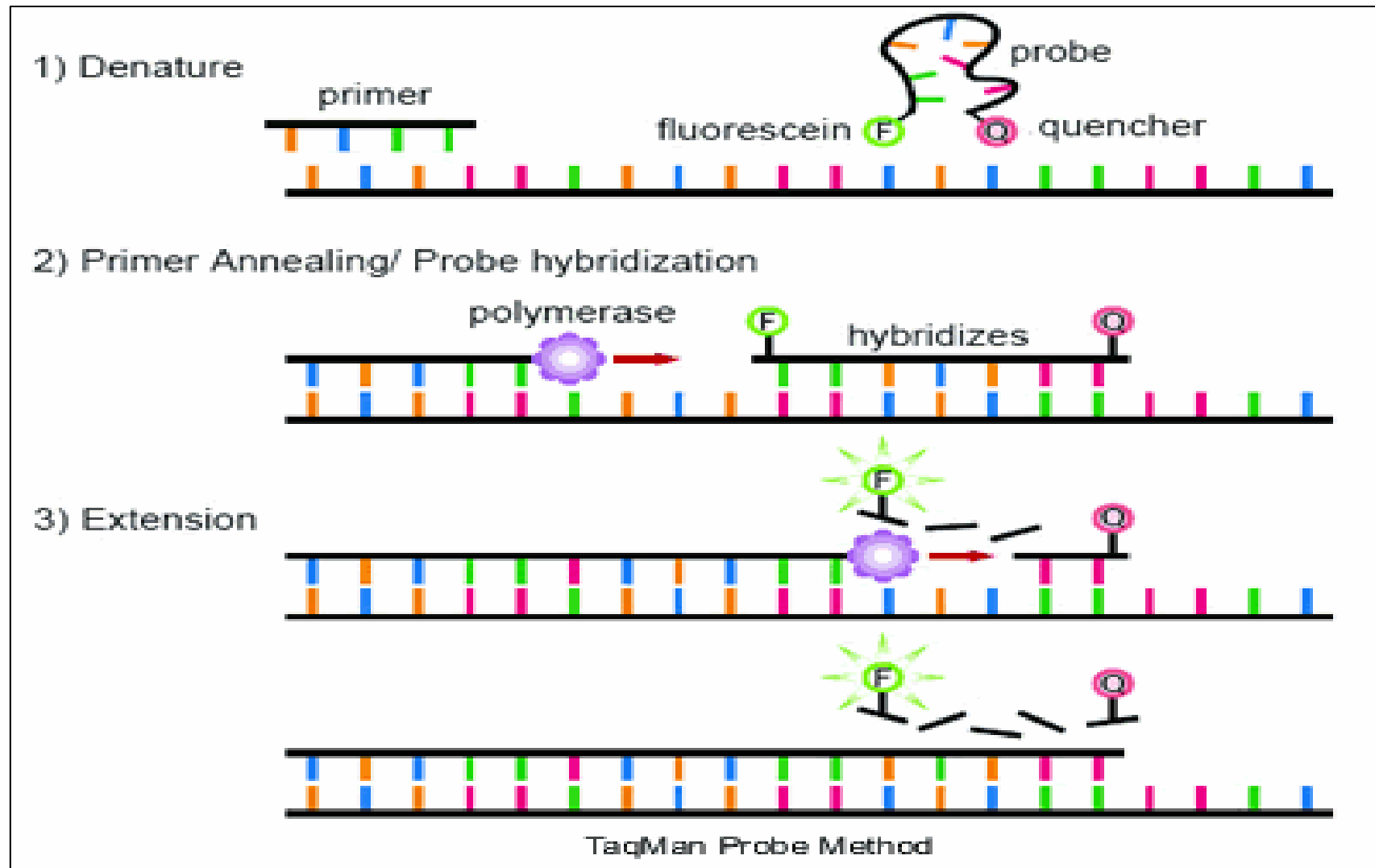
Plasma
Sang total
Urine
Autres prélèvements :



Automation variable



PCR en temps réel : principe 3.

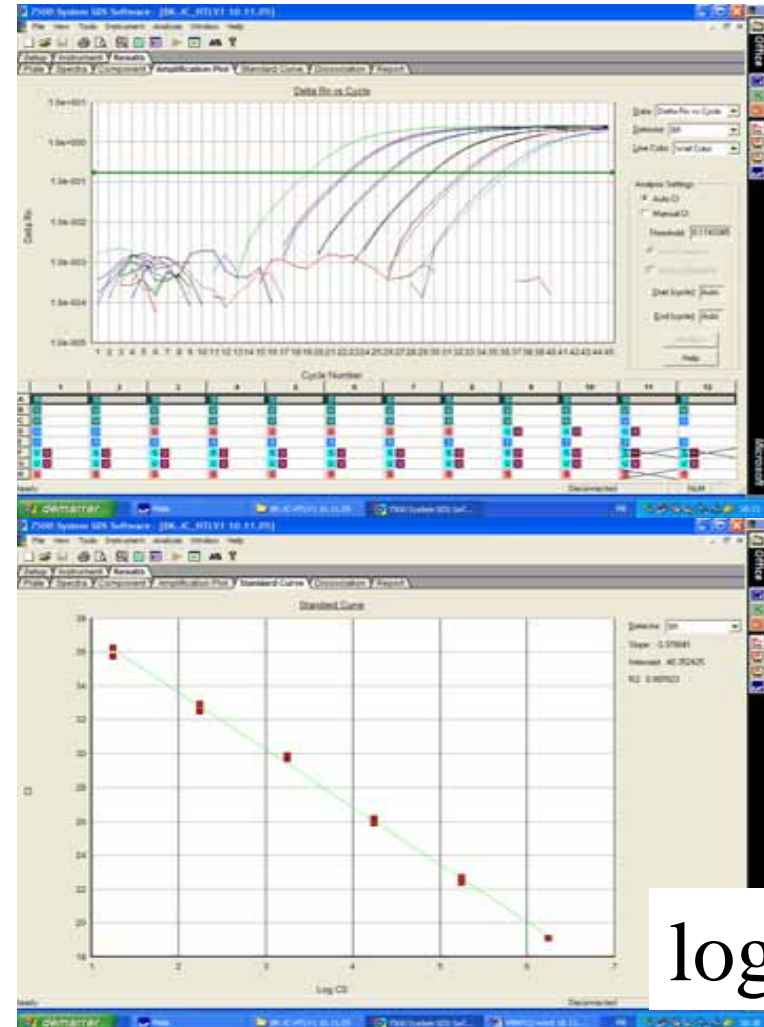


PCR temps réel 4.

Amplification
des standards quantitatifs

Droite d'étalonnage

Charge virale
copies/ml **(log)** C_T

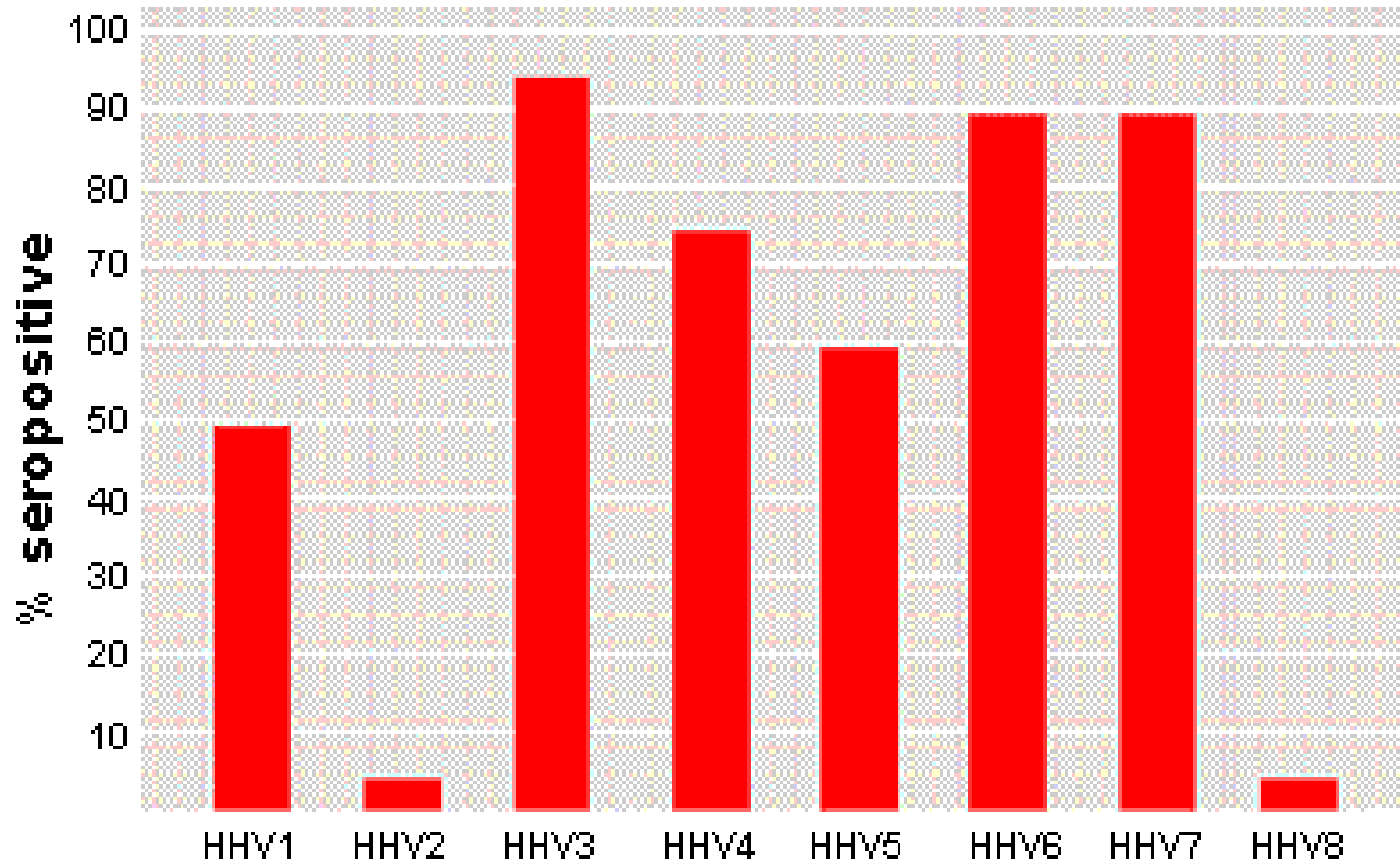


PCR temps réel 5 .

