

Infections virales chez l'immunodéprimé

M1_Microbiologie

Dr Céline Bressollette-Bodin

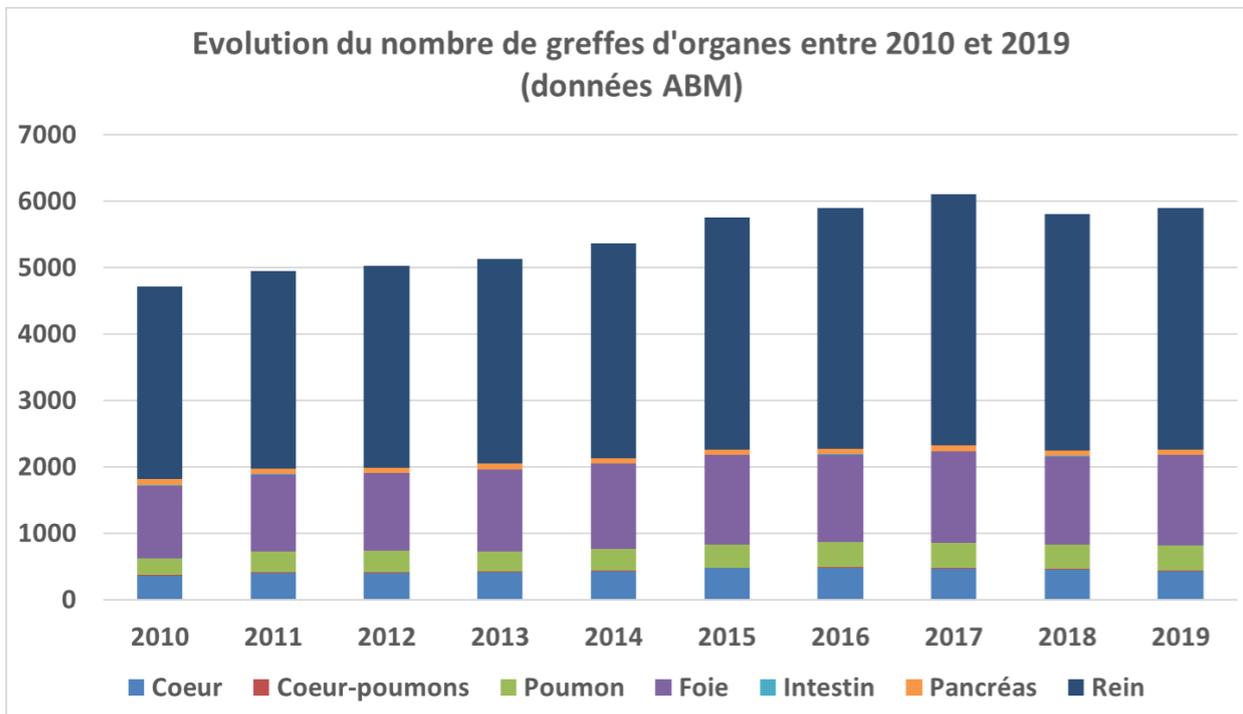
02 mars 2023

Transplantation et immunodépression

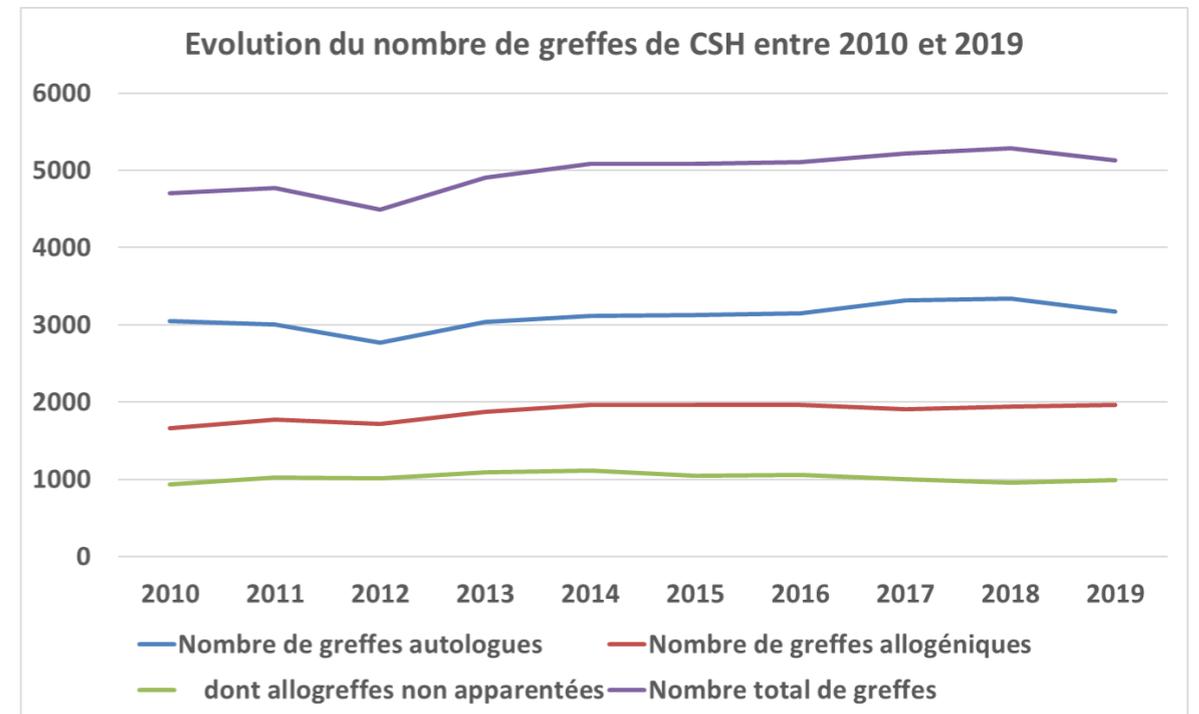
**Transplantations d'organe solide
(solid organ transplantation, SOT) :**
cœur, poumon, foie, intestin, pancréas, rein

**Greffe de cellules souches hématopoïétiques
(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)**

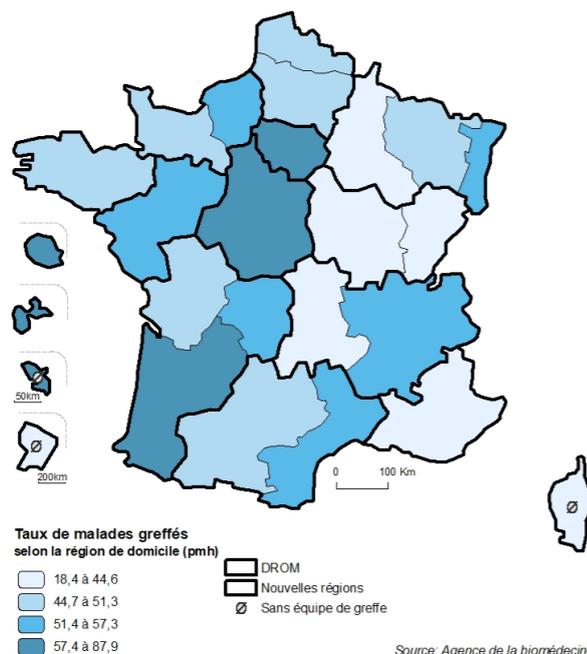
Evolution du nombre de greffes d'organes entre 2010 et 2019
(données ABM)



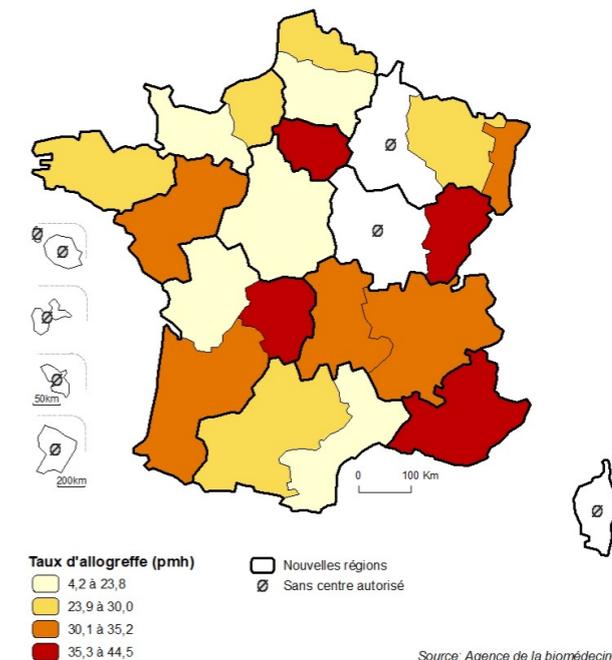
Evolution du nombre de greffes de CSH entre 2010 et 2019