- ◆ En temps réel se signifie pas rapidité
- ◆ Gestion complexe des « run » et pas de dispositif unitaire actuellement (sauf entérovirus)
- ◆ Grande variabilité entre tests commerciaux à fort débit(HIV, Hépatites) et autres virus : technique « maison » le plus souvent
- ◆ St-L : sont en temps réel
 - HIV-1, HBV, HCV commerciales
 - HSV1/2, VZ, CMV, EBV HHV-6, HHV-8 , ADV, JC/BKv mise au point localement

Principales infections virales lors des transplantations

Prévalence des infections par HHV population générale



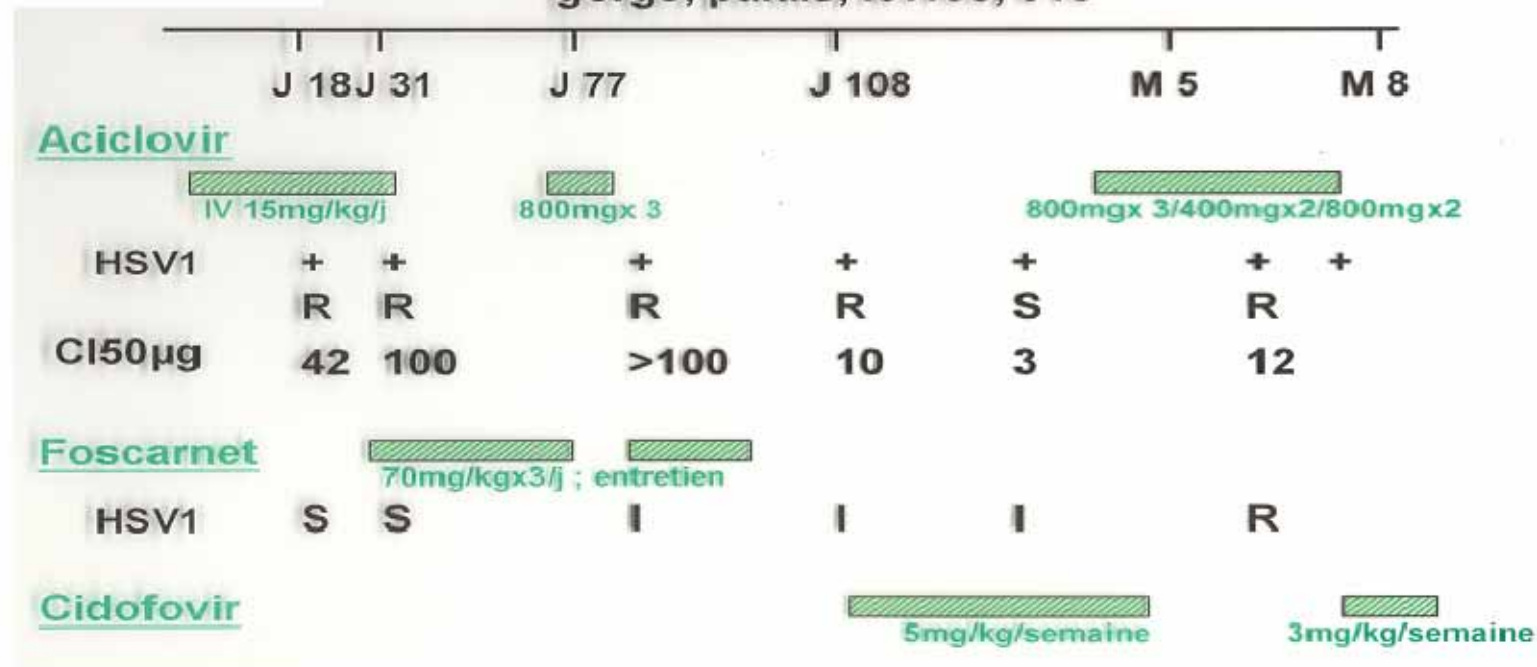
HSV & Immunodépression

- ◆ - diagnostic aisé
 - ◆ - pas (ou peu) de pertinence sérologique
 - ◆ Isolement facile
 - ◆ Quantification moléculaire par PCR
-
- Prophylaxie le plus souvent systématique (val)ACV, différents schéma
 - Dominé par le problème d'émergence des variants résistants : pas de tests génotypiques faciles, peu d'indications / stratégies thérapeutiques

HSV & immunodépression : résistance à l'ACV

Adulte de 52 ans, LMC

- Allogreffe de moelle osseuse (11/96) donneur non apparenté
- Infection buccopharyngée herpétique gorge, palais, lèvres, J18



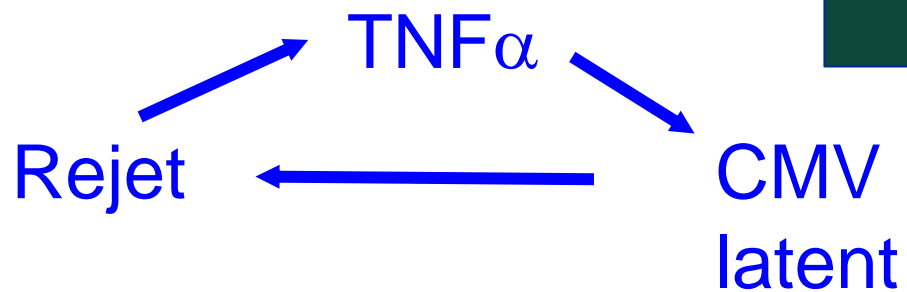
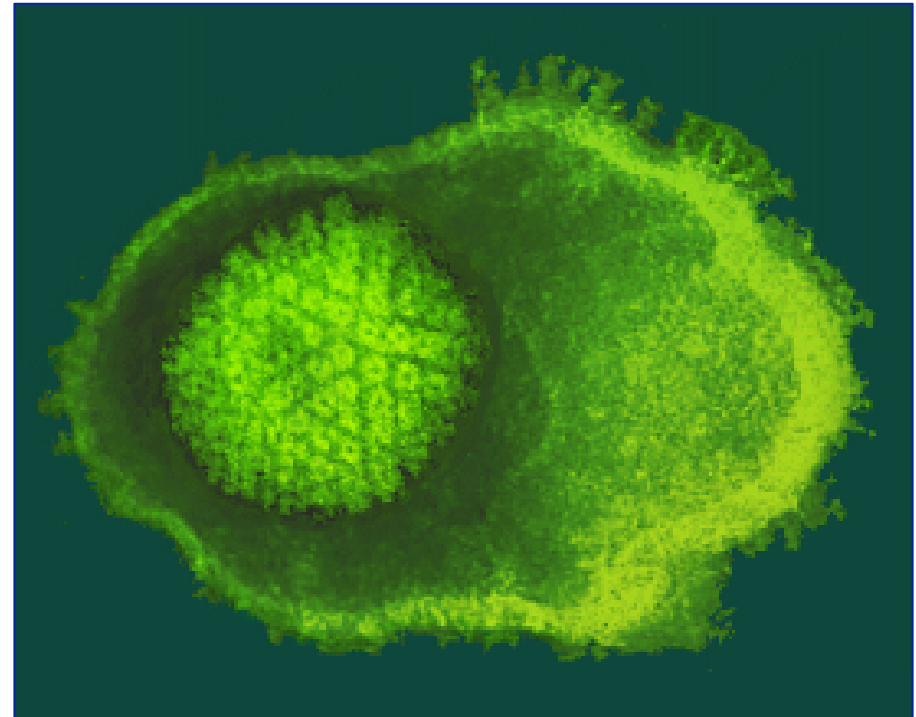
Cytomégalovirus ou HHV-5

-β HerpesVirus

- 230 kB

- Enveloppé

-Virus latent , pouvoir immunosuppresseur propre



Cytomégalo virus & immunodépression

CMV	R (-)	R (+)
D (-)	PI risque exo	réactivation 20%
D (+)	PI 60%	superinfection >30%

Sérologies & CMV

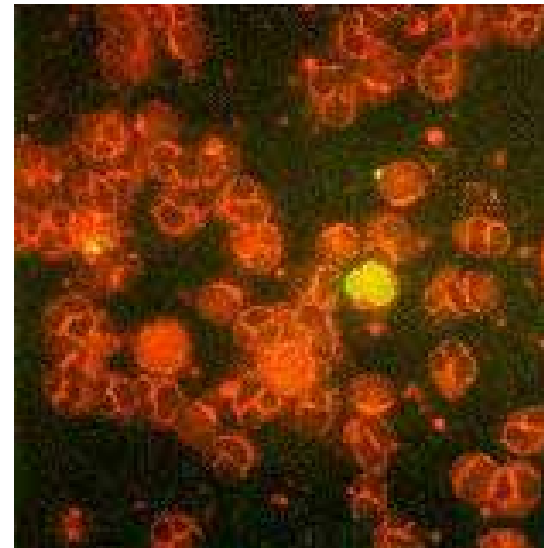
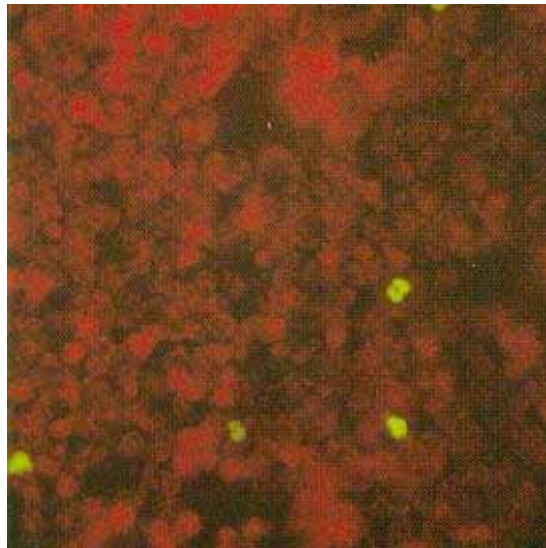
- Détermination du statut du patient
séroprévalence 40 à 50%
- Dépistage d'une réactivation ou d'une réinfection avec réapparition des Ig M

Problèmes d'interprétation en cas d'IgM positifs

- Persistance des IgM sur de longues durées
- Résultats discordants en fonction des techniques utilisées: ↪ Ne comparer que des résultats réalisés dans le même laboratoire avec la même technique.
- Possible présence d'IgM chez des sujets asymptomatiques
- Ig & immunodépression profonde

Antigénémie CMV

CINAKit ANTIGENEMIE RAPIDE pp65

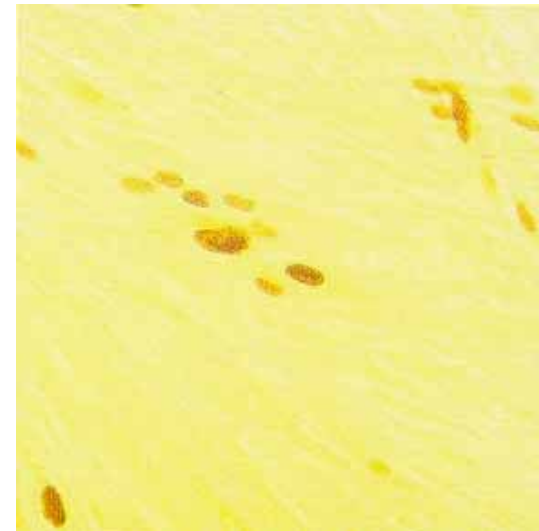


- Comptage du nombre de cellules par spot
- Résultat exprimé pour 10^6 cellules

Culture: virémie, virurie

Sur fibroblaste humain
(MRC5)

- Culture sur plaque avec
révélation par un anticorps E13



⇒ Important pour les test phénotypique de
résistance

Sensibilité des PCR vs Antigénémie pp 65

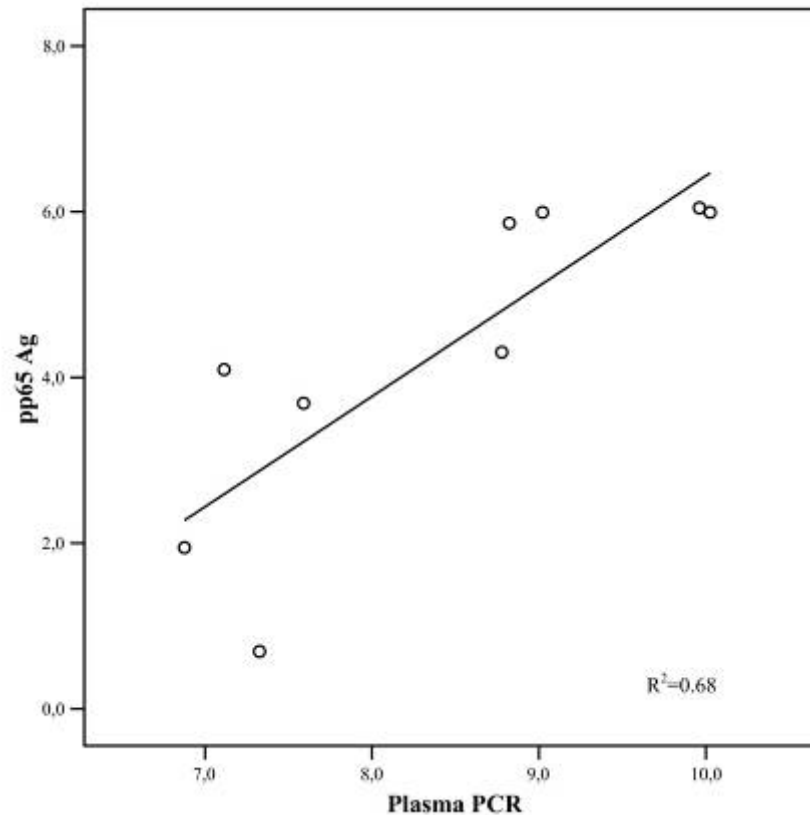
Ag pp65

Assay and result	No. of patients				No. of samples			
	Positive	Negative	Total	<i>P</i> ^a	Positive	Negative	Total	<i>P</i> ^a
Amplicor PCR								
Positive	14	11	25	0.0401	105	98	203	<0.001
Negative	0	41	41		0	188	188	
Total	14	52	66		105	286	391	
Real time PCR								
Positive	14	11	25	0.0401	105	123	228	<0.001
Negative	0	41	41		0	176	176	
Total	14	52	66		105	299	404	

^a As determined by the Pearson chi-square test.

correlation of CMV Real time PCR & pp65

logarithmic graph
the correlation of
CMV quantitation
by CMV pp65
and plasma PCR



Interval from transplantation to first positive CMV test in 38 SCT transplant recipient

Test method	No. positive/total (% positive)	Time (days to positivity)			
		Mean	Median	Range	SD
Pp65 antigenemia	28/38 (73.7)	42.93	41	0–100	20.06
Plasma PCR	15/38 (39.5)	40.20	43	5–67	14.49

Effet du ganciclovir en traitement pré-emptif sur la détection CMV

Après une semaine de
ganciclovir IV

Taux de négativité de

- 69% AG pp65

- 77% PCR

Indications thérapeutiques anti CMV : Ag pp 65 vs PCR TR

◆ Protocoles St Louis

- - MO : un prélèvement $> 3.5 \log$ ou $2 \times >$ à $3 \log$
- Évaluée localement par rapport à la technique Ag pp 65 = 2 noyaux
- - Greffe rénale : indication à 4 log

Avantages de la PCR en temps réel CMV sur l'Ag pp65

- **Rapidité**
- **Système sensible et reproductible**
- **Système ouvert utilisable pour :**
 - ⇒ **une quantification ADN ou ARNm**
 - ⇒ **une détection de mutations**
 - ⇒ **rendre un résultat de PCR rapidement**
 - ⇒ **surveillance thérapeutique**

Herpès virus humain type 6 & immunodépression

- b HerpesVirus Lymphotropisme T CD4 cytopathique , neurotrophe, et hépatotrope

- PI entre 6 -24 mois , 6e maladie , exanthème subit du nourrisson), 33% des convulsions fébriles de l'enfant.

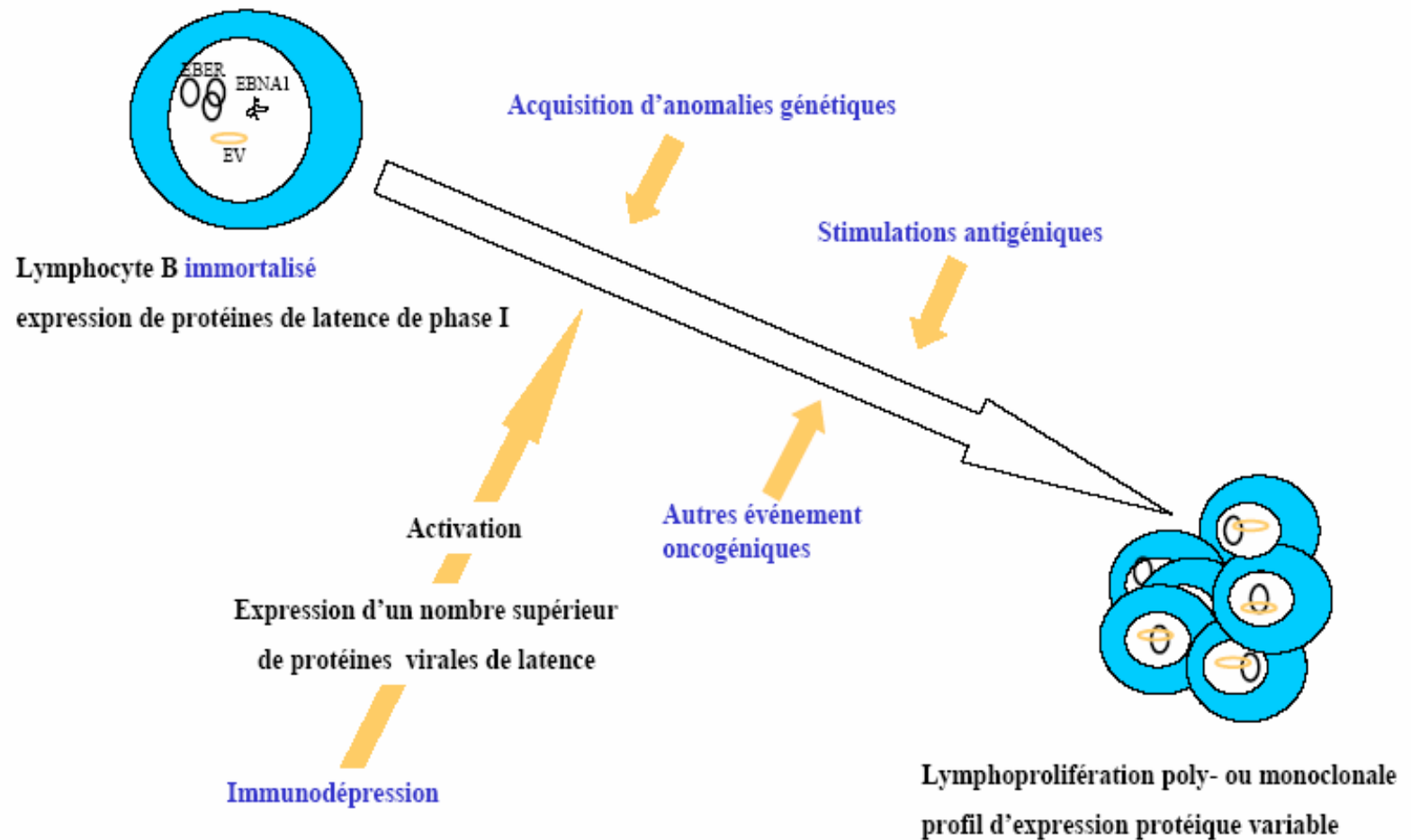
L'HHV-6 est leucotrope, mais également neuro, et hépatotrope.