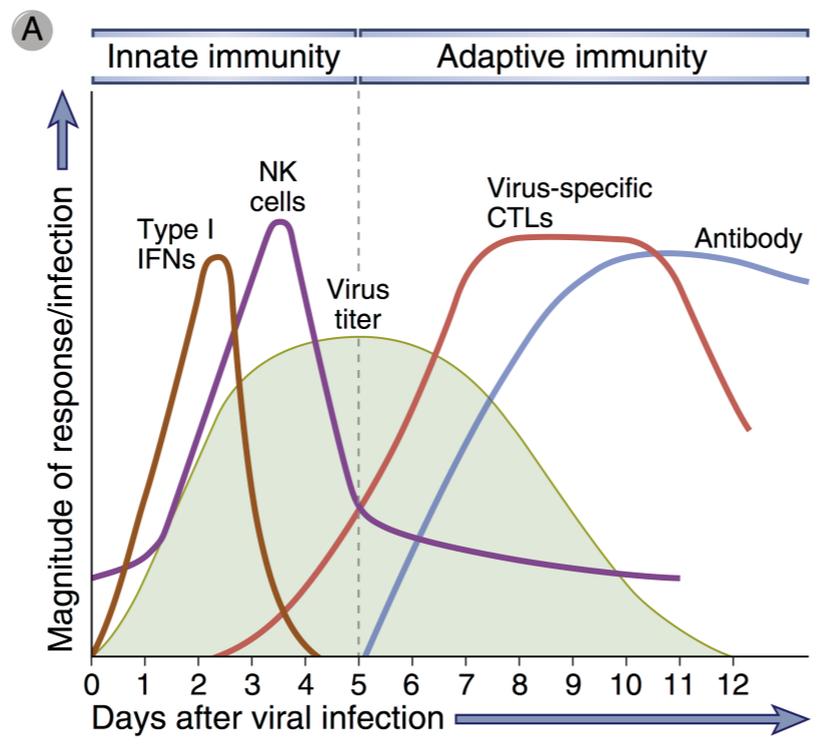
Greffe rénale en 2019



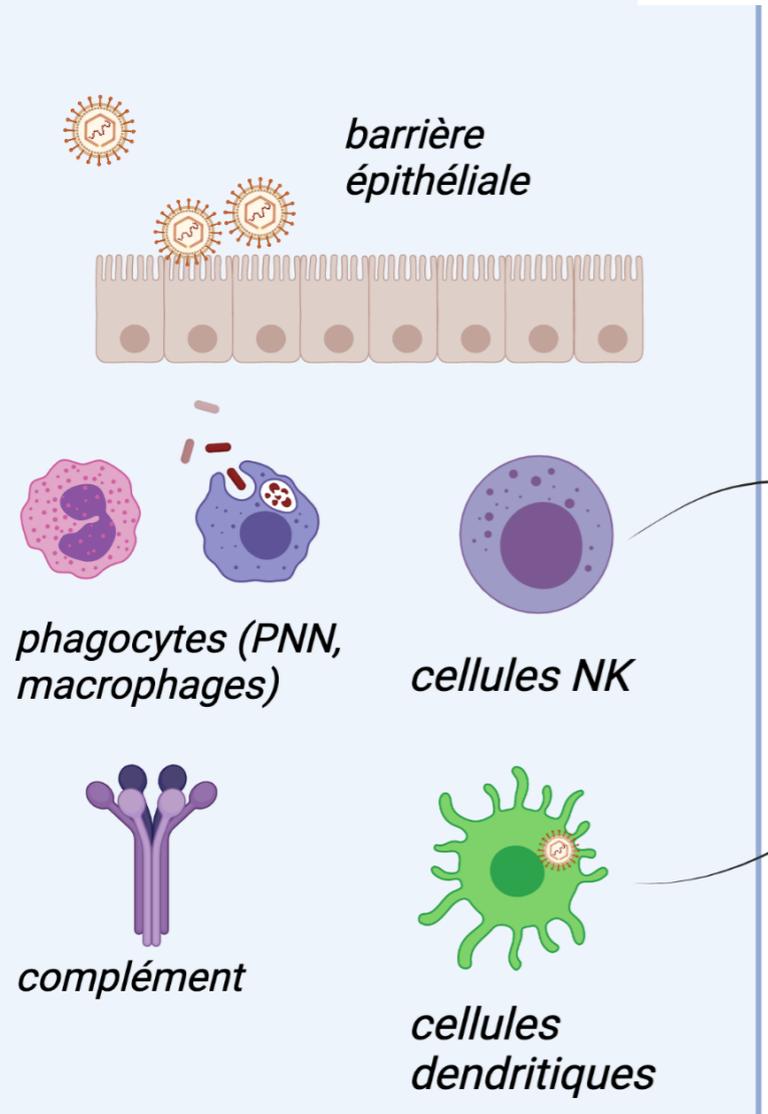
Allogreffes de CSH par région en 2019



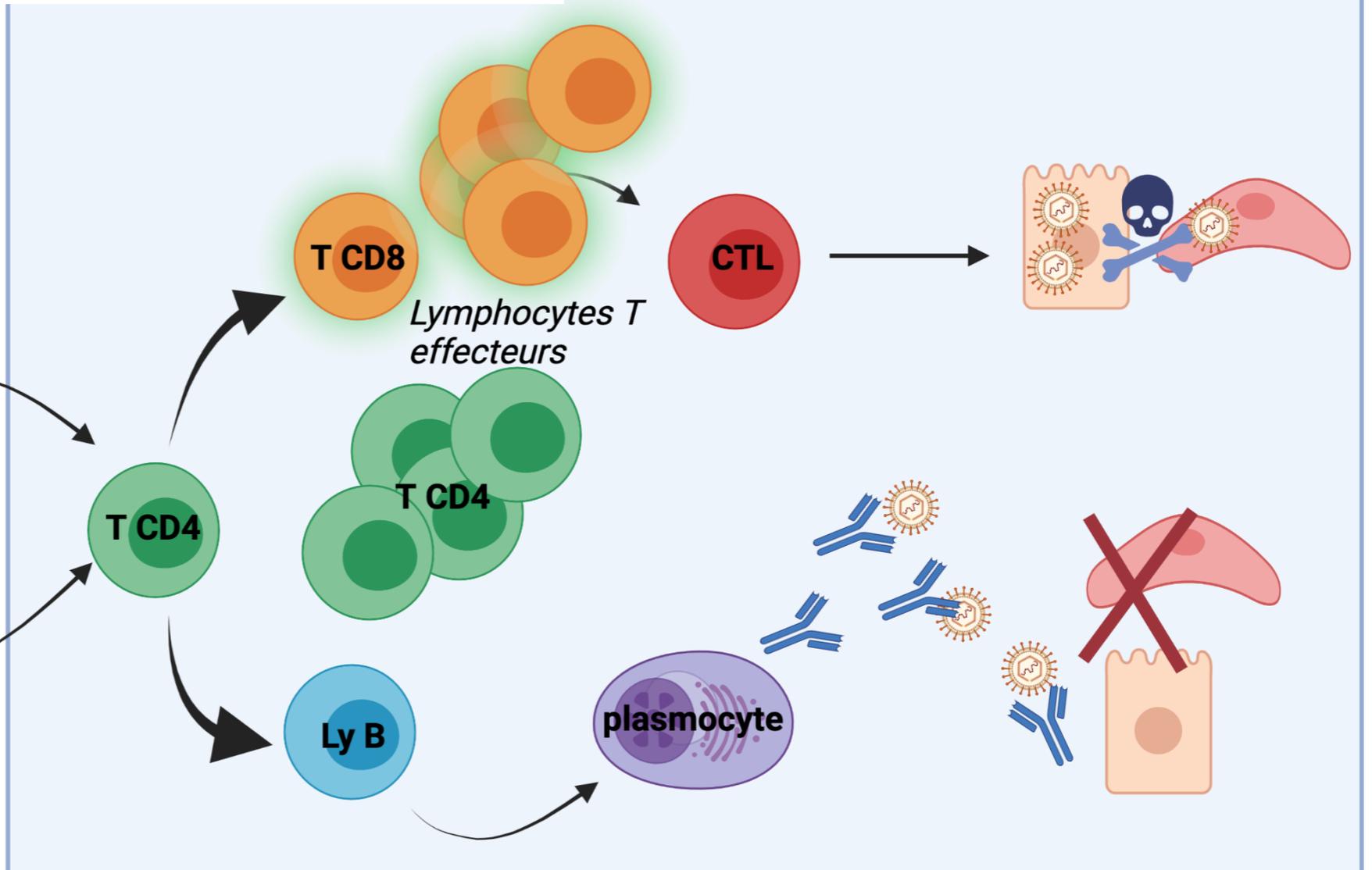
Rappels: réponses anti-infectieuses



Immunité innée



Immunité adaptative

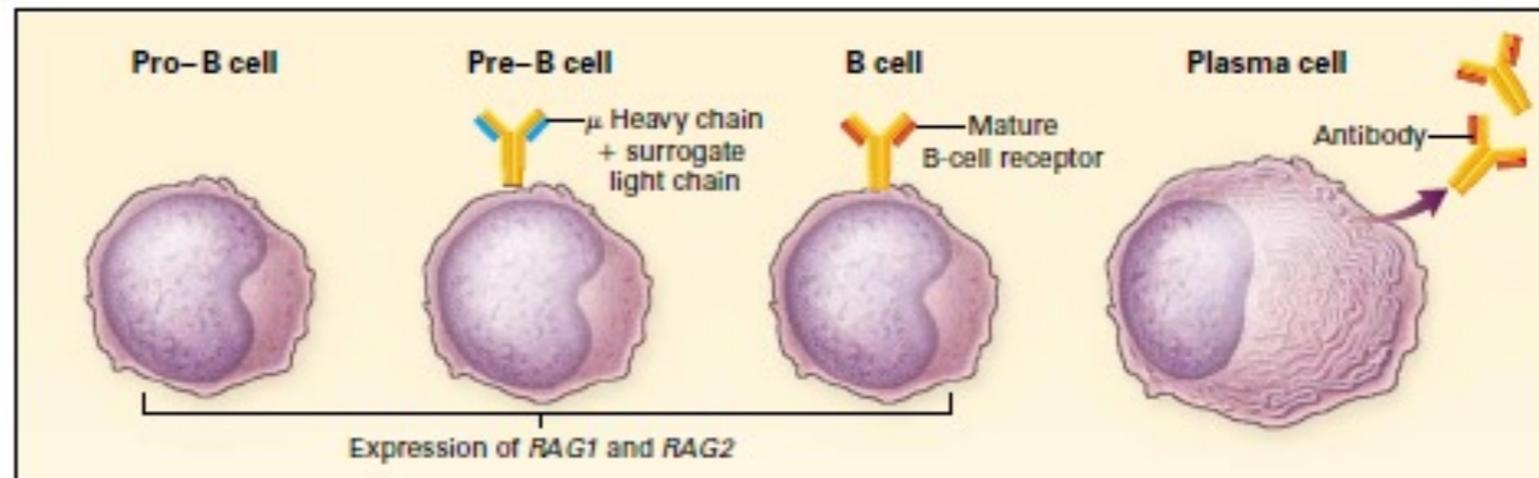


Rappels: réponses anti-infectieuses

- Immunité à médiation humorale

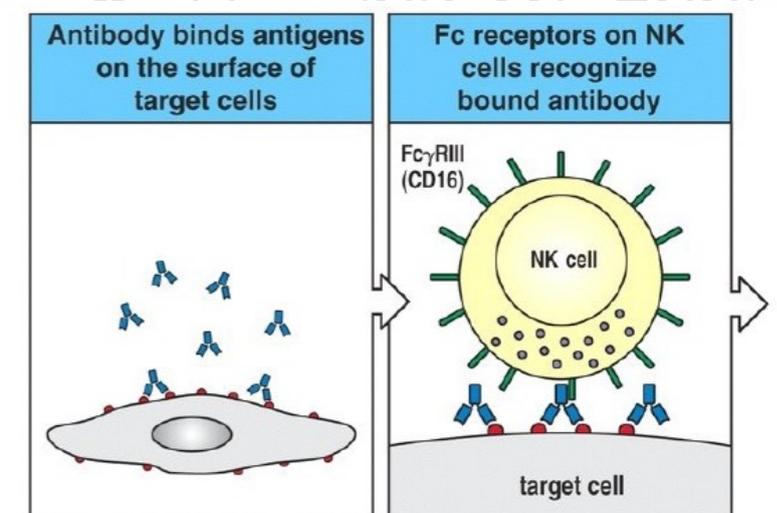
- Lymphocytes B

- Activés par lymphocytes T CD 4+
- Après activation, lymphocytes B → plasmocytes = cellules productrices d'anticorps +++



- Anticorps

- Élimination des virus en association avec d'autres cellules = ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*)
- Neutralisation du virus



Action 3: ADCC – Cytotoxicité dépendante des anticorps

Immunodépression...

- **Quelles catégories de patients immunodéprimés sont à risque élevé d'infections virales?**
- Quels sont les mécanismes qui expliquent cette sensibilité accrue aux infections virales?
- Quelles complications virales sont à surveiller chez ces patients ?
- Comment diagnostiquer les complications virales chez les patients immunodéprimés?
- Comment prévenir et traiter les complications virales chez les patients immunodéprimés?

Immunodépression

L'immunodépression = diminution des défenses immunitaires, transitoire ou au « long cours »

en France:

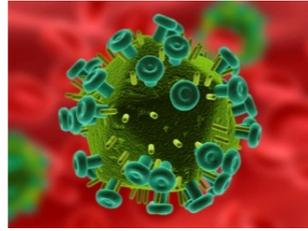
- **SIDA**: 150 000 personnes infectées, 34 600 en stade SIDA (57% des patients sont traités par ARV, 83% avec « succès »)
- **Allogreffes** (ttmt immunosuppresseur pour limiter la réaction allogénique):
 - Transplantations d'organes solides (environ 4500/an, dont 3000 rénales)
 - Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH): 1500/an
- Maladies génétiques
- Maladies auto-immunes traitées par immunosuppresseurs, cancers

Principales causes de décès chez les sujets immunodéprimés

- **Complications infectieuses** +++, notamment fongiques et virales (possibilités thérapeutiques limitées)
- Cancers
- Rechutes de la pathologie initiale

Déficits immunitaires acquis

Infection par le VIH



Traitements immunosuppresseurs

- Transplantations d'organes solides
- Greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- Maladies auto-immunes sévères



Splénectomie > risque = germe capsulés+++

Processus tumoraux : ID liée à la maladie et aux traitements (chimiothérapies, greffe CSH...)

- Pathologies hématologiques : LA, MM, LLC
- Tumeurs solides

Déficit immunitaire acquis

Diabète :hyperglycémie > perturbation chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie des PNN

Maladies systémiques : lupus systémique et polyarthrites rhumatoïdes (ttmt par corticoïdes et Ac anti-cytokiniques)

Alcoolisme et cirrhose (altération du chimiotactisme > infections bactériennes+++)

Insuffisance rénale chronique : discrète perturbation de l'immunité cellulaire, altération phagocytose des monocytes (dialyse > risque péritonite)

Patients de réanimation / Brûlures étendues

Immunodépression...

- Quelles catégories de patients immunodéprimés sont à risque élevé d'infections virales?
- **Quels sont les mécanismes qui expliquent cette sensibilité accrue aux infections virales?**
- Quelles complications virales sont à surveiller chez ces patients ?
- Comment diagnostiquer les complications virales chez les patients immunodéprimés?
- Comment prévenir et traiter les complications virales chez les patients immunodéprimés?

Complications infectieuses de l'ID

Nature et fréquence dépendent du type d'ID

- Déficit en complément, en Ac et neutropénies
 - > Germes à localisation extracellulaire : bactéries capsulées
- Déficit de l'immunité cellulaire
 - Déficit en lymphocytes CD8+
 - Pathogènes à localisation intracellulaire : virus++++
 - Déficit en lymphocytes CD4+
 - Dépression généralisée car CD4+ = « chef d'orchestre »

2 catégories d'agents infectieux

- **Infections communautaires :**
 - Par exemple virus respiratoires
 - récidivantes et plus sévères que chez l'immunocompétent
- **Agents infectieux « opportunistes »**
 - Exogènes : *Pneumocystis jirovecii*, aspergillus
 - Endogènes : CMV, HSV, *Toxoplasma gondii*

Notion de « cinétique » d'apparition des complications

- Fonction du taux de CD4 chez patients sidéens
- Fonction de la période post-transplantation chez les sujets greffés

Traitements immunosuppresseurs post-transplantation

Transplantation d'organe solide

Traitement d'induction

- Entraîne une lymphopénie

Traitement d'entretien

- Prévient le rejet du greffon
- Entraîne un déficit des réponses anti-infectieuses

**Traitement
immunosuppresseur
à vie**

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Conditionnement pré-greffe

- Entraîne une aplasie médullaire

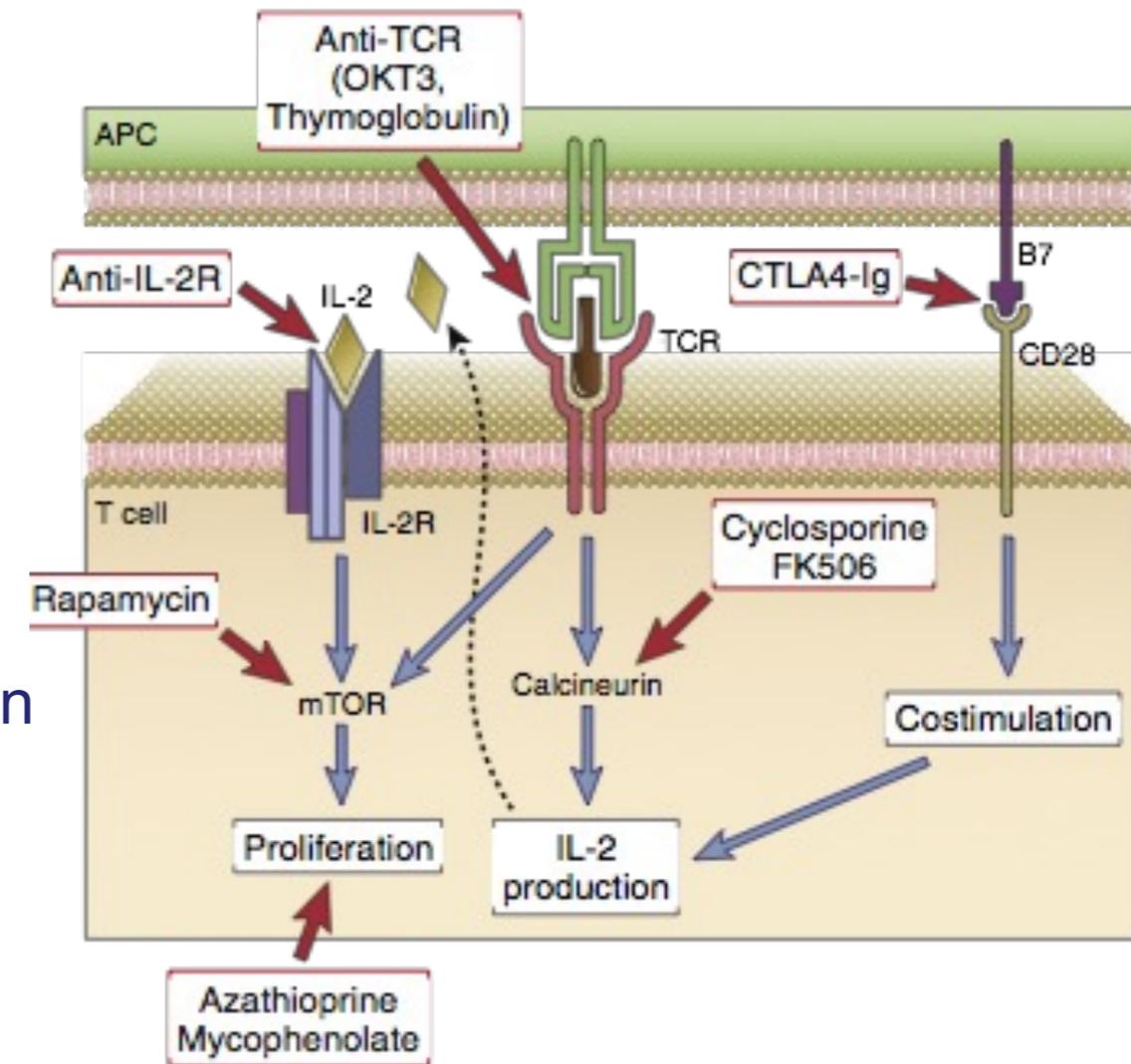
Traitement d'entretien

- Prévient la maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease*, GVH)
- Entraîne un déficit des réponses anti-infectieuses