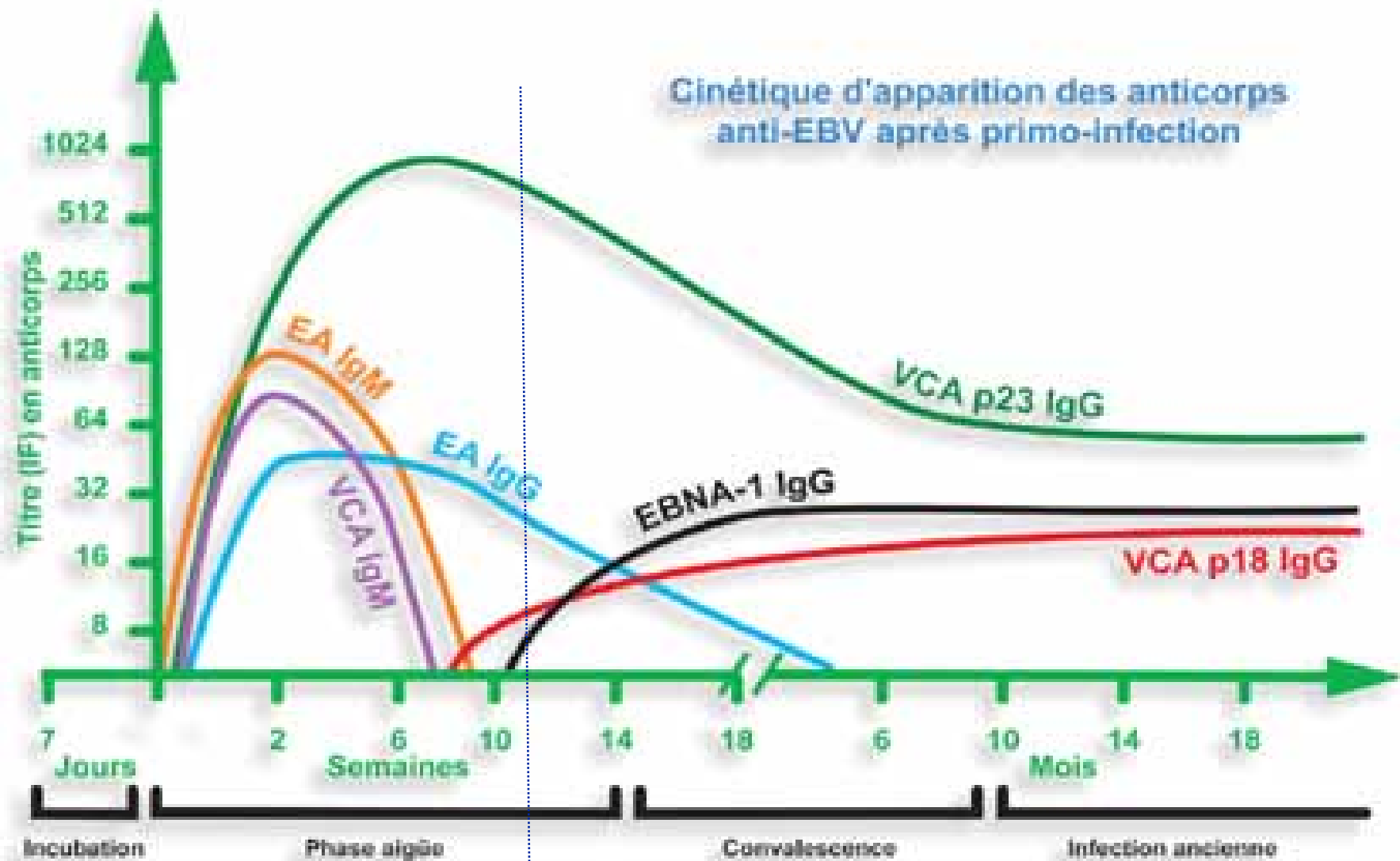
immunodéprimée = encéphalites.

greffé de moelle = encéphalites, syndromes fébriles avec insuffisance médullaire, anémie , hépatites aiguës, parfois fulminante chez l'enfant

Diagnostic par PCR
critères quantitatif d'intervention ?

EBV & Immunodépression





Attention aux VCA en primo infection
 Anti EBNA marquent l'infection ancienne

Interprétation des sérologies anti-EBV

	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EA IgG	EA Ig A	EBNA 1 IgG
Séronégatif	< 5	<5	<5	<5	<5	<5
Infection ancienne	40 à 640	<5	<5-10	<5-20	<5	20-320
Réactivation	> 640	<5-80	<5-40	<5-320	<5-40	20-320
Primo-infection	80-1280	10-640	<5-40	<5-160	<5	<5-10
L Burkitt						
non associé 1	<5	<5	<5	<5	<5	<5
non associé 2	40-640	<5	<5	<5-20	<5	20-320
associé EBV	640-5210	<5	<5	80-640	<5	<5-160
Carcinome Cavum	640-5210	<5	80-1280	80-1280	40-160	80-1280

Titres des anticorps en EIA : interprétation difficile

EBV CHECK IgG[®] et EBV CHECK IgM[®]

Test immuno-chromatographique

anticorps dirigés
contre cinq
antigènes
recombinants;
2 VCA (p18 et
p23), 2 EA (p54 et
p138) et une
EBNA-1 (p72).



La fiabilité EBV CHECK[®] = 95,4%
(Dr C Scieux, F Agbalika Hôpital Saint-Louis Paris).

Primo-infection chez l'immunodéprimé

- ◆ Le X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) lié au sexe
- ◆ Le gene SH2D1A = protéine SAP produit par les T est un inhibiteur de SLAM est déficient chez les XLP.
- ◆ La protéine SLAM des B et T ("signalling lymphocyte activation molecule") stimule l'activité et la prolifération cellulaire
- ◆ EBV envahit les B et stimule au maximum leur multiplication par les SLAM de surface non contrôlés par la protéine SAP
- ◆ Réponse cellulaire T majeure incontrôlée vis-à-vis des B

EBV et lymphoprolifération post-transplantation

- ◆ Risque variable selon
- ◆ statut donneur receveur (EBV -): RR 10-76
- ◆ Organe : intestin>poumon>foie>rein
- ◆ Le protocole d'immunosuppression
- ◆ Polymorphisme des gènes des cytokines
- ◆ Âge
- ◆ Statut CMV, HCV

Lymphoprolifération post-transplantation

- Risque néoplasique
 - ◆ Peau (37%) rein 4%, col vulve 3%,
 - ◆ Lymphome B à grande cellules (70% associée au EBV (clonalité variable); Lymphome T et NK, LB (EBV 100%))
 - ◆ MH : pas de risque élevé sauf en GMO

DIAGNOSTIC & SUIVI

- ◆ PCR qualitatives ; si EBV normalement absent (LCR)
- ◆ Hybridisation in situ : tumeur associée ou non à EBV
- ◆ PCR quantitatives sur sang total et plasma: bel outil si bien utilisé

Charge virale EBV

- ◆ Cellulaires =
Reflète l'infection latente
- ◆ Plasmatique =
Reflet d'un dommage
cellulaire ou d'une
infection lytique productive
- Valeur prédictive élevée d'évolution ?

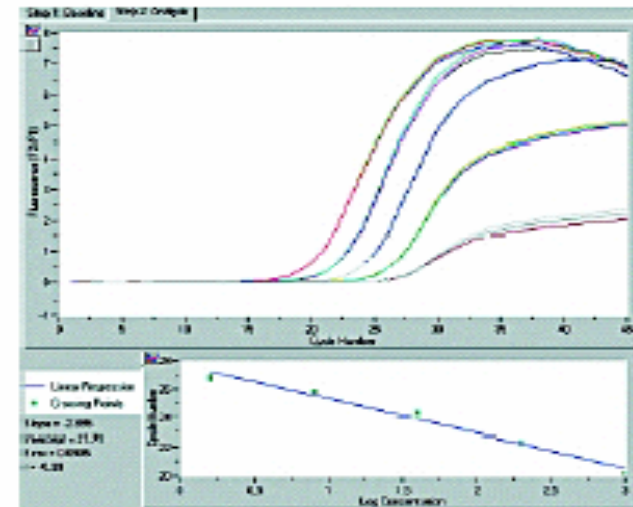
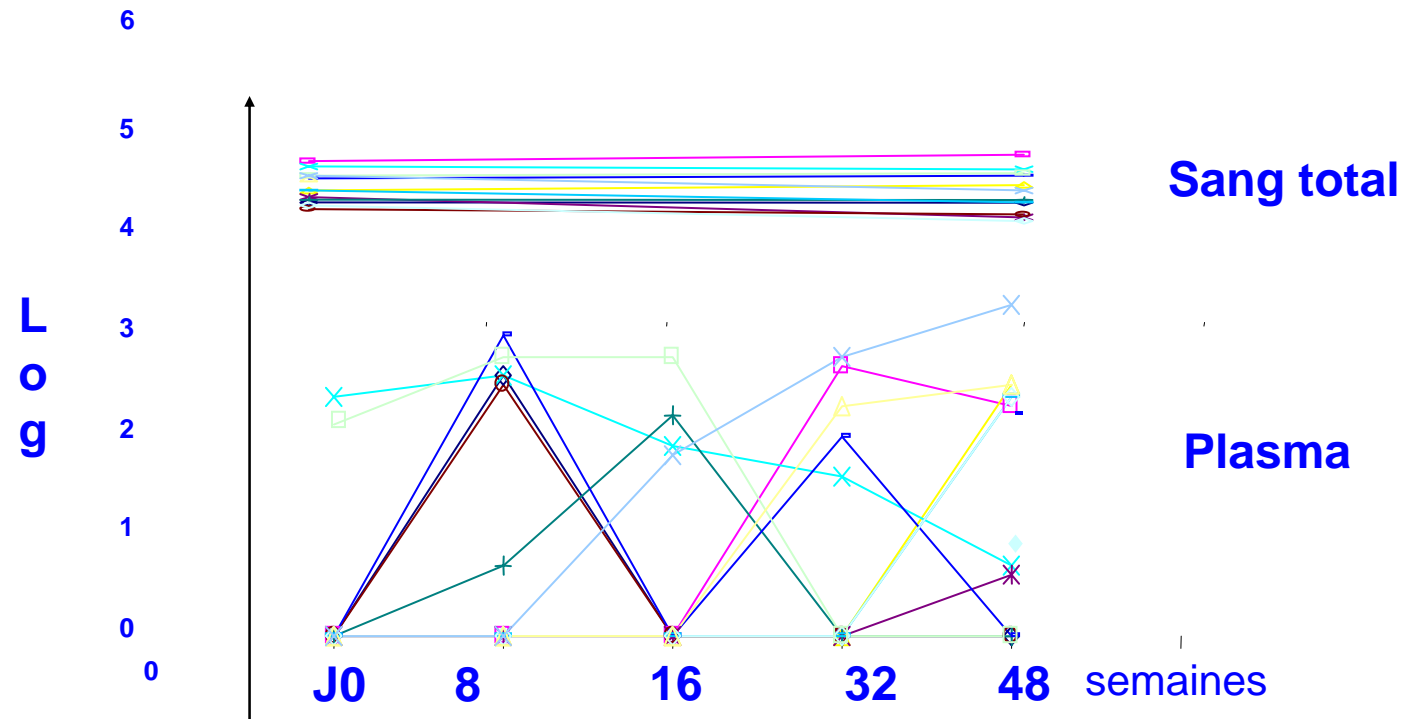