**Arrêt du traitement
immunosuppresseur si
rémission et prise de greffe**

Immunosuppresseurs et déficit immunitaire

- Transplantation organes solides: associations d'immunosuppresseurs
 - **inhibition de la signalisation cellulaire** / LyT=inhibiteurs de calcineurine (cyclosporine, tacrolimus)
 - **inhibition de la prolifération cellulaire** (rapamycine)
 - **antimétabolites** = destruction des cellules T en prolifération et inhibition de la prolifération des progéniteurs T (mycophenolate)
 - **anti-inflammatoires**: corticostéroïdes



	Phagocytose	Immunité humorale (B)	Immunité cellulaire (T)
Corticoïdes	+++	++	+
Cyclosporine	+/-	++	+++
SAL, anti-CD3	-	+	++++
Tacrolimus	+/-	+	+++
Rapamycine	+/-	+	+++
Mycophénolate	+	++	+++
Azathioprine	+	+	+++

Exemple de la greffe rénale

■ Phase initiale : traitement d'induction

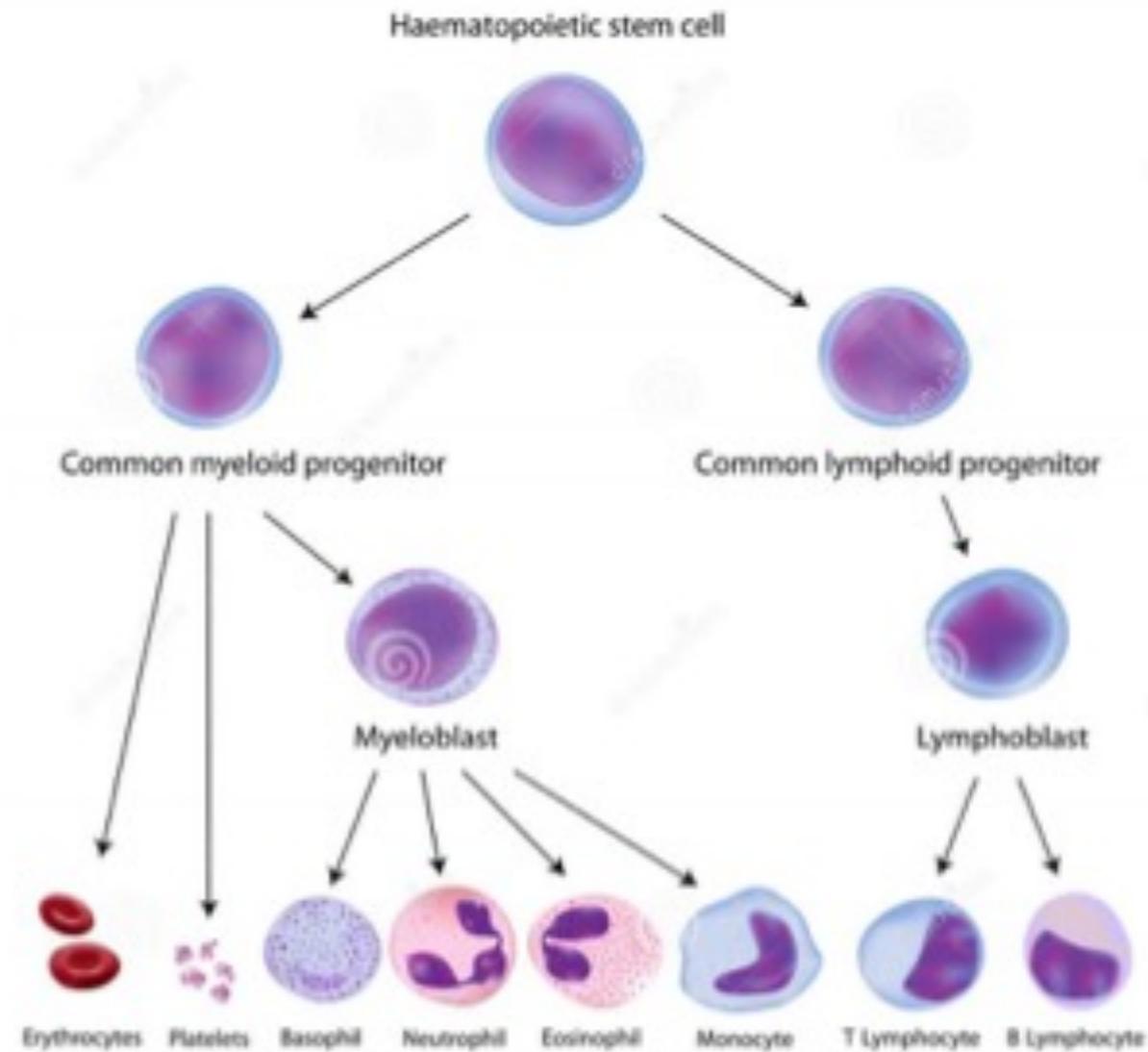
- **Anticorps déplétants dirigés contre l'ensemble des lymphocytes T**
 - Polyclonaux = sérum antilymphocytaire (SAL)
 - Monoclonaux = anti-CD3 (OKT3)
- **Anticorps non déplétants (ciblés)**
 - Anti-récepteur IL-2 (basiliximab=Simulect®)

■ Phase de maintenance : traitement d'entretien

- **Corticoïdes**
- **Anticalcineurines**
 - Ciclosporine (Néoral®)
 - Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®)
- **Inhibiteurs de mTOR**
 - Sirolimus (rapamycine, Rapamune®)
 - Evérolimus (Certican®)
- **Antimétaboliques**
 - Mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®)
 - Acide mycophénolique (MPA, Myfortic®)

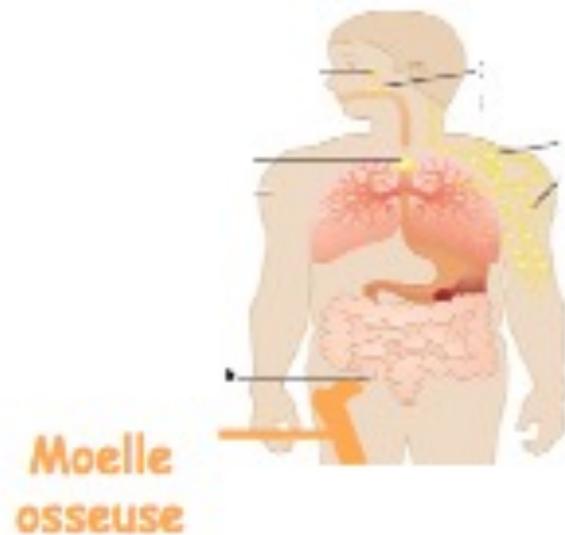
greffe de CSH

- = Thérapie cellulaire curative indiquée dans un grand nombre d'hémopathies (leucémies aiguës, déficits immunitaires...)
- débarrasser l'organisme des cellules cancéreuses résiduelles par le conditionnement chimio+/- irradiation corporelle totale
- remplacer la moelle malade par une moelle saine
- éradiquer la maladie résiduelle leucémique grâce à une nouvelle compétence immunologique : effet "GVL" (Graft Versus Leukemia)



différents types d'allogreffes de CSH

- ✓ Fonction du conditionnement : myéloablatif vs intensité réduite
- ✓ Fonction du donneur et de la compatibilité HLA (antigènes tissulaires) :
 - ✓ Donneur familial (apparenté) = greffe génoidentique (HLA 10/10^{ème}) ou haplo-identique (HLA 5/10^{ème})
 - ✓ Donneur inscrit sur fichier (donneur non apparenté) = greffe phénoïdente matchée (HLA 10/10^{ème}) ou non-matchée (HLA 9/10^{ème})
 - ✓ Greffe de sang placentaire (HLA \geq 4-6/6^{ème})
- ✓ Fonction du type de greffons



Sang
périphérique
(CSP)



Etapes de l'allogreffe de CSH

1. Conditionnement

- ➔ destruction de l'hématopoïèse résiduelle et immunodépression du receveur pour éviter le rejet

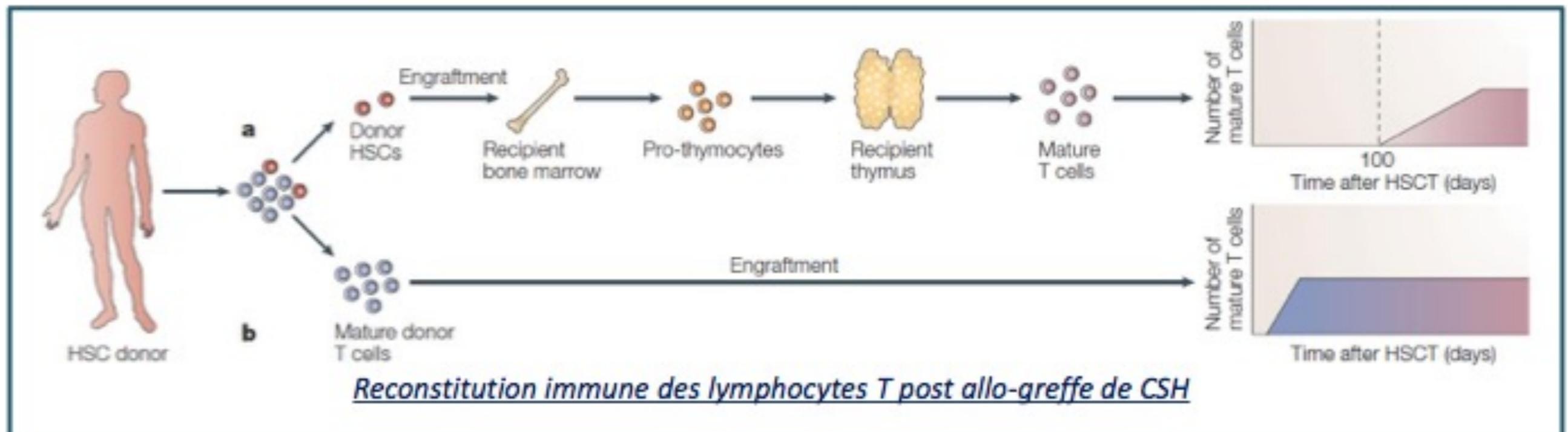
2. Infusion de CSH du donneur au receveur

3. Reconstitution hématologique

- ➔ période d'aplasie dure 10 à 30 jours

4. Reconstitution immune

- ➔ dépendante de nombreux facteurs, elle prend au moins un an

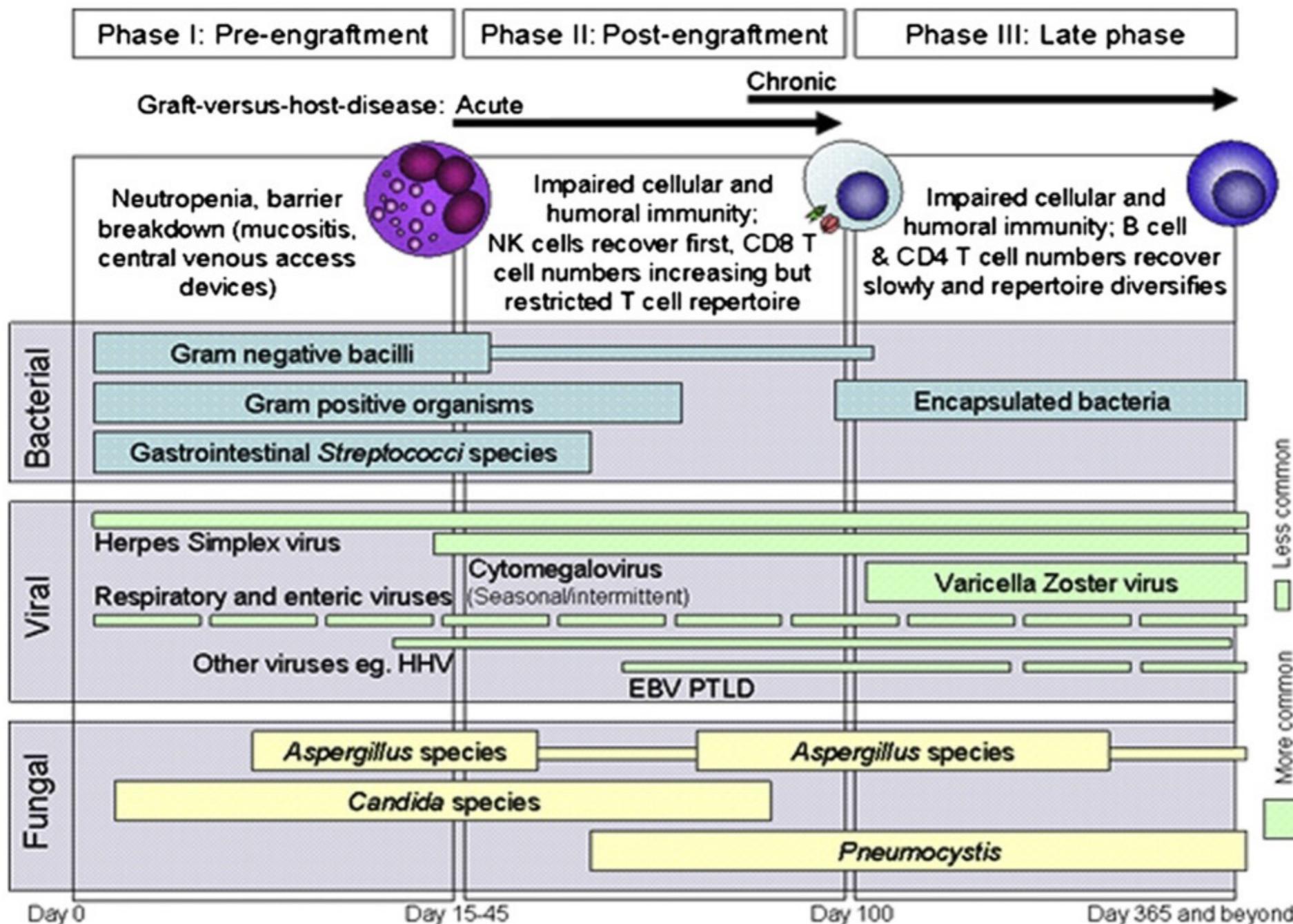


Immunodépression...

- Quelles catégories de patients immunodéprimés sont à risque élevé d'infections virales?
- Quels sont les mécanismes qui expliquent cette sensibilité accrue aux infections virales?
- **Quelles complications virales sont à surveiller chez ces patients ?**
- Comment diagnostiquer les complications virales chez les patients immunodéprimés?
- Comment prévenir et traiter les complications virales chez les patients immunodéprimés?

complications après greffe de CSH

- précoces :
 - les plus fréquentes: mucite, maladie hépatique veino-occlusive
 - la plus grave: réaction du greffon contre l'hôte (GvH): prévention par ttt IS
 - **infectieuses**: bactériennes (aplasie - prévention par G-CSF/GM-CSF) puis virales et fongiques (100 1ers jours)



Infections virales post transplantation

- **Large spectre de virus potentiellement pathogènes**
 - Herpèsvirus (CMV, EBV, HHV-6, HSV, VZV, HHV-8)
 - Polyomavirus (BKV)
 - Adénovirus (HAdV)
 - Parvovirus B19 (B19V)
- **Origine des infections virales post-transplantation**
 - Donneur (D) : transmission virale par l'organe transplanté -> primo-infection / réactivation
 - ex : infection par le CMV après SOT dans un contexte D+
 - Receveur (R) : réactivation d'un virus endogène persistant suite à l'immunodépression

Infections virales persistantes

▪ Virus persistants

- Virus à ADN qui persistent dans l'organisme de l'hôte après la primo-infection
- Mode de persistance : absence ou faible niveau de multiplication virale
- Pour les herpèsvirus : latence virale (absence de multiplication virale)

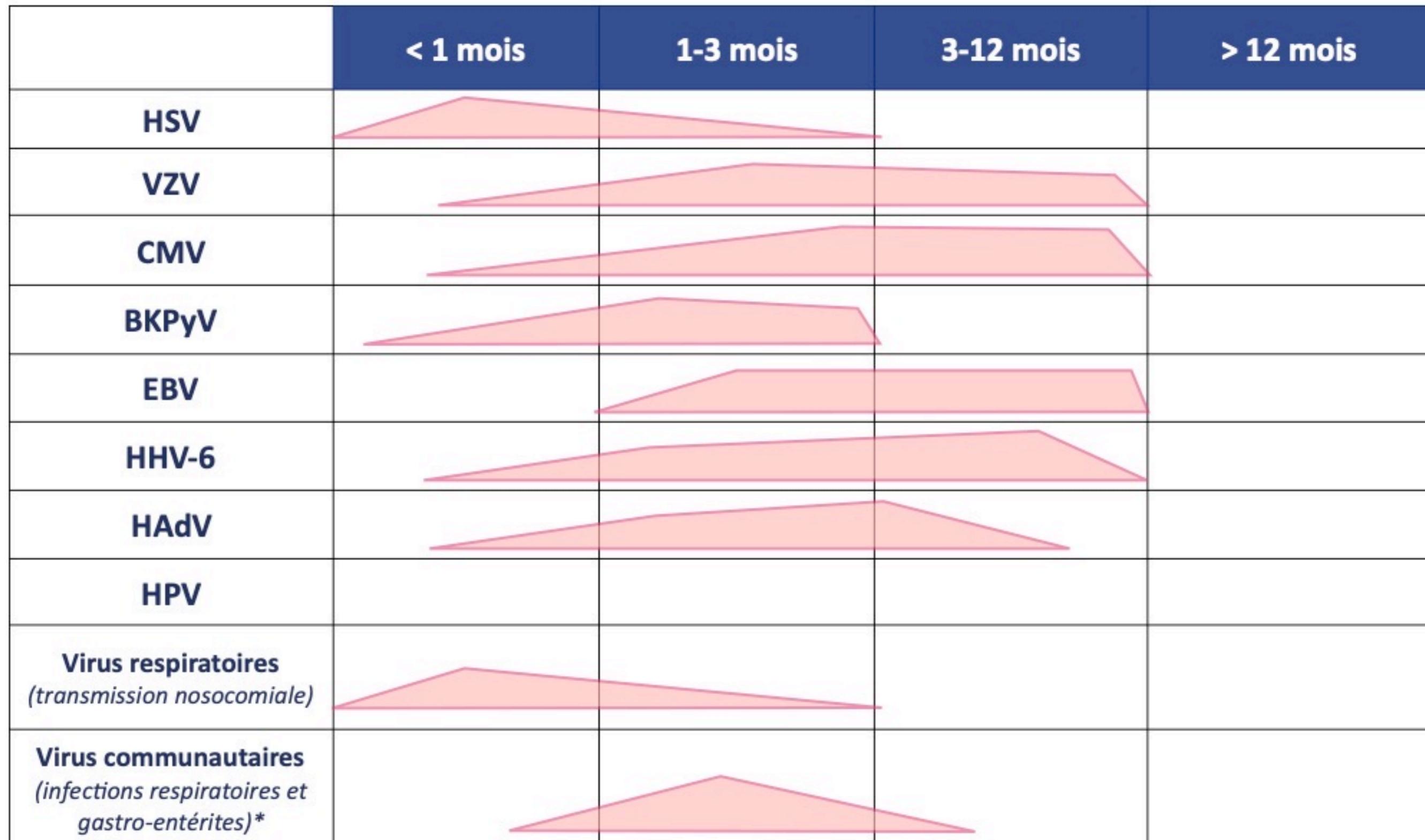
▪ Sites de persistance virale dans l'organisme

Virus	Site de persistance
CMV	Cellules endothéliales, précurseurs de la moelle osseuse, monocytes sanguins
EBV	Lymphocytes B
HHV-6	Lymphocytes T
HSV, VZV	Ganglions nerveux sensitifs
HAdV	Tissu lymphatique (tractus gastro-intestinal et respiratoire supérieur)
B19V	Précurseurs de la moelle osseuse
BKV	Cellules épithéliales du tractus urinaire

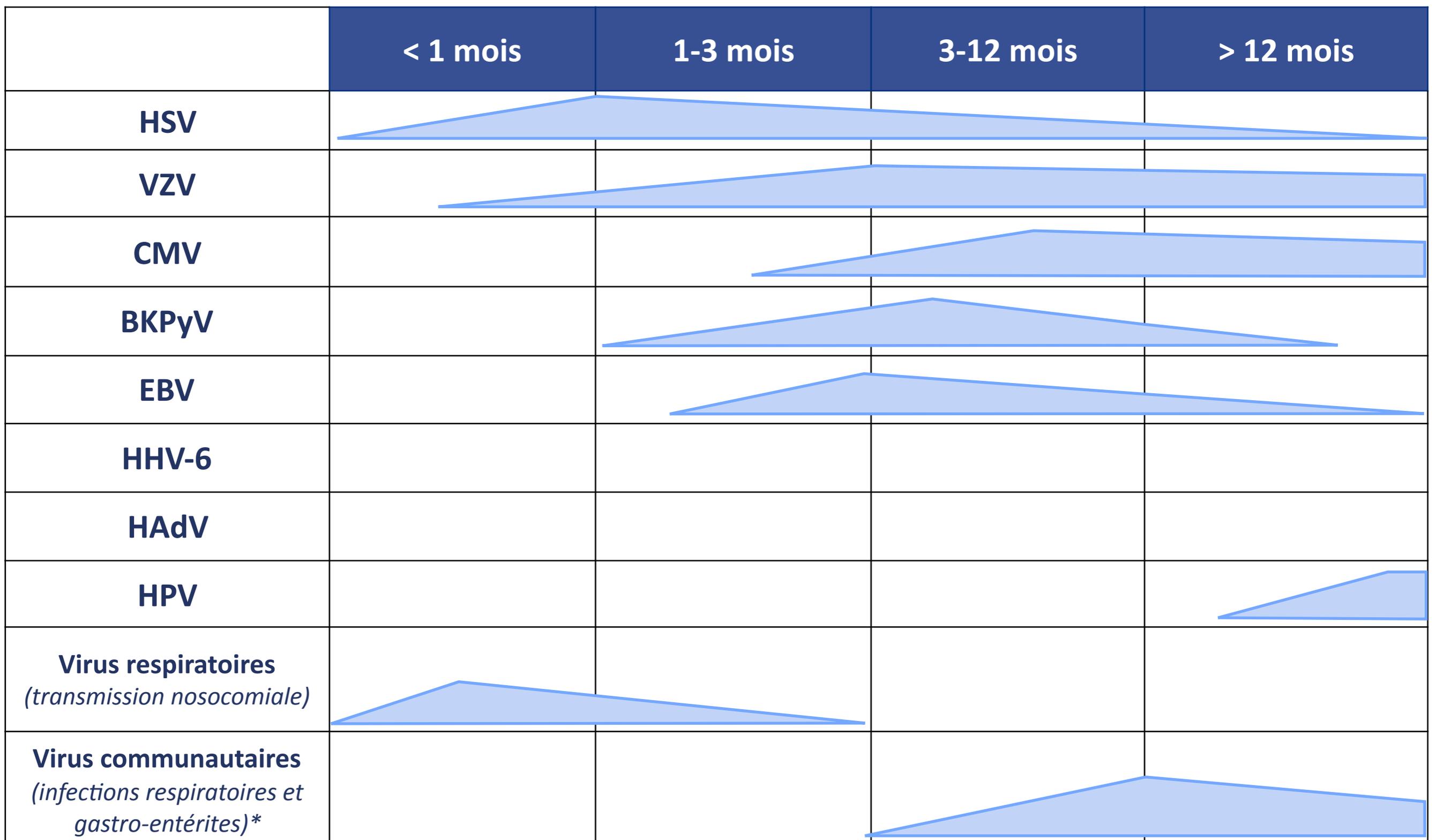
▪ Prévalence des infections virales persistantes

- **Elevée (80% - 100%)**: EBV, HHV-6, HAdV, BKV, VZV, HSV -> réactivation virale d'origine endogène
- **Moyenne (50%)**: CMV, B19V -> transmission par le greffon / réactivation virale d'origine endogène

infections virales après allogreffe de CSH



Risque d'infection post transplantation d'organe



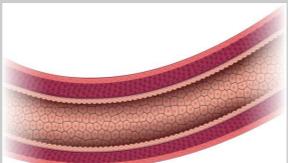
Physiopathologie des infections virales post-transplantation

Réactivation virale
↓
Excrétion virale localisée

Infection virale latente/persistante



Monocyte



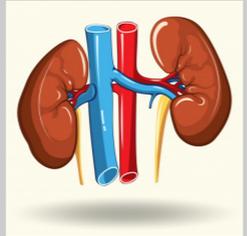
Cellules endothéliales

CMV



Ly B

EBV



BKV

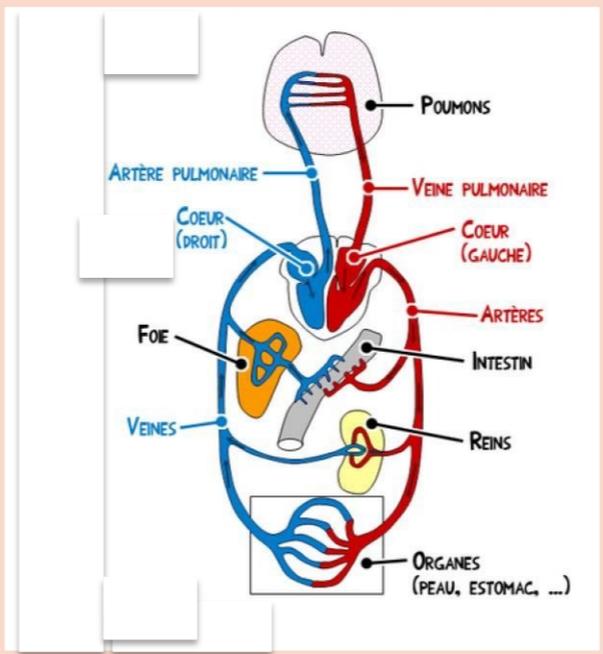


HAdV

Urine

Selles

Réactivation virale
↓
Virémie
↓
Infection généralisée



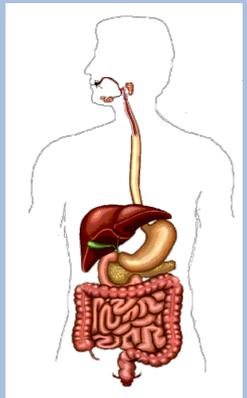
Localisation secondaire
↓
Maladie



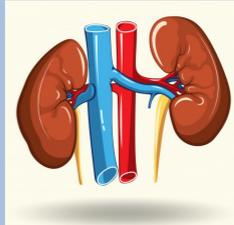
Encéphalite



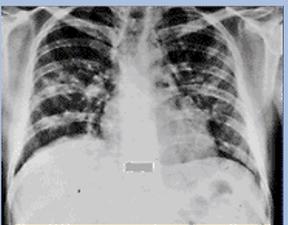
Rétinite



Oesophagite
Colite
Hépatite
Pancréatite



Néphropathie



Pneumonie

infections herpétiques

PRIMO-INFECTION

Asymptomatique +++

Symptomatiques (majorée chez l'immuno-déprimé)

- HSV = Gingivostomatite, herpès génital
- VZV = Eruption varicelleuse
- EBV = Mononucléose infectieuse
- CMV = Syndrome pseudo-grippal + syndrome mononucléosique
- HHV6 = roséole infantile

LATENCE

Persistance à vie dans l'organisme

HSV : gg trijumeaux et sacrés

VZV : gg rachidiens

EBV : Ly. B

CMV : Monocytes, cellules endothéliales, progéniteurs hématopoïétiques

HHV6 : Monocytes, glandes salivaires, progéniteurs hématopoïétiques

REACTIVATION

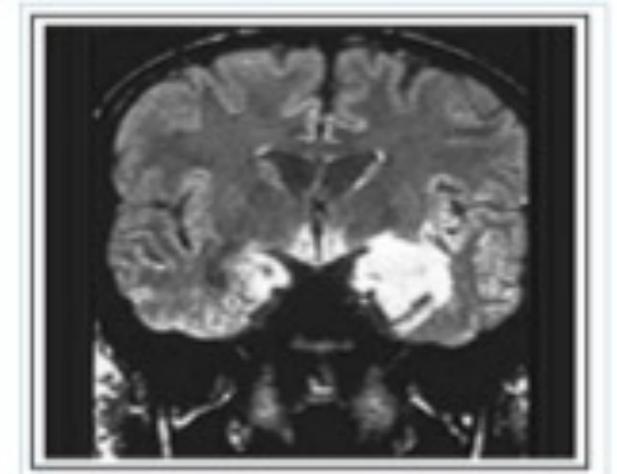
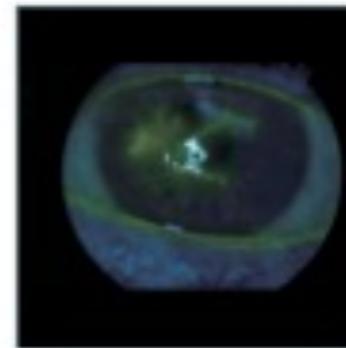
Asymptomatique +++