Fig. 2: Flat curve shapes often can be observed at low concentration samples

- ◆ PCR sur sang total : simple et corrélée
à la CV des PBMC

Charge virale EBV sang total et plasma



**Permanence du secteur cellulaire
EBV plasmatique fréquent si ADN cellulaire élevé
(> 4 Log)**

HHV-8 et transplantation

-séroprévalence HHV8 faible en Occident
< 5% -- en dehors de la population
homosexuelle infectée ou non par le VIH.

gradient nord - sud. :

10 à 30 % dans les pays du pourtour
du bassin méditerranéen

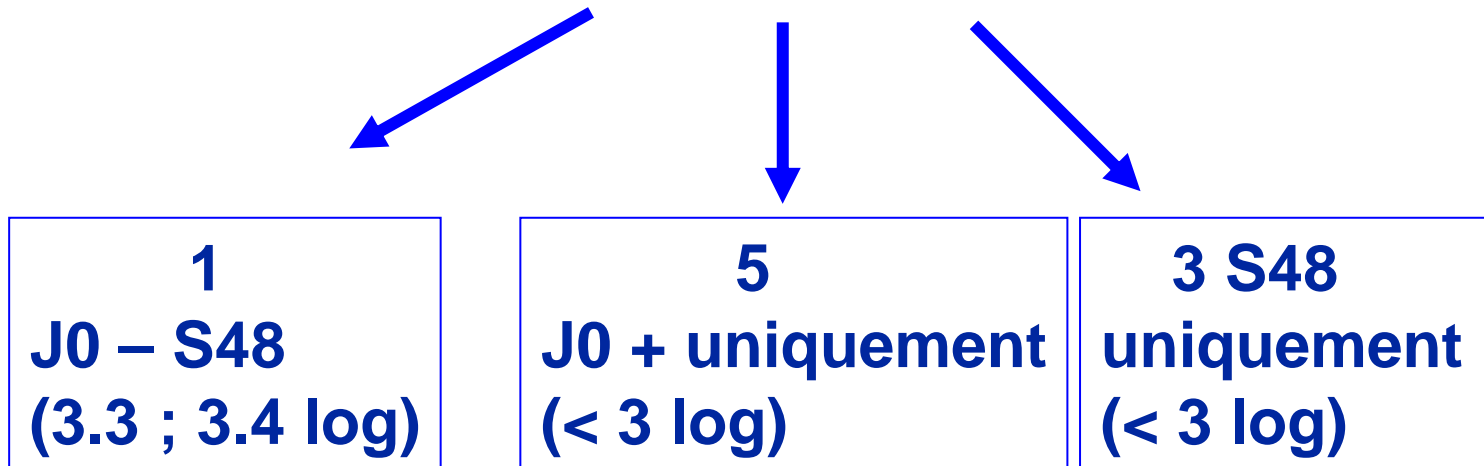
40 à 80 % en Afrique subsaharienne

HHV-8 retrouvé dans les lésions locales du
SK mais pas toujours systémique

PCR HHV-8 sur sang total

50 patients VIH
Suivi sur 48 semaines

9 + /50



HHV-8 absent du plasma pour l'ensemble des patients
Charge virale cellulaire peu élevée mais « classique »

Maladie de Kaposi et transplantation - USA

- ◆ 65 SK / 234,127 transplantations sur 10 ans (incidence 8.8 per 100,000 py)
- ◆ Dans les deux ans
- ◆ Risque augmenté avec l'âge
- ◆ RR plus élevé chez les receveurs mâles (HR 1.8, 95% CI, 1.0-3.2), Hispanique (2.1, 1.1-3.8) ou d'origine horsUSA (3.9, 1.8-8.6).

Maladie de Kaposi et transplantation - France

- 22 observations (12 reins, 2 reins-pancréas, 6 foies et 2 coeurs).
 - 21 cutanée et/ou muqueuse et 9 atteinte viscérale
- sérologie HHV8 + chez 16/20 malades lors de la greffe puis deux infections par le greffon
- Traitement + 68 p. 100 des cas.
- Deux greffés cardiaques décédés / Kaposi.

Ces séroconversions post greffe souligne l'intérêt d'un dépistage systématique chez les donneurs et les receveurs

HHV8 - Diagnostic

- ◆ **Sérologie : Antigènes latents (ORF 73)
lytiques (ORF 65 - K 8.1)**
- ◆ **IFA : lignées cellulaires infectées
chroniquement par HHV8 ? antigènes
latents**
 - BCP-1 (contient aussi EBV)
 - BCBL-1 (sans EBV)
- ◆ **Stimulées: antigène latents nucléaires et
antigènes lytiques cytoplasmiques**
- ◆ **ELISA : lysat de virus , antigènes
recombinants**
- ◆ **Immunoblot : antigènes recombinants**

HHV-8 & Néoplasies

- SK (classique, endémique, de l'immunodéprimé)
 - tumeur d'origine endothéliale
 - HHV8 constamment présent
- Maladie de Castleman (localisée, systémique)
 - lymphoprolifération polyclonale d'origine B
 - forme du sujet VIH : association quasi-constante à HHV8
- Lymphome des séreuses (primary effusion lymphoma)
 - circonstances : VIH+ ; pyothorax du sujet âgé
 - lymphoprolifération monoclonale B sans contingent solide
 - associé à HHV8 dans 100% des cas VIH+
 - association à l'EBV > 90%