Sauf

- HSV = récurrence herpétique
- VZV = Zona
- Chez l'**immunodéprimé**

Infections à HSV

	Primo-infection	Récurrence	Immunodéprimé	Formes cliniques graves
HSV1	Gingivostomatite	Herpes labial	Formes extensives, Pneumopathie, Rétinite	Atteintes oculaires, Méningo-encéphalite nécrosante (HSV1+++), Herpes néonatal
HSV2	Primo-infection génitale	Herpes génital		



Infections à VZV

Primo-infection

Récurrence

Immunodéprimé

Formes cliniques graves

VZV

Varicelle
*Eruption
vésiculeuse
généralisée*

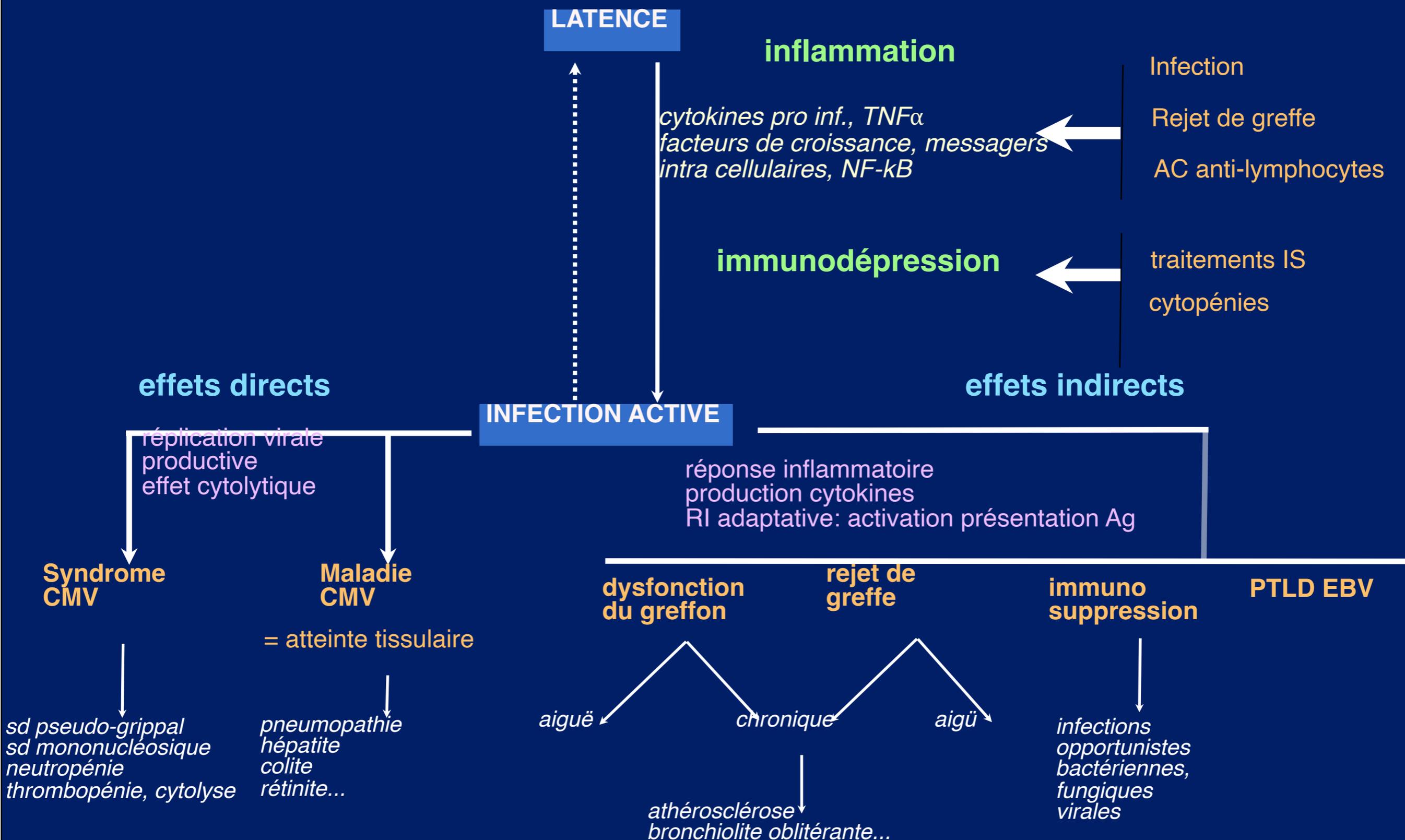
Zona
*Eruption
vésiculeuse
localisée*

**Formes extensives,
Pneumopathie,
Encéphalite**

**Surinfections bactériennes,
Pneumopathie varicelleuse,
Cérébellite (enfant++),
Transmission
maternofoetale**



Infection à CMV après transplantation d'organe

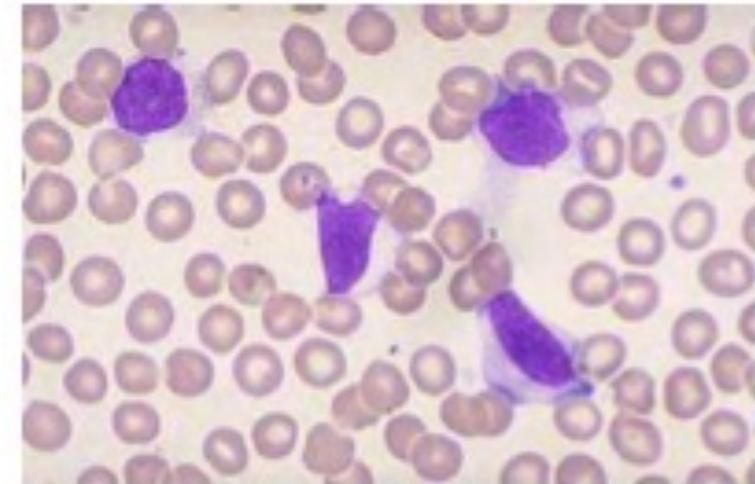


Complications liées à l'EBV

	Primo-infection	Récurrence	Immunodéprimé	Formes cliniques graves
EBV	Mononucléose infectieuse (MNI)		Syndrome lymphoprolifératif Lymphomes	Carcinome du naso-pharynx Lymphome de Burkitt

❖ MNI

- Angine, adénopathies cervicales, fatigue, +/- éruption
- Syndrome mononucléosique+++
cytolyse hépatique



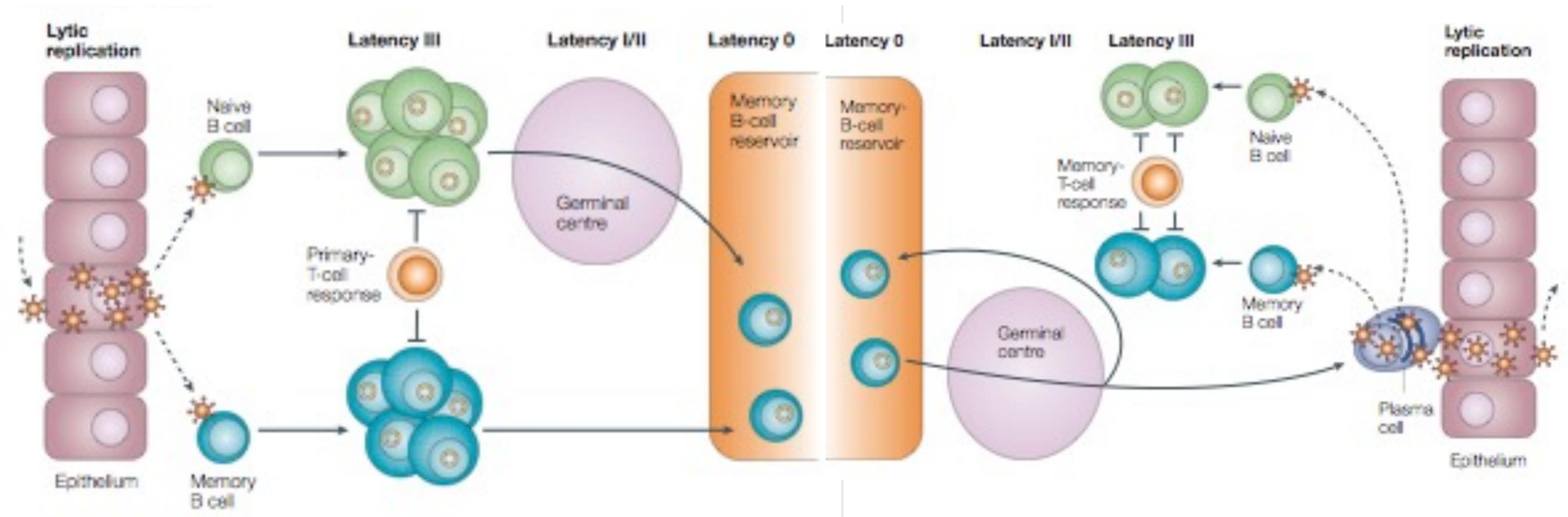
❖ EBV = virus associé à processus cancéreux

- Lymphome de Burkitt
- Carcinome du nasopharynx
- Lymphomes chez les immunodéprimés+++

Histoire naturelle de l'infection par l'EBV

primoinfection

latence



Complications liées à l'EBV

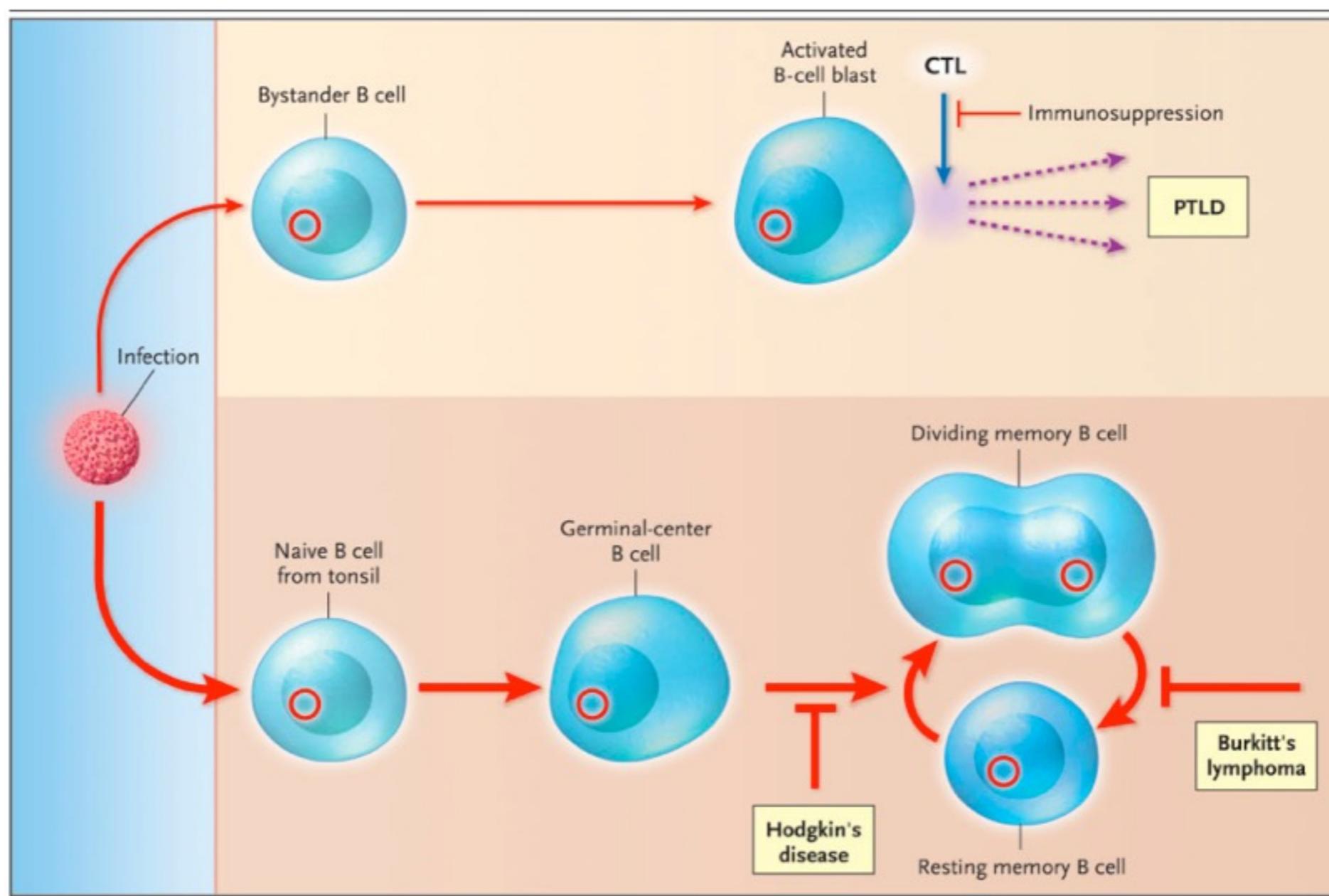
- Propriétés transformantes et oncogènes de l'EBV = associées à l'expression de gènes de latence (un profil = spécifique d'un stade de latence)

Type de latence	Gènes exprimés	Situation/pathologie
Latence 0	LMP2A	Lymphocytes B « réservoirs »
Latence I	EBNA1, EBER 1&2	Lymphome de Burkitt
Latence II	EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B, EBER1&2	Carcinome nasopharyngé, Maladie de Hodgkin
Latence III	EBNA 1,2,3A,3B,3C,LP LMP1,2A,2B	Lymphome/lymphoprolifération de l'immunodéprimé

EBV :

Chez le **sujet immunocompétent**: réponse cytotoxique dirigée contre les protéines de latence limite leur prolifération

Si **déficit de la réponse cytotoxique** > émergence de tumeurs viro-induites = proliférations lymphoïdes (LyB)



- Virus ubiquitaire, séroprévalence >95%
- Transmission: salive
- Primoinfection (<2ans): roséole infantile
- Persistance à vie
- Réactivation fréquente après allogreffe de CSH (30-70%)
 - Réactivation précoce dans le premier mois post greffe
 - Favorisé par:
 - type de greffe (cordon ++ > CSP)
 - conditionnement myéloablatif
 - Pouvoir pathogène:
 - fièvre, rash cutané,
 - augmentation de la durée d'aplasie, diminution de la prise de greffe
 - formes sévères: encéphalite, pneumopathie
 - association ++ à GVHD aiguë?

- séroprévalence variable (faible en France)
- transmission: mère-enfant / sexuelle / salive
- pouvoir pathogène:

sarcome de Kaposi

forme «classique»

bassin méditerranéen
homme, >60 ans
tumeur cutanée peu agressive

forme endémique

Afrique ++
tumeur cutanée, formes
agressives possibles

forme post-transplantation

greffe de rein ++

forme épidémique

VIH + masculins,
forme disséminée

maladie de Castleman multicentrique

prolifération
lymphoplasmocytaire B
polyclonale
polyADNP + infiltrat rate
/ fièvre

lymphome des cavités

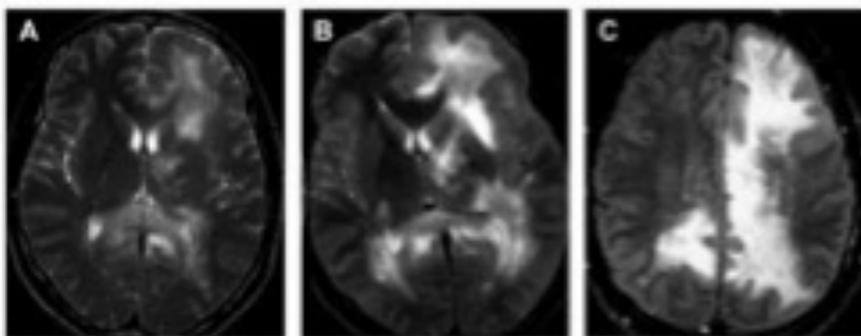
lymphome primitif des
séreuses (cellules
lymphoïdes B)
épanchements
péricarde/péritoine/plevre)

infections à *Polyomaviridae*

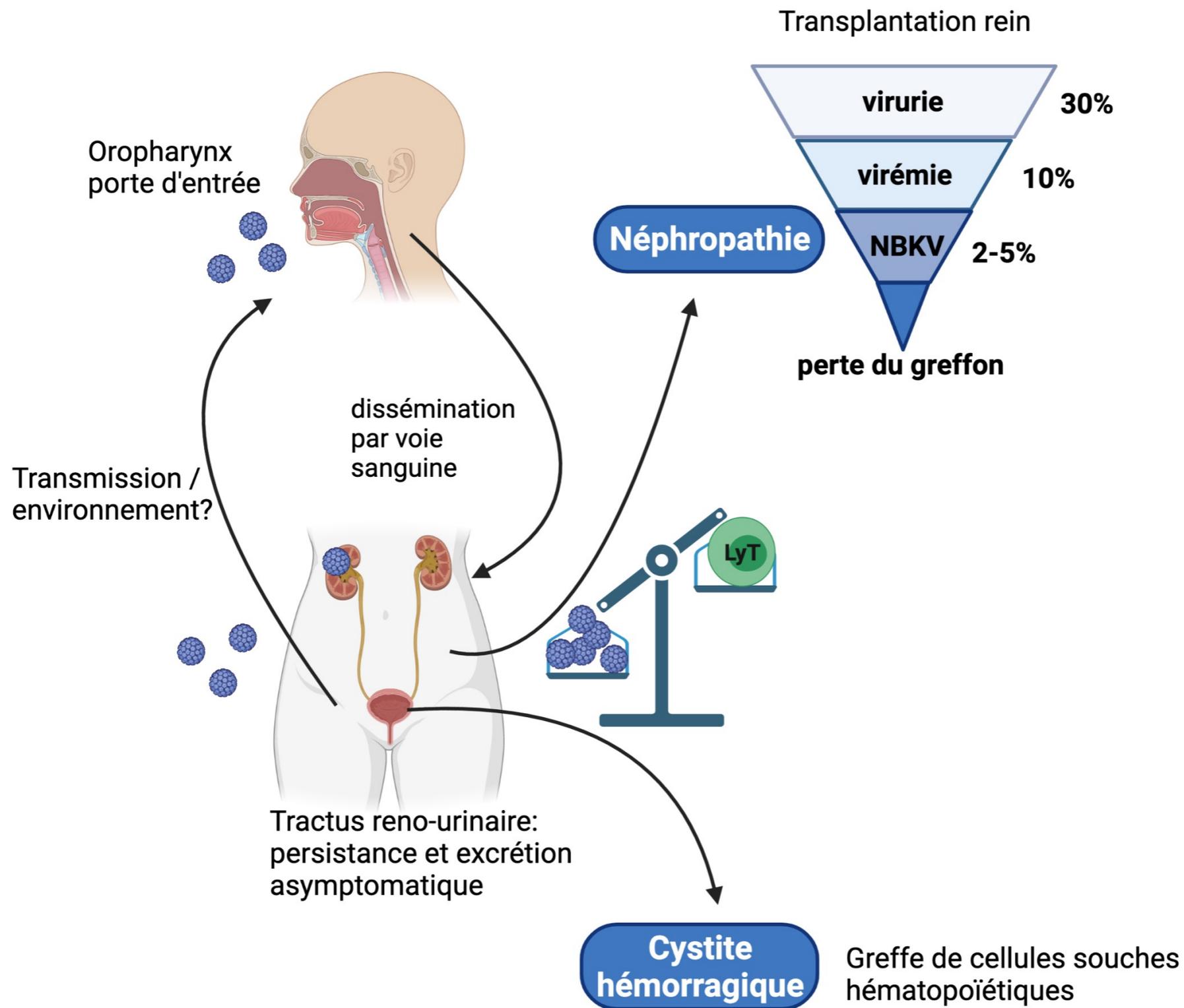
- Virus ubiquitaires
- Séroprévalence élevée dans la population générale (60-80%)
- Virus pathogènes dans certains contextes d'ID = réactivations

- Polyomavirus BK
 - Greffés rein: néphropathie tubulo-intestitielle
 - Greffes CSH: cystites hémorragiques

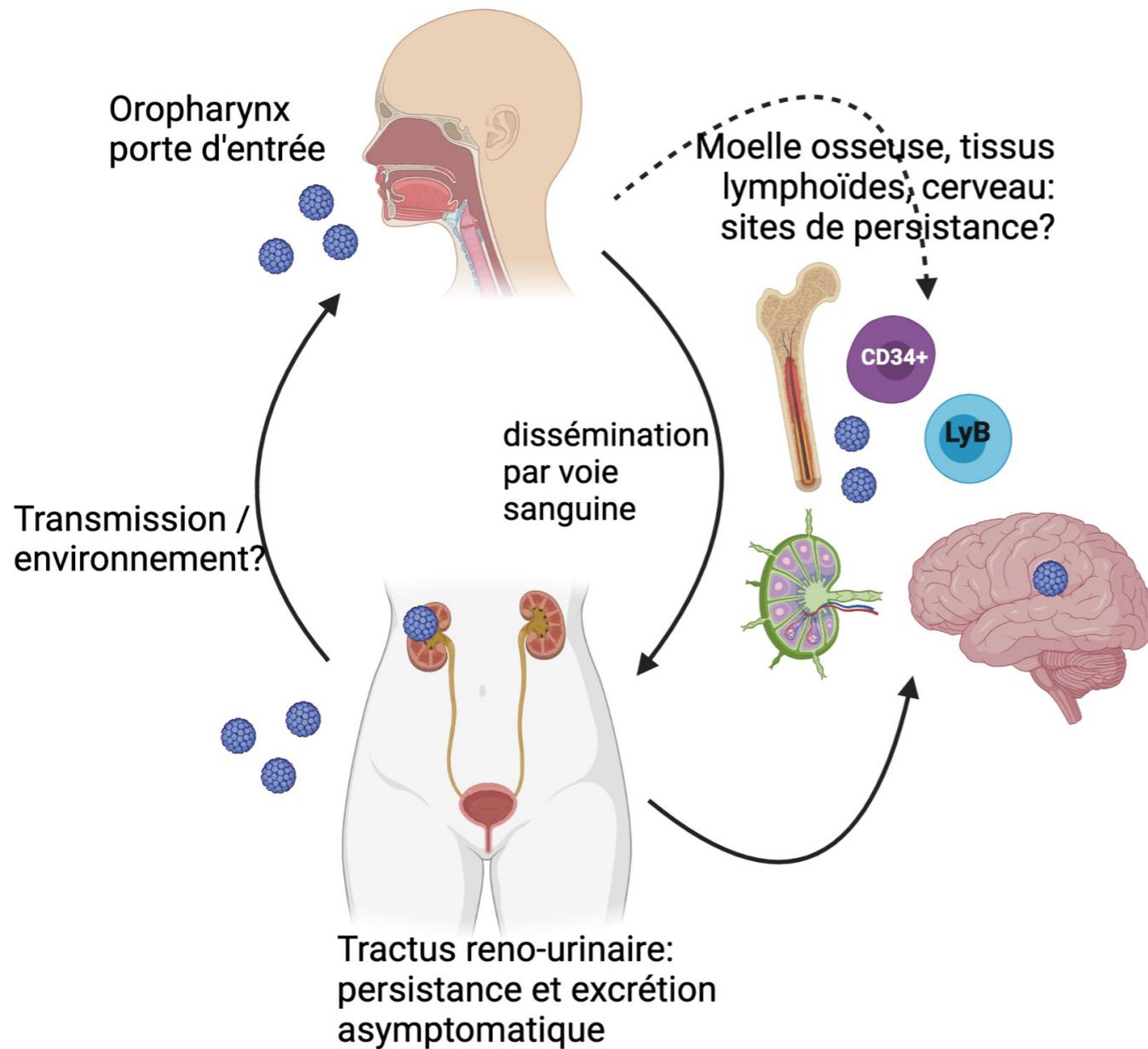
- Polyomavirus JC
 - Leuco-encéphalite multifocale progressive (SIDA, traitements par AcM)



Physiopathologie des infections à polyomavirus BK



Physiopathologie des infections à JC polyomavirus



LyT

LEM P

Hémopathies
SIDA
traitements immunosuppresseurs

LEM P classique

LEM P inflammatoire / SRI

Ac monoclonaux (rituximab, natalizumab, efalizumab)

forme archetype

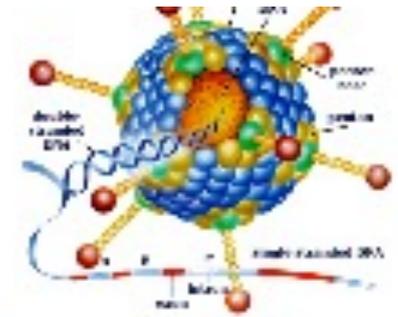
réarrangement NCCR

Emergence de variants "neutrotropes"

Destruction des oligodendrocytes, démyélinisation,

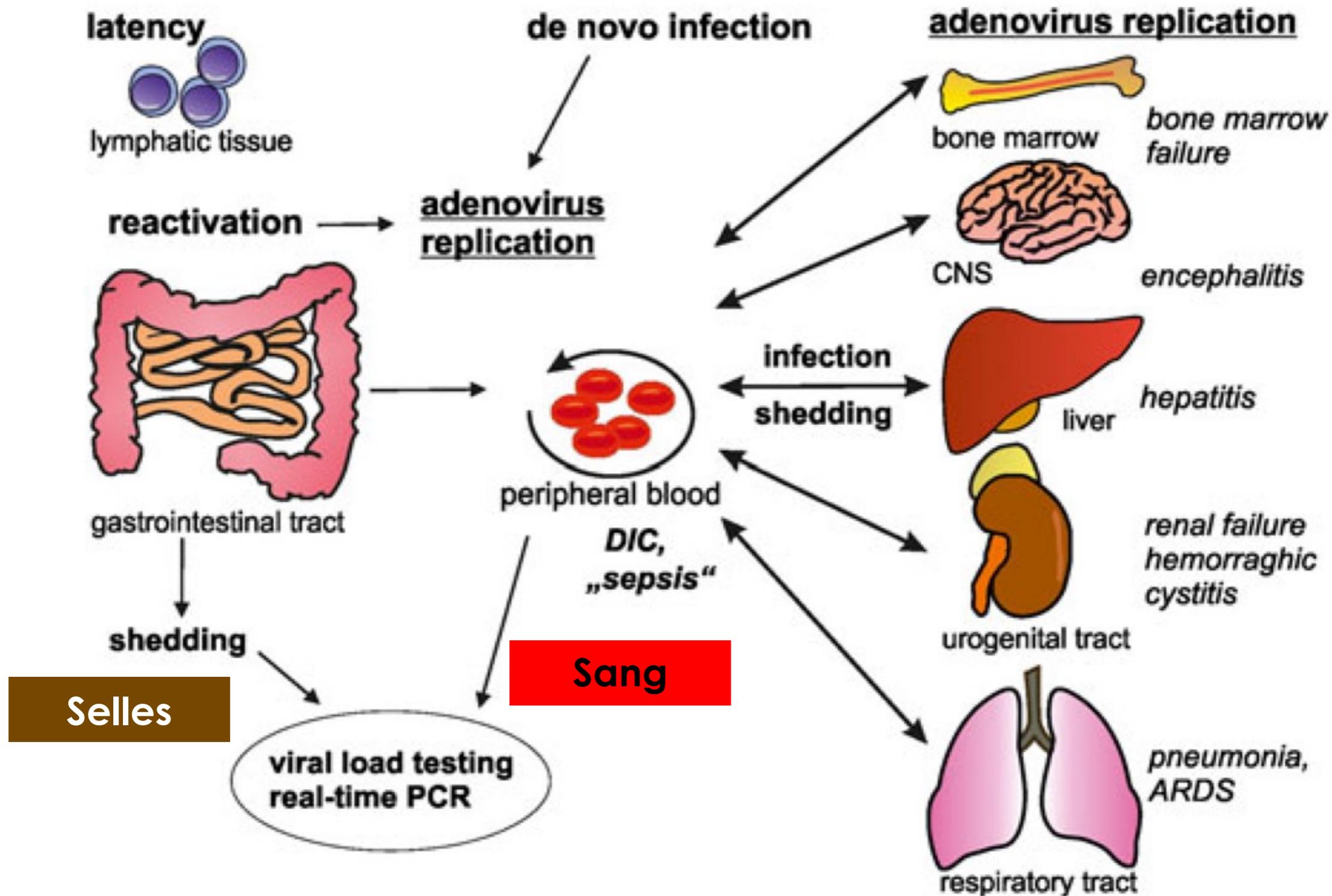
Diagnostic=triade
- signes neurologiques
- IRM T1/T2-FLAIR
- ADN JCPyV dans le LCR

infections à Adenovirus



- Infection due à primo-contact ou **réactivation ++**, voire transmission par greffon
- Transplanté rénal : cystite hémorragique
- Transplantés hépatiques et **greffés de CSH (enfant greffés++)**
 - Infection disséminée
 - Symptomatologie non spécifique : pneumopathie, diarrhée, hépatite, encéphalopathie, cystite hémorragique, syndrome d'hémophagocytose
 - Mortalité élevée

Physiopathologie des infections à Adénovirus



Immunodépression...