Virus BK - Polyomavirus

Virus BK

Virus JC

Famille : *Papovaviridae*

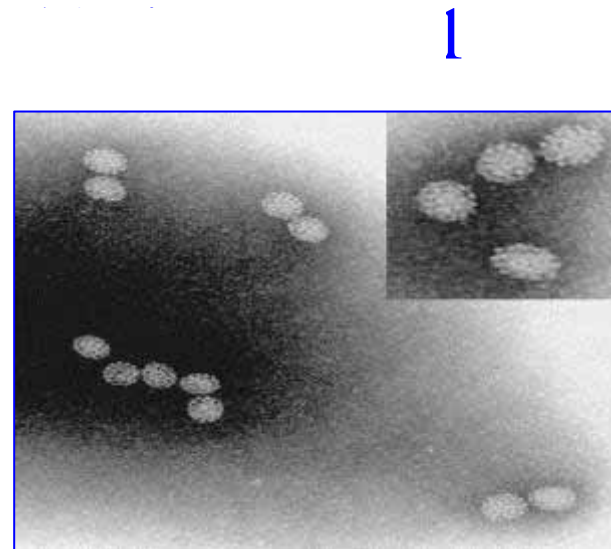
non enveloppés

45 nm

capside icosaédrique

ADN circulaire

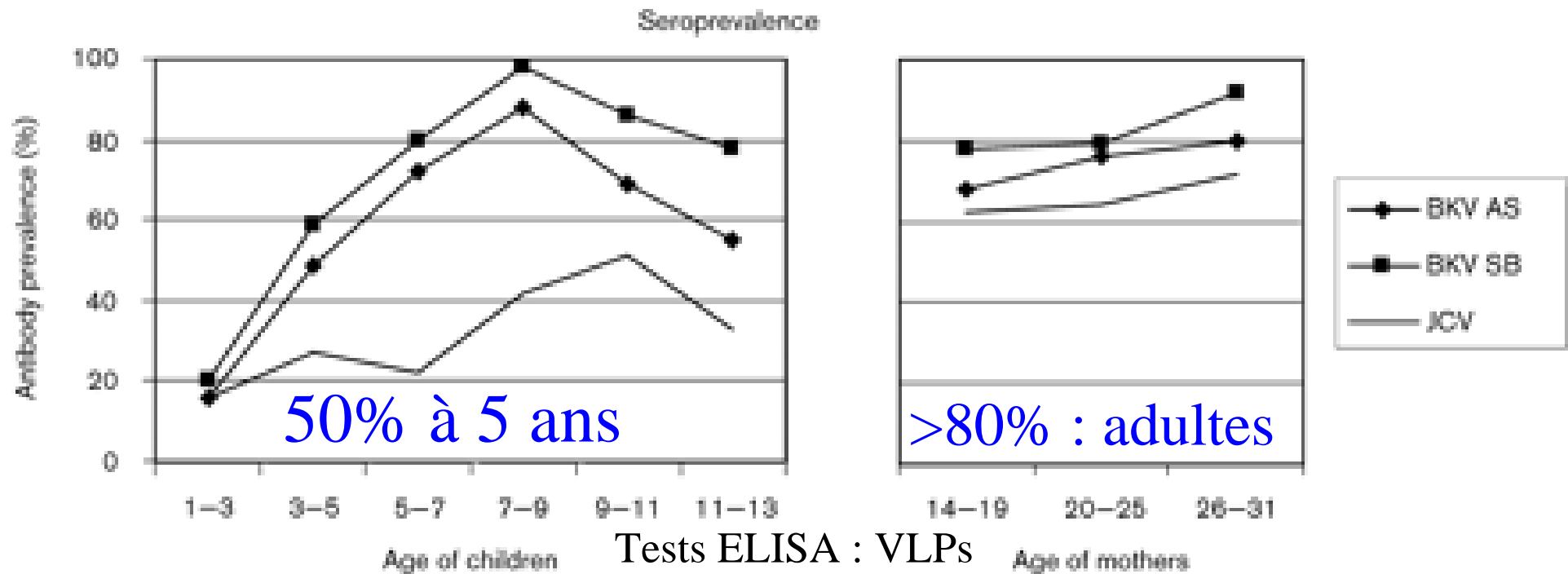
5130 pb



Pathologie émergente depuis 1995
1 à 10% transplantés rénaux

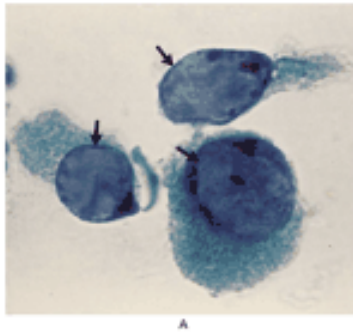
Virus BK - virus ubiquitaires

Distribution mondiale



Séroconversion BKv : petite enfance

Virus BK - Cytologie des urines



Decoy cells
Marqueur de réplication BKv

30% transplantés rénaux

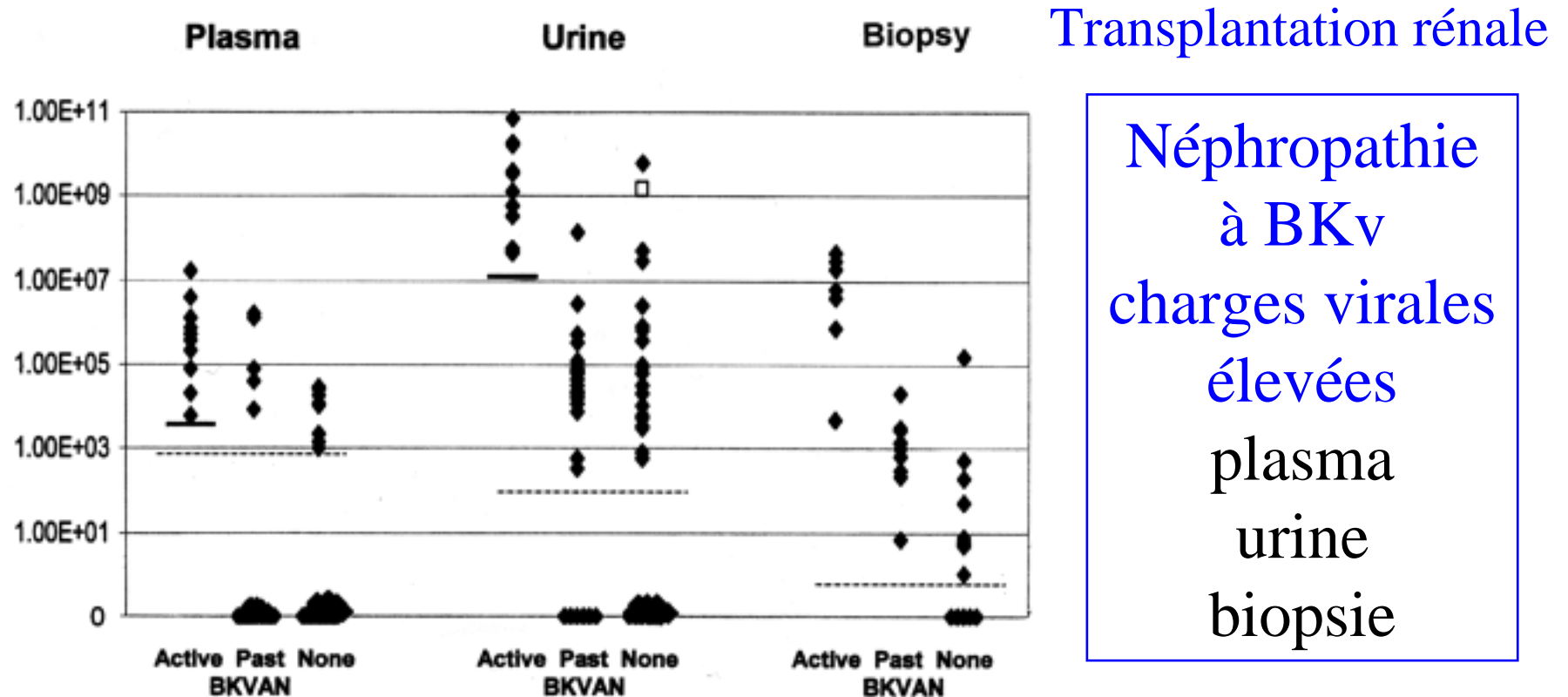
Faux (-)

cellularité suboptimale
faible charge virale

Sensibilité 50% / PCR BKv
Semi-quantification

ne différencie pas BK et JC

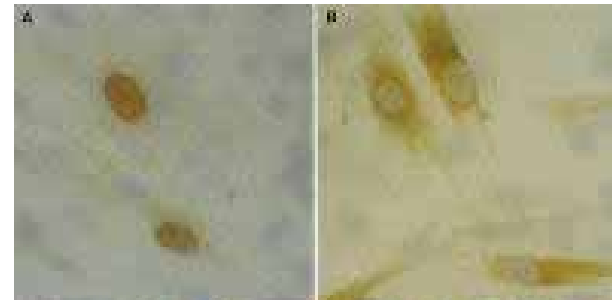
Virus BK - PCR en temps réel



None : T(-) et virurie BKv asymptomatique

Virus BK - Cultures cellulaires

- ◆ Cellules Vero
- ◆ Cellules HNK
- ◆ Cellules HUV-EC-C



Anticorps spécifiques
(AgT, VP1, agnoprotéine)