- Quelles catégories de patients immunodéprimés sont à risque élevé d'infections virales?
- Quels sont les mécanismes qui expliquent cette sensibilité accrue aux infections virales?
- Quelles complications virales sont à surveiller chez ces patients ?
- **Comment diagnostiquer les complications virales chez les patients immunodéprimés?**
- Comment prévenir et traiter les complications virales chez les patients immunodéprimés?

diagnostic indirect sérologique

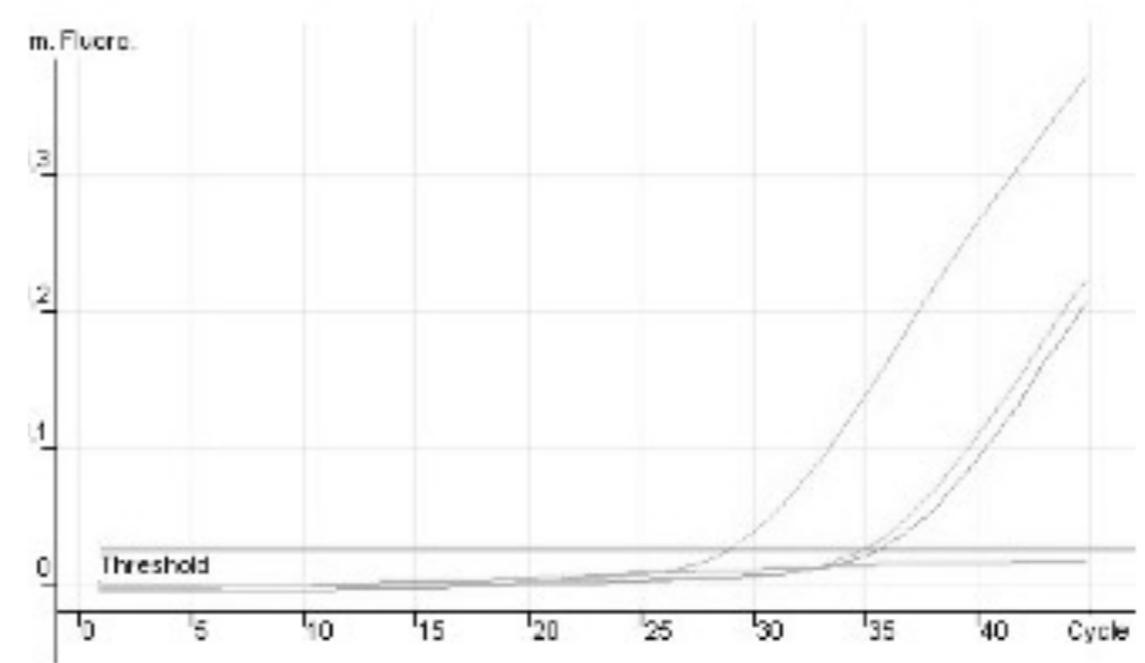
- Mise en évidence de la réponse humorale
 - Dg PI chez IC
 - Intérêt limité chez l'ID
- Recherche IgG et IgM par ELISA
 - Dg d'infection (chez IC)
 - PI sujet sain (séroconversion)
 - Réapparition IgM au cours réactivation
 - **Détermination du statut immunitaire+++**: fondamental avant transplantation

Diagnostic moléculaire

- PCR qualitative

- +++ diagnostic d'une atteinte d'organe

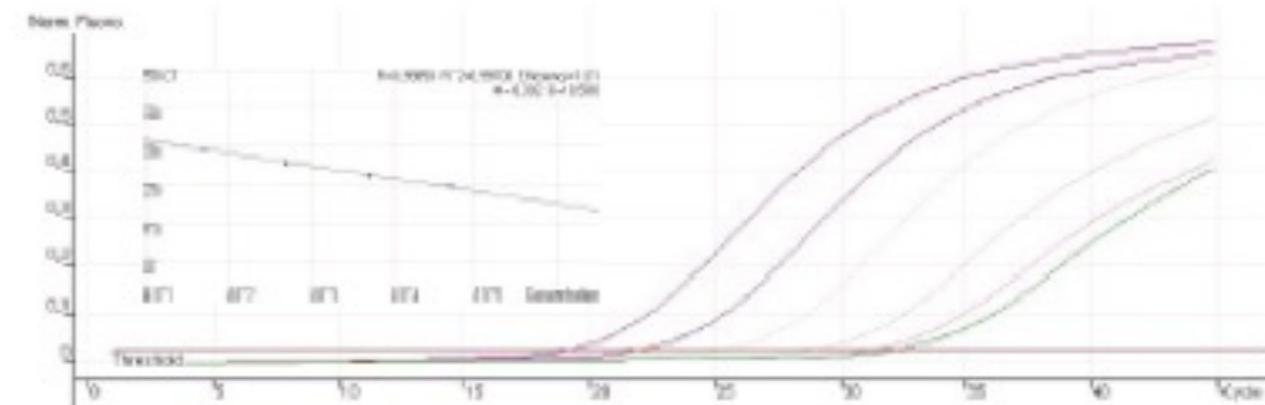
- pneumopathie: détection du génome viral dans un prélèvement de lavage bronchoalvéolaire
- encéphalite: LCR (HSV, VZV, CMV)
- colite (CMV)....
- ...



- PCR quantitative

- ++ suivi des infections disséminées

- ex: infection à CMV chez un patient transplanté
- suivi d'une infection à EBV / HHV6 / BKPyV.....



Immunodépression...

- Quelles catégories de patients immunodéprimés sont à risque élevé d'infections virales?
- Quels sont les mécanismes qui expliquent cette sensibilité accrue aux infections virales?
- Quelles complications virales sont à surveiller chez ces patients ?
- Comment diagnostiquer les complications virales chez les patients immunodéprimés?
- **Comment prévenir et traiter les complications virales chez les patients immunodéprimés?**

Prévention des infections virales post-greffe

- **Bilan pré-greffe**
 - Donneur : sérologies HIV, HBV, HCV, HTLV, EBV, CMV
 - Receveur : sérologies HIV, HBV, HCV, HTLV, EBV, CMV, HSV, VZV
- **Prophylaxie des infections à *Herpesviridae***
 - Greffe de CSH : valaciclovir (Zelithrex®)
 - Greffe d'organe solide : valganciclovir (Rovalcyte®)
 - Prophylaxie = fonction du statut pré-greffe, des facteurs de risques
- **Absence de prophylaxie spécifique pour *Polyomaviridae* et Adenovirus (modulation ttmt IS)**

Bilan virologique pré-greffe

■ **Bilan virologique sérologique :**

- Chez le donneur (D) et le receveur (R)
- Etablir le statut sérologique du D et du R vis-à-vis des principales infections virales
- Estimation du risque d'infection virale post-greffe chez le receveur
- Instauration d'une prophylaxie antivirale

bilan biologique pré-transplantation

	receveur	donneur
• sérologies virales		
hépatite B (AgHBs, AC anti-HBc, AC anti-HBs)	x	x
hépatite C	x	x
VIH (test ELISA mixte combiné)	x	x
HTLV	x	x
EBV (IgG anti-VCA, IgG anti-EBNA)	x	x
CMV	x	x
VZV	x	
HSV	x	
HHV8	x	
• autres sérologies infectieuses		
toxoplasmose	x	
sypphilis	x	x

Manque d'antiviraux pour la prévention et le traitement des infections virales post-transplantation

▪ CMV

- Ganciclovir et valganciclovir, foscarnet
- Letermovir (prophylaxie chez les HSCT)

▪ BKV ...

▪ HAdV

- Cidofovir (ATU), Brincidofovir (ATU)

▪ EBV

- Efficacité des antiviraux pour la prévention des PTLD ??
- Rituximab (molécule antiproliférative): anticorps monoclonal qui cible la molécule de surface cellulaire CD20 des lymphocytes B

▪ HHV-6

- Ganciclovir et valganciclovir : pas d'essai clinique

▪ HSV, VZV

- Aciclovir et valaciclovir, foscarnet

*Dans tous les cas:
diminution de l'IS*

Cas clinique N°1

- Madame D. 25 ans, est hospitalisée en hématologie clinique pour hémopathie maligne (leucémie aiguë myéloïde) nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Elle est séropositive pour le CMV.
- Son donneur est son frère qui est aussi séropositif pour le CMV (greffe géno-identique).
- Le conditionnement pré-greffe comprend une irradiation corporelle totale et l'administration de sérum antilymphocytaire (éradication de la moelle osseuse et de l'hémopathie maligne)
- La patiente ne bénéficie pas de prophylaxie par létermovir (greffe réalisée en 2018)

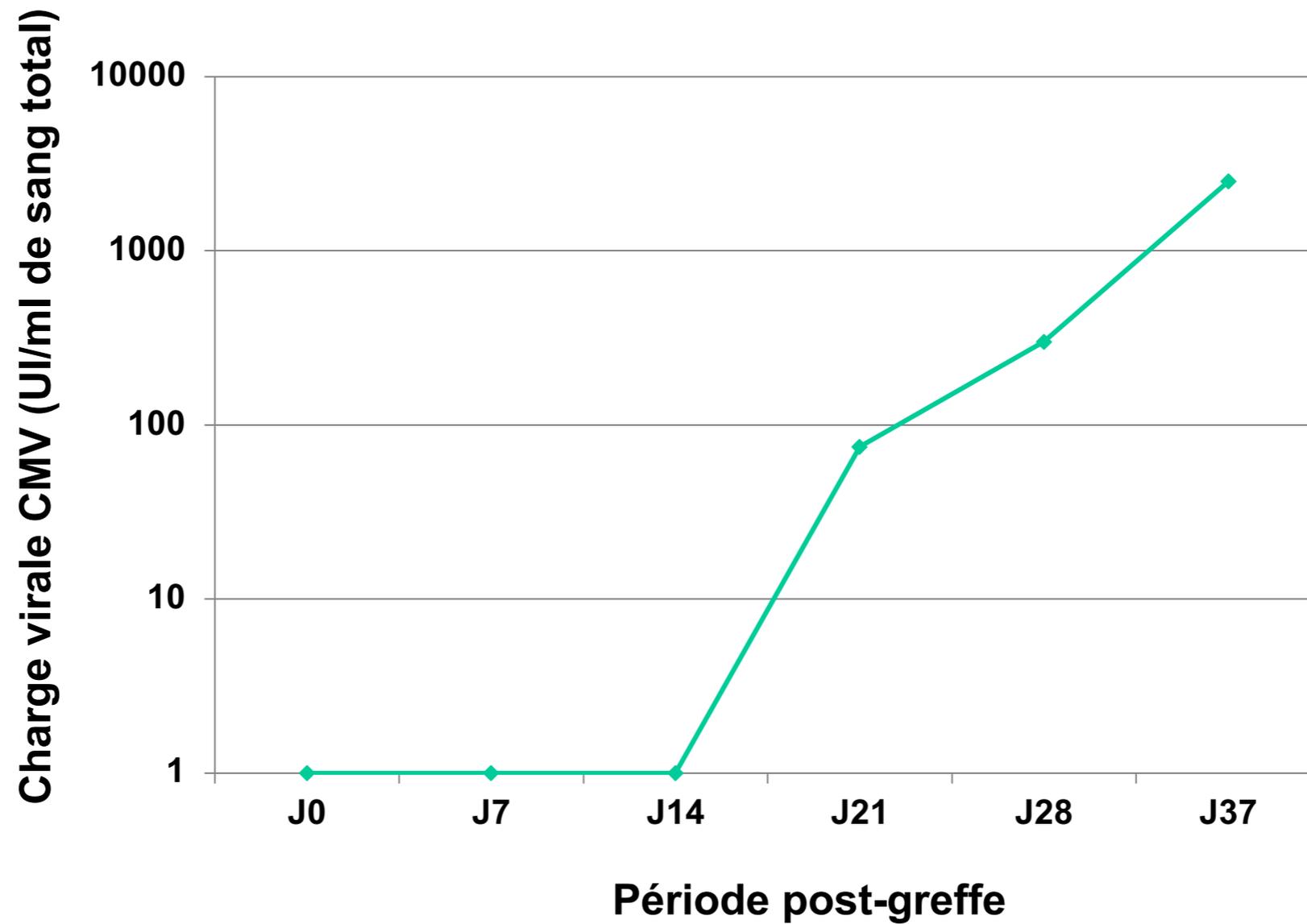
Cas clinique N°1

- A J37 de la greffe (après la sortie d'aplasie), la patiente présente une bicytopenie (leucopénie et thrombopénie) associée à de la fièvre et une élévation des transaminases hépatiques
- Quelle est votre hypothèse diagnostique ? Comment la confirmer ?

- Syndrome CMV
- Mesure de la charge virale CMV dans le sang par PCR en temps réel

Cas clinique N°1

- A J37 de la greffe, la charge virale CMV sanguine est à **2500 UI/mL (3,4 log)**

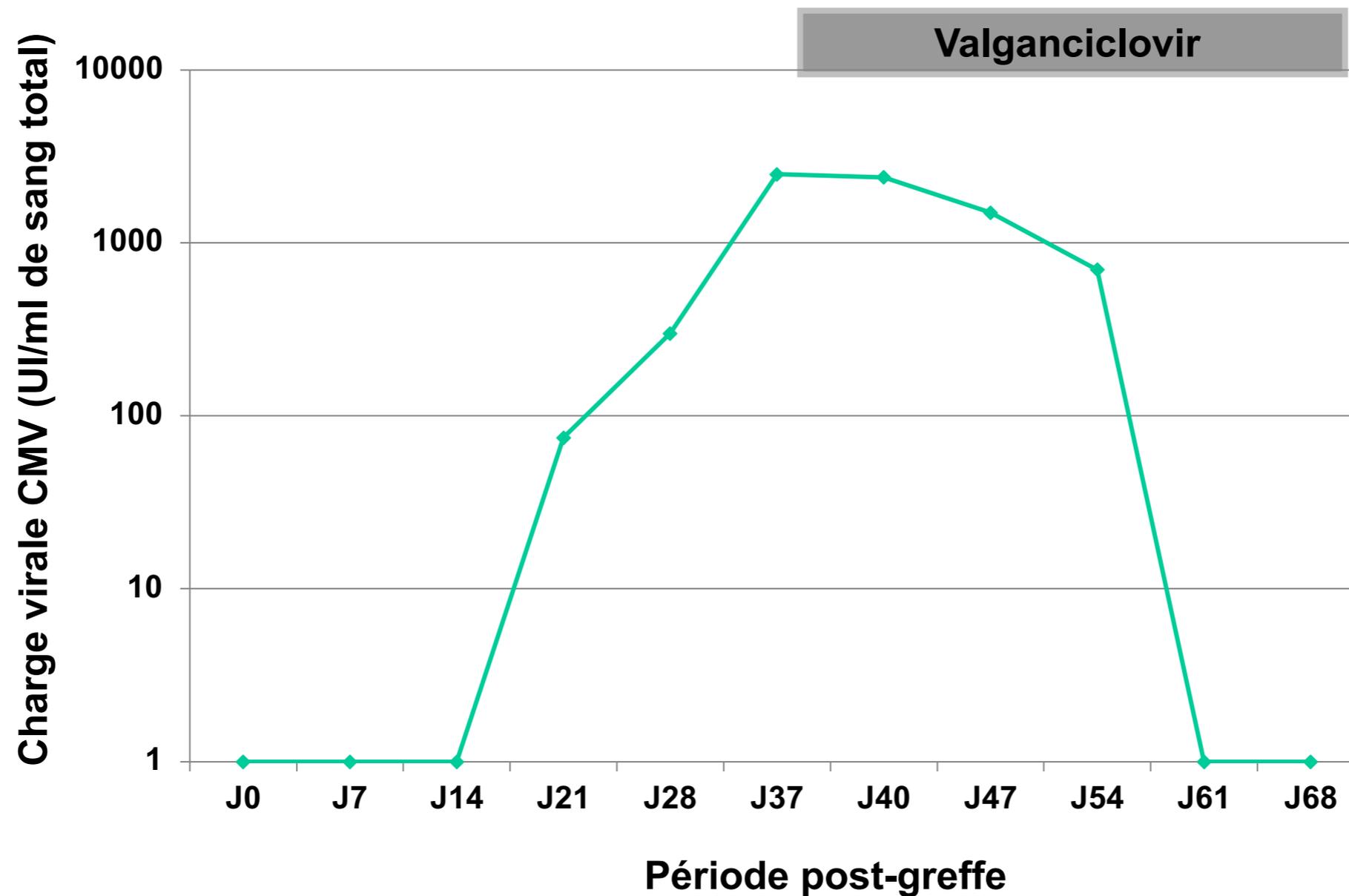


- Quelle est la conduite à tenir ?

- Instauration d'un traitement antiviral par voie orale (absence de signes cliniques graves) : valganciclovir 900 mgx2/jour
- But : prévention de la survenue d'une maladie à CMV
- Surveillance hebdomadaire de la charge virale CMV sanguine
- Arrêt du traitement antiviral après au moins 1 (voire 2) PCR CMV sanguine(s) négative(s) (< 200 UI/mL) (à 1 semaine d'intervalle)

Cas clinique N°1

- Evolution de la charge virale CMV sanguine sous traitement antiviral :



- Le traitement antiviral est stoppé à J68

Cas clinique N°1

- La patiente revient consulter 6 mois plus tard (soit à 8 mois post-greffe)
- Elle n'a pas effectué son suivi virologique régulièrement
- Elle est fébrile et présente des troubles digestifs (diarrhées)
- Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ? Comment les vérifier ?

- Les troubles du transit peuvent avoir deux origines :
 - Maladie du greffon contre l'hôte (GVH): origine immunitaire
 - Maladie à CMV (colite à CMV) : origine virale
- Biopsie colique et mesure de la charge virale CMV dans le sang et la biopsie colique

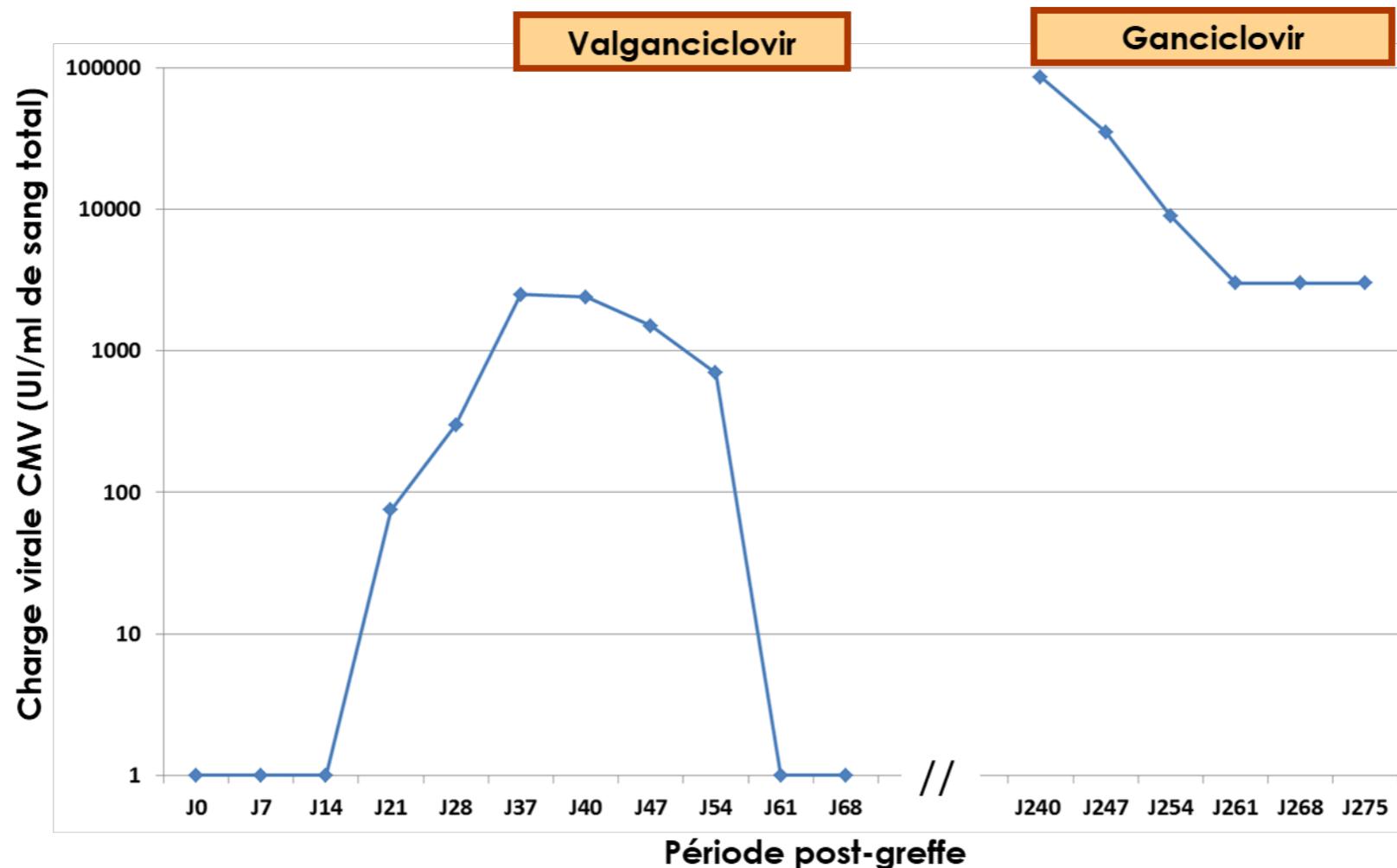
- L'analyse anatomopathologique de la biopsie colique ne montre pas de signe de GVH mais met en évidence des cellules avec un effet cytopathique en faveur d'une multiplication virale
- Les résultats des PCR CMV sont :
 - sang total : 86100 UI/mL (4,94 log)
 - biopsie colique : 125000 UI/mL (5,10 log)
- Il s'agit donc d'une colite à CMV

- Quelle est la conduite à tenir ?

- Instauration d'un traitement antiviral par voie intraveineuse (présence de signes cliniques graves) : ganciclovir (posologie à adapter à la fonction rénale)
- Surveillance hebdomadaire de la charge virale CMV sanguine
- Arrêt du traitement antiviral après négativation de la PCR CMV sanguine (< 200 UI/mL) et disparition des signes digestifs

Cas clinique N°1

- Les signes digestifs disparaissent au bout de 3 semaines de traitement antiviral
- Toutefois, malgré le traitement antiviral bien conduit, la charge virale CMV reste positive à environ 3000 UI/mL au bout de la 5e semaine de traitement



Cas clinique N°1

- Quelle est votre hypothèse ?

- Le CMV est devenu résistant au ganciclovir

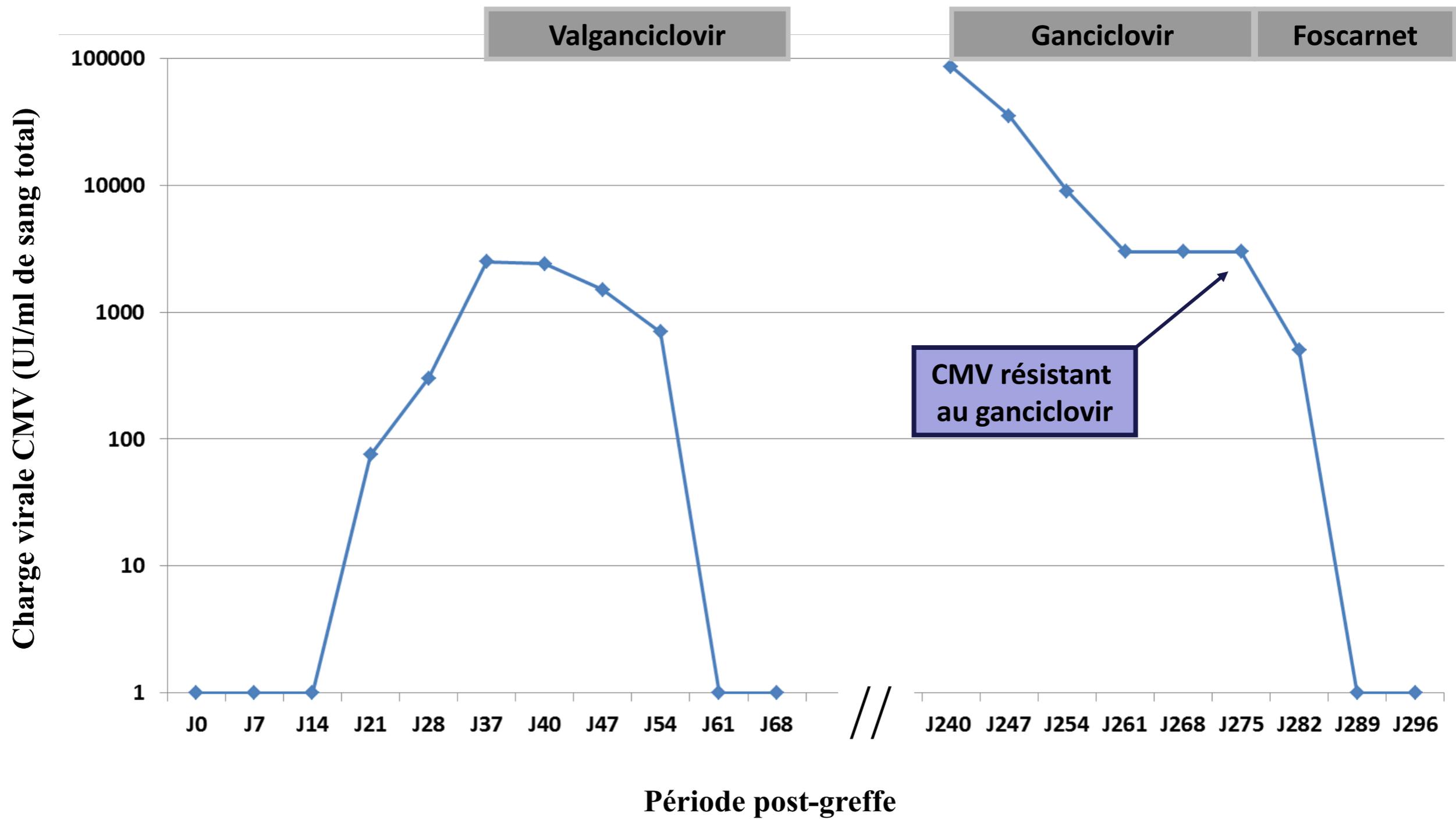
- Quelle est la conduite à tenir ?

- Recherche d'une mutation de résistance du CMV au ganciclovir par séquençage

- Changement de traitement antiviral : utilisation du foscarnet

- L'analyse par séquençage réalisée au laboratoire de virologie montre une mutation de résistance au ganciclovir : L595S dans le gène de la phosphotransférase UL97 du CMV
- L'instauration du traitement par foscarnet permet de traiter l'infection par le CMV avec obtention d'une PCR CMV négative (< 200 UI/mL) dans le sang au bout de 15 jours de traitement

Cas clinique N°1



La mesure de la charge virale CMV dans le sang a permis de :

- Surveiller l'apparition d'une infection par le CMV
- Suivre l'efficacité du traitement par valganciclovir
- Diagnostiquer une atteinte digestive par le CMV (colite à CMV)
- Suivre l'efficacité du traitement par ganciclovir
- Evoquer l'apparition d'une résistance du CMV au ganciclovir
- Suivre l'efficacité du traitement de 2^e ligne par foscarnet de l'infection par le CMV devenu résistant au ganciclovir

Greffe d'organe solide ou
de cellules souches
hématopoïétiques



Etat d'immunodépression



Prévention du rejet du
greffon / de la GVH



Risque d'infection virale



Estimation du risque d'infection
virale post-transplantation
Prévention de l'infection

Suivi virologique
post-transplantation
Détection précoce de l'infection