Technique non utilisée en pratique
Sensibilité \ll PCR en temps réel

Tests *in vitro* : sensibilité aux antiviraux

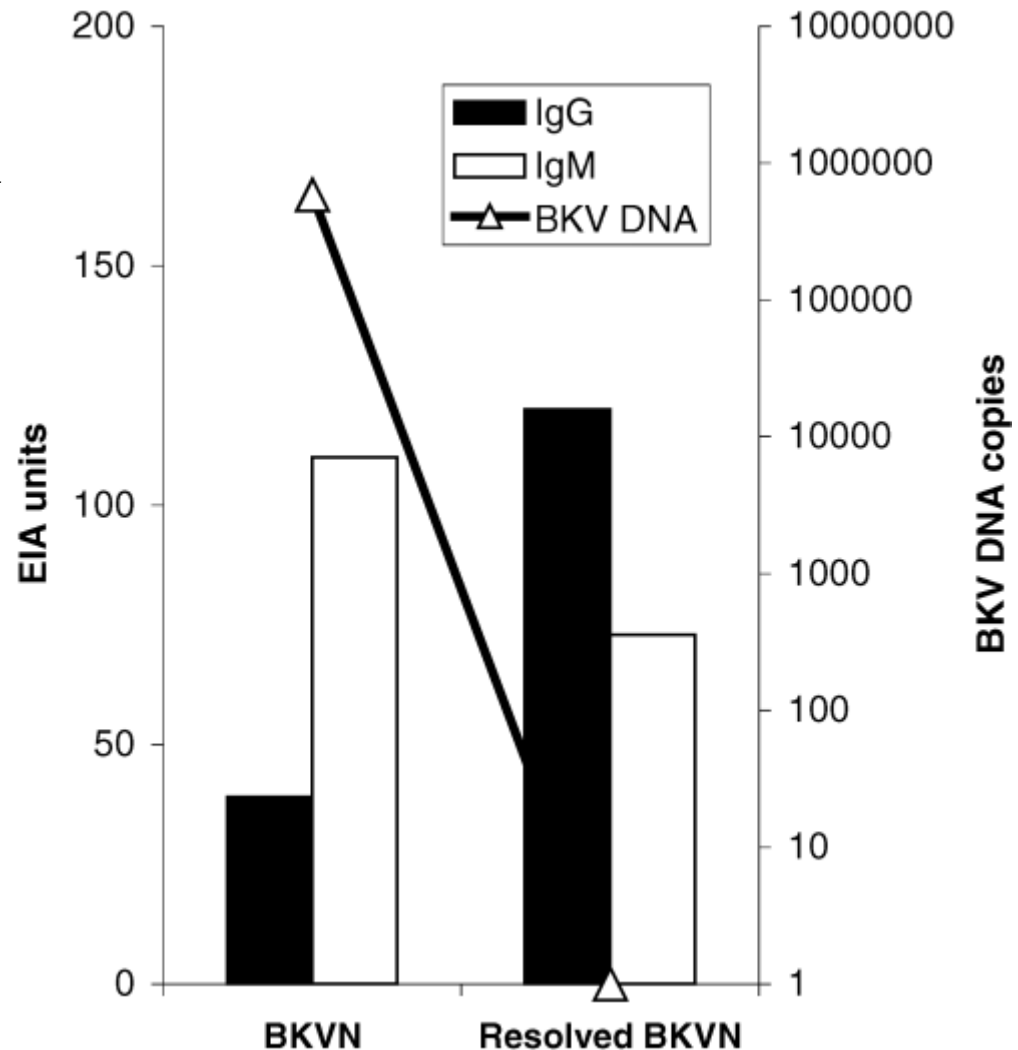
Virus BK - Immunité humorale

20 TR
Néphropathie à BKv

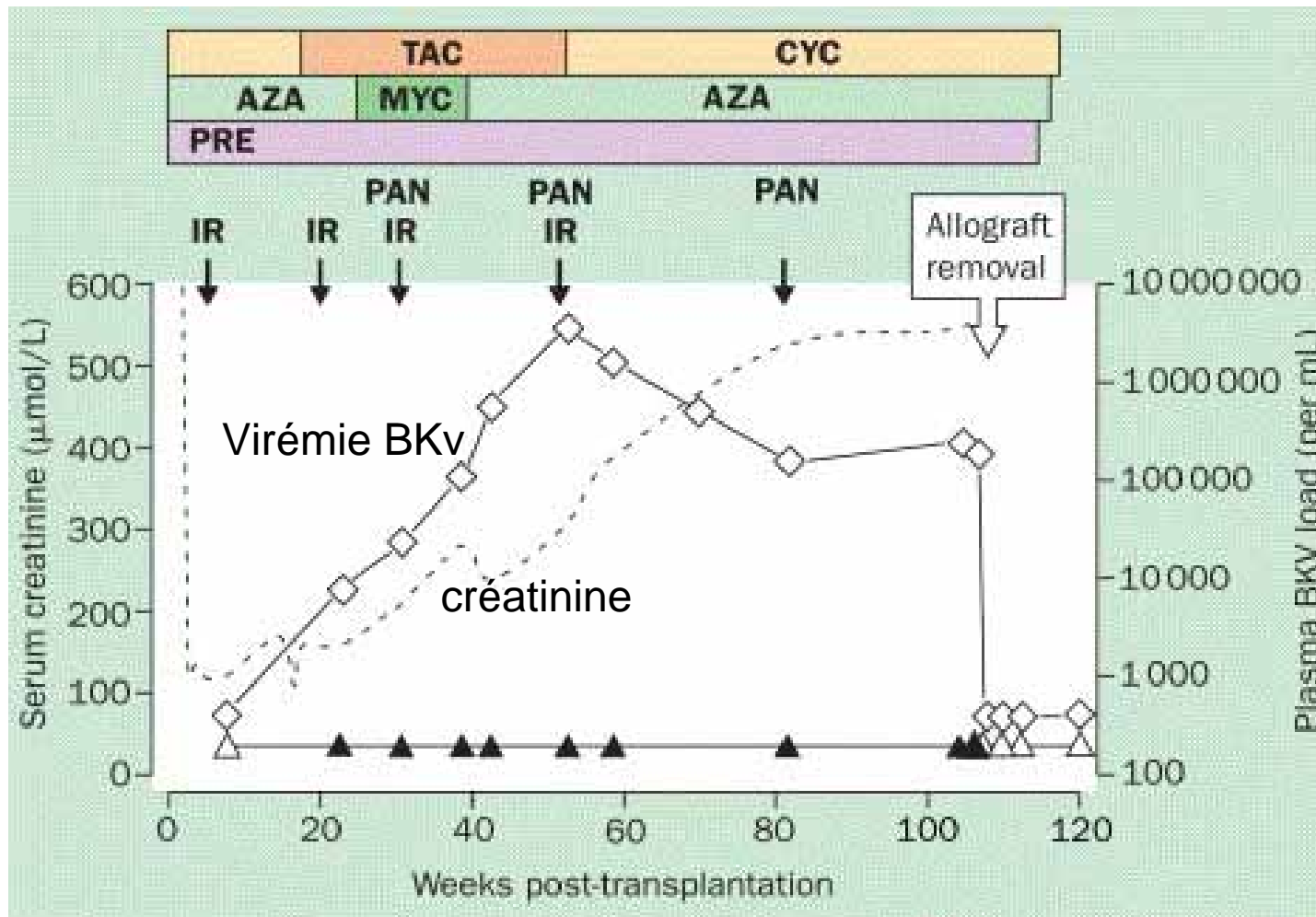
Evolution favorable

Elimination BKv

↗ IgG BKv

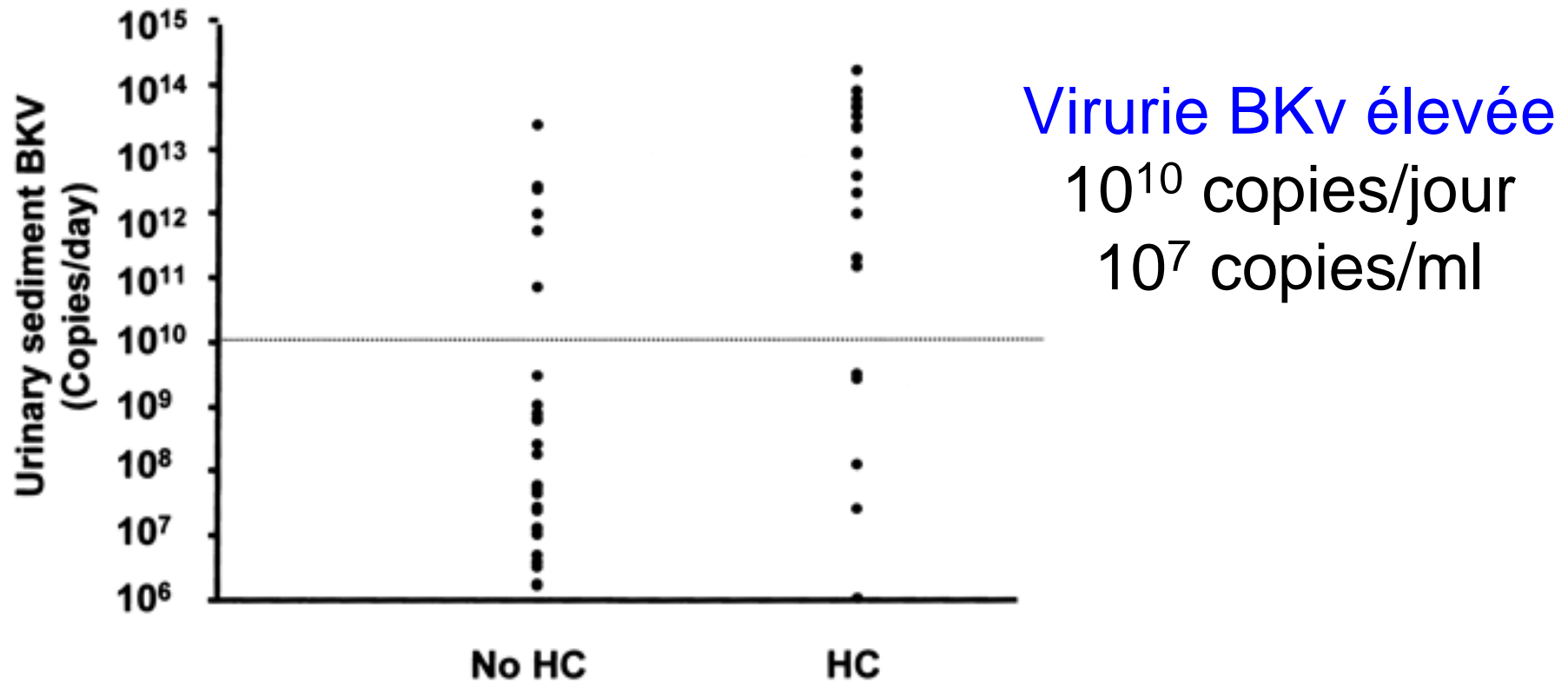


◆ Néphropathie interstitielle associée aux BK virus
Contexte de forte immuno-suppression



Cystite hémorragique et BKvirus

Prévalence virurie BKv >50%



J Clin Virol 2003, 26, 71-7; Transplantation 2001, 98, 1971-8
Bone Marrow Transplant 2005, 1-9; Biol Blood Transplant 2005

Néphropathie BKv - HSCT

14 ans, leucémie myélomonocytaire aiguë
allogreffe sang placentaire

Décès J173
Cytopénie
Pneumopathie
Encéphalite

◆ PCR BKv en temps réel

◆ Virurie 10^9 copies/ml

◆ Virémie 10^7 copies/ml

◆ Rein 71 copies /cellule

◆ MO : 10^7 copies/ml

◆ LBA : $7 \cdot 10^3$ copies/ml

◆ LCR : 200 copies/ml

Infection
disséminée
BKv

Virurie BKv - TR

◆ Virurie $>10^7$ copies/ml
risque de PVAN ?

sensibilité 100%,
VPP 67%, VPN : 100%

Clin Infect Dis 2005, 41, 354-60 ; Am J Transplant 2005, 5, 1926-3

Virémie BKv - TR

- ◆ Virémie persistante > 4 log/ml
risque de PVAN ?
Sensibilité 93% VPP : 75% VPN :
100%

À interpréter avec données cliniques et biopsie

*Clin Infect Dis 2005, 41, 354-60 ; Am J Transplant 2005,
J Clin Microbiol 2004, 42, 1176-80 ; Transplant 2004,*

Virus BK - Antiviraux

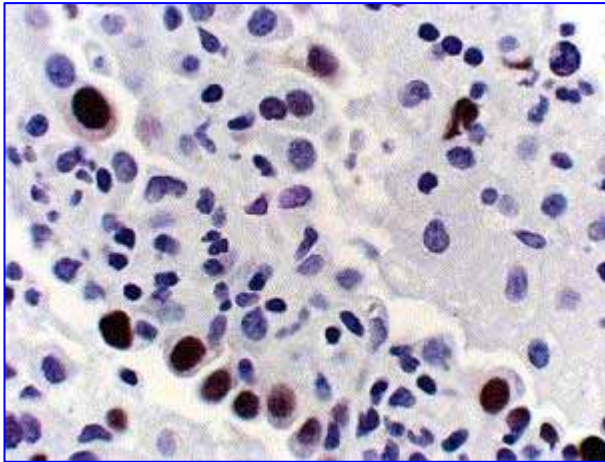
Cible cidofovir ?

	Concentrations $\mu\text{g/ml}$	CI ₅₀	CE ₅₀	Index CI ₅₀ /CE ₅₀
Cidofovir	10-500	63.9±17.2	36.3±11.7	2.3±0.8
Leflunomide	0.04-500	39.7±6.9	11.3±2.8	3.8±0.8

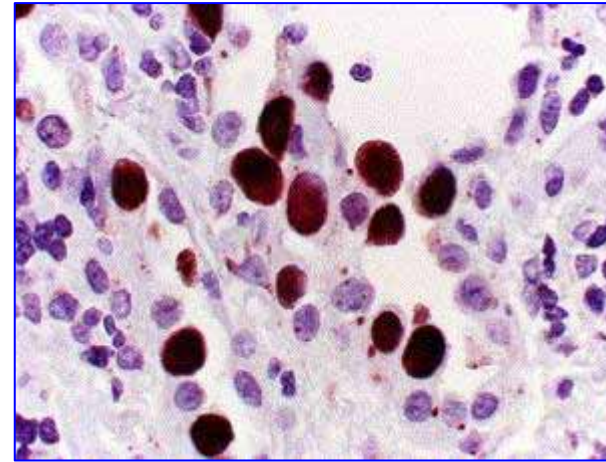
Modeste activité *in vitro*

Pneumonie à BK_v - LLC

69 ans, LLC sous chimiothérapie, pneumonie interstitielle



Immuno-histochimie
ac anti AgT SV40



Hybridation *in situ*
sonde JC (Enzo Diagnostics)

PCR BK_v POSITIVE, PCR JC Négative

Adénovirus & immunodépression

- ◆ 51 serotypes d'adenovirus humain (AdV) divisés en six types (A to F),

- A pharyngites
- B Cystites Hémorragiques , pneumopathies
- C Pharyngites
- D Keratoconjunctivite épidémique
- E Conjunctivite , Pharyngite,
- F Gastroentérites

- ◆ Cause majeure de morbidité dans les transplants allogéniques de foie, d'intestins..

Détection des Adénovirus

- ◆ Culture:
- ◆ Inoculation aux lignées ie A549
- ◆ Fluorescence staining
 - » Détection tissue
- ◆ hybridisation *in situ*
- ◆ PCR temps réel ++

Clinical Syndromes Associated with Adenoviral Infection in the Immunocompromised Host

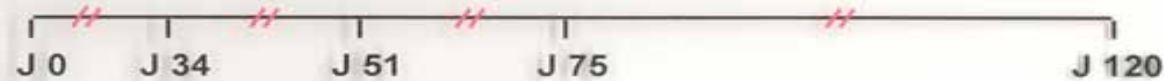
- ◆ Disseminated disease
- ◆ Pneumonia
- ◆ Fulminant hepatitis/pancreatitis
- ◆ Colitis/gastroenteritis
- ◆ Hemorrhagic cystitis
- ◆ Encephalitis (rare)

Adénovirus & Immunodépression

Nouvelles utilisations

Mr X, 17 ans

- LAL (1994), rechute en 1996
- Allogreffe sang cordon, octobre 1996
- J33 sortie d'aplasie



Clinique

Diarrhée non fébrile
Douleurs abdominales

Prélèvement

Selles	-	+	+*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Gorge	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sang	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Virus

Adénovirus (B1 - 7)

Traitement

Ribavirine

30mg/kg/j

Cidofovir

5mg/kg/s

5mg/kg/2s

* Biopsie sigmoïde (inclusions nucléaires Adénovirus)

Valeur prédictive de la PCR ADV vs les manifestations cliniques

- ◆ Transplantations hépatiques/intestins

- ◆ Virémie ADV, PCR

Sensitivité =90%

Spécificité =93%

Valeur Prédictive Positive PV=75%

Valeur Prédictive Negative PV=96%

McLaughlin, *American Journal of Transplantation* 2003

. 82% des patients GMO allogénique avec PCR AdV + /
PBMC décès par complications infectieuses

Lion et AL , *Blood* 2003

Viroses respiratoires & immunodépression

- 117 LBA lors d'infection respiratoire chez Immunodéprimés (50 % greffés poumon)
- 31 contrôles (greffé poumon)

PCR « 11 virus » vs culture cellulaire

PCR identification d'au moins un virus :

- 29 % groupe infection
(rhinovirus, VRS, Adénovirus, grippe, CoV, parainfluenza)
- 7 % groupe contrôle
(1 rhinovirus, 1 influenza)

1/3 sont positifs en culture , Co-infection bactérienne (ou fongique) avec 21 % des virus

Diagnostic par PCR « maison » le + souvent

hMPV & immunodépression

hMPV peut expliquer des cas d'infections pulmonaires sévères ou fatales chez ID

- femme 33 ans, LAL, allogreffe de CSH, mauvaise prise de greffe, 7 jours après la 3ème greffe, fièvre+toux+coryza
aggravation progressive des fonctions respiratoires, opacités alvéolaires, décès
hMPV seul agent microbien détecté aspiration naso-pharyngée
- Englund, Ann Intern Med, 2006
LBA de 163 pts (84 % allogreffe, 16% autogreffe)
5 positifs (3%) RT-PCR,
4 décès (alloG) (1 coinfection Paral),
pas d'autre pathogène présent.

Diagnostic par PCR « maison » le + souvent

Coronavirus & immunodépression

- 1960/70 : Coronavirus 229E et OC43

2003 : SARS-CoV

2004 : CoV NL63 2005 : CoV HKU1

-Virus ubiquitaire, pneumonies chez sujets fragilisés

Patients d'hémato

- homme 33 ans, LNH, autogreffe + chimiothérapie
toux, fièvre,

CoV 229E seul agent microbien détecté – Evolution favorable

- fille 16 ans, MDH, allogreffe de CSH

détresse respiratoire à J5, défaillance multiviscérale et décès

CoV 229E seul agent microbien détecté dans le LBA

Diagnostic par PCR « maison » le + souvent

Infections à Entérovirus & déficit de l'immunité humorale

- ◆ Agammaglobulinémie liée à l'X = maladie de BRUTON
- ◆ RAS les 6 premiers mois de vie
- ◆ puis infections récurrentes à bactéries pyogènes
- ◆ méningoencéphalite chronique à entérovirus

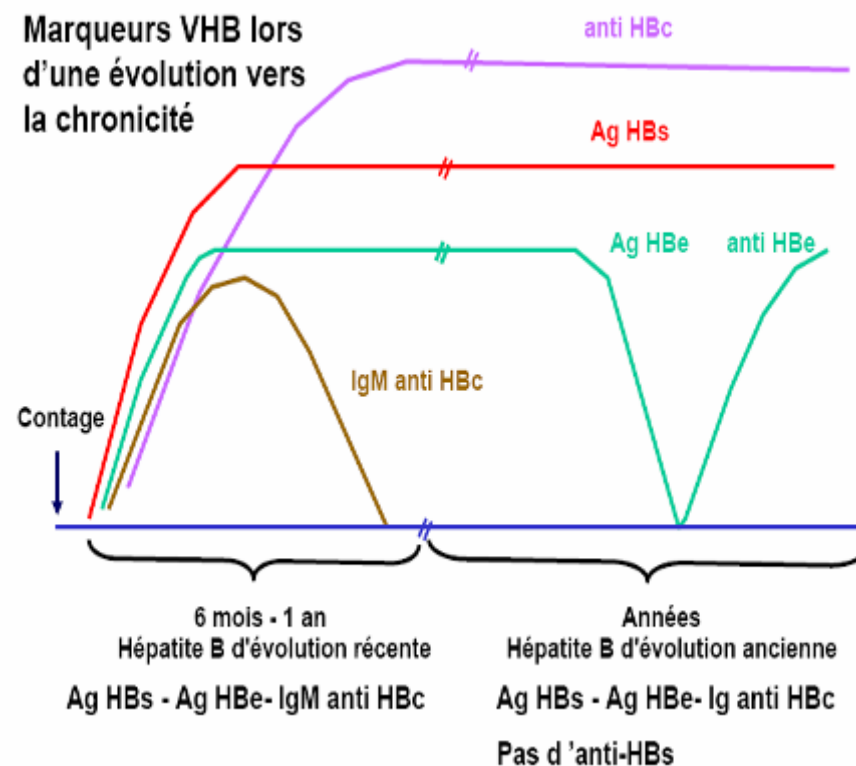
*Diagnostic par PCR « maison » le + souvent
GeneXpert : PCR TR unitaire rapide en 3H*

Infections à Entérovirus et transplantations

- ◆ PCR prospective selles, urine gorges chez 64 allogreffés
- ◆ 7 patients (10.4%) ont développés 9 épisodes d'infections par entérovirus dans les 6 mois
- ◆ 4 épisodes symptomatiques, non léthal
- ◆ Le seul facteur de risque = donneur non apparenté

HBV , immunodépression & transplantation

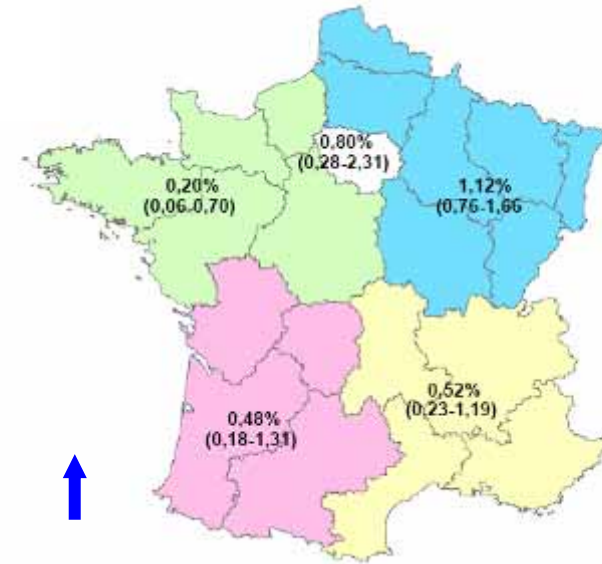
Phase 1 :tolérance Ag HBe + DNA ++++ ALAT normales	<i>Très contagieux</i> <i>Pas de biopsie</i> <i>Pas de traitement</i>
Phase 2 : clearance immune Ag HBe + DNA + ALAT +++	<i>Hépatite chronique, lyse des hépatocytes</i> <i>TRT</i>
Phase 3 : Ag HBe - Ac HBe + DNA < 10 ⁴ /ml ALAT normales	<i>rémission, portage inactif</i>



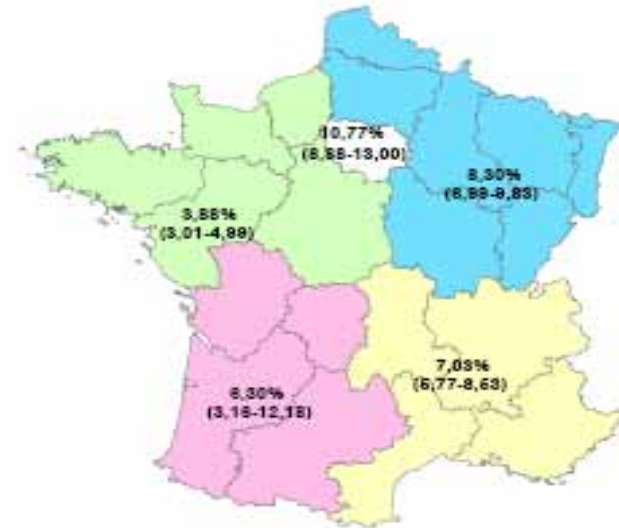
Sérologie + PCR temps réel standardisées

HBV et immunodépression

- ◆ Prohylaxie par INRT
 - ◆ TDF, ADV
néphrotoxique
 - ◆ Emergence des
résistances au 3TC
- ◆ HBV occulte : prise en charge lors ds anti HBc isolés
- ◆ Sélection des mutants S /HBIG
- ◆ Fréquence ++ des mutants pré core



Ag HBs Ac anti HBc



HBV et transplantation

57th AASLD annual meeting, Boston 2006

- ◆ preventive measures HBIG and INRT, vaccine
- ◆ After liver transplant for hepatitis B, recurrence in 10% treated only with immune globulins and in 8% of 79 viremic patients who received immune globulins and lamivudine
- ◆ viral load > 5 log copies/mL at transplantation was significantly associated with hepatitis B recurrence

HBV et transplantation : HBV DNA and ccc DNA

PBH - Post-transplant for hepatitis B in 26 patients

HBV recurrence

- in 2/ 8 patients

DNA & ccc

DNA +

- in 1 / 14 patients

had detectable

DNA but not ccc

- in 0/4 DNA & ccc

DNA negative



Post -transplant
cccDNA in PBH
2 / 3 recurrence
6 /23 no recurrence

57th AASLD annual meeting, Boston 2006

CONCLUSIONS

Bilan virologique des transplantés

- ◆ Bilan soigneux pré transplantation
 - Sérologique : statuts immuns
 - Moléculaire : charge virale plasmatique et cellulaire

- ◆ Laboratoires spécialisés pour le suivi des marqueurs peu fréquents