

**BIO MED**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA



**2023**

BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



# Diagnostic et suivi d'une infection par le CMV en greffe d'organe solide : exemple et recommandations

*Dr David Boutolleau*

*CNR Herpèsvirus (laboratoire associé)*

*AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Pitié-Salpêtrière*

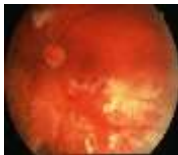
*Sorbonne Université - INSERM - UMR-S 1136*





## Epidémiologie et pouvoir pathogène du cytomégalovirus (CMV)

- **Séroprévalence** : environ de 50% en France
- **CMV** : une des principales complications infectieuses en greffe d'organe solide (SOT)
- **Origine** : transmission du CMV du donneur (D+) / réactivation du CMV du receveur (R+)
- **Pouvoir pathogène** :
  - **Infection par le CMV** : PCR CMV sanguine positive SANS manifestation clinique
  - **Syndrome CMV** : PCR CMV sanguine positive accompagnée de signes généraux (fièvre, AEG) et/ou de signes biologiques (leucopénie, thrombopénie, cytolyse hépatique)
  - **Maladie invasive à CMV** : Atteinte d'un organe (rétinite, colite, pneumopathie, encéphalite...)





## Diagnostic

- **Sérologique** : IgG anti-CMV par ELISA (statuts pré-greffe D et R)
- **Moléculaire** : quantification du génome du CMV par PCR en temps réel dans le sang (suivi de l'infection post-greffe) ou tout autre prélèvement biologique (maladie)
- **Clinique** : rétinite -> fond d'œil (maladie)
- **Radiologique** : pneumopathie -> infiltrat (maladie)
- **Anatomopathologique** : effet cytopathique, immunomarquage (maladie)
- **Immunologique** : immunité cellulaire T anti-CMV
  - Production d'IFN $\gamma$  par les lymphocytes T (LT) stimulés par des Ag de CMV
  - T-SPOT.CMV (Oxford Immunotec) (LT) ; QuantiFERON<sup>®</sup>-CMV (Qiagen) (LT CD8<sup>+</sup>)
  - Pas de recommandations actuelles



## Traitement antiviral et résistance aux antiviraux

Antiviral	Voie	Cible virale	Effets secondaires	Statut
Ganciclovir [GCV]	IV	UL54 (UL97)	Moelle osseuse	AMM
Valganciclovir [VGCV]	PO	UL54 (UL97)	Moelle osseuse	AMM
Foscarnet [FOS]	IV	UL54	Rénale	AMM
Cidofovir [CDV]	IV	UL54	Rénale	AAC
Maribavir [MBV]	PO	UL97	Goût	AAC

AAC : autorisation d'accès compassionnel ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; IV : intraveineuse ; PO : *per os* ;  
UL97 : phosphotransférase ; UL54 : ADN polymérase

- Traitement **préventif** (prophylaxie universelle/traitement préemptif) ou **curatif** (infection, maladie)
- **Résistance du CMV aux antiviraux : 5% à 12%** (jusqu'à 18% [poumons] voire 30% [intestin/multiple])
- **Mécanisme moléculaire** : mutations dans les gènes cibles des antiviraux (UL97 et UL54)
- **Facteurs de risque** : immunodépression, durée, concentrations subthérapeutiques



## Cas clinique

+

## Recommandations Internationales

(Section « Maladies Infectieuses » de la Société de Transplantation)

*Third international consensus guidelines on the management of CMV in SOT (Kotton et al., 2018)*



## Cas clinique

- Une femme de 38 ans bénéficie d'une greffe rénale (stade terminal d'insuffisance rénale chronique suite à un diabète de type I traité par insuline)
- Donneur vivant : son époux (aucune identité du système HLA)
- Traitement immunosuppresseur : sérum anti-lymphocytaire (SAL), mycophénolate mofétil (MMF), tacrolimus, corticoïdes
- Bilan sérologique CMV pré-greffe :
  - Patiente séropositive (R+)
  - Donneur séropositif (D-)
- Quelle stratégie préventive de l'infection par le CMV post-transplantation pour cette patiente ?
- Quelle surveillance virologique ?



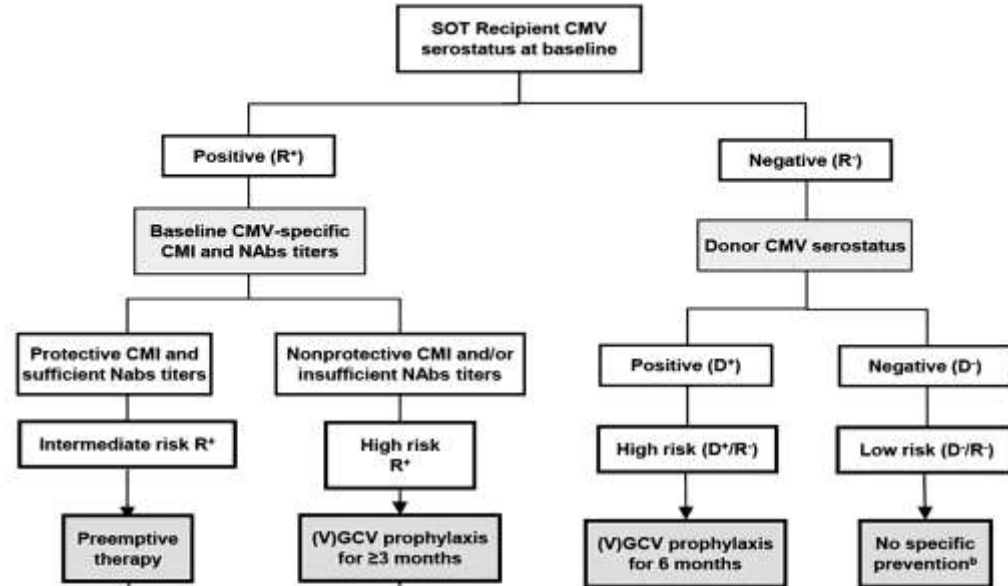
## Traitement préventif de l'infection par le CMV

- **Prophylaxie universelle** (risque élevé) :
  - D+/R- (R+ très immunodéprimés [SAL...])
  - **VGCV** (900 mg/j ; adaptation à la fonction rénale) dès le J0 de la greffe -> 3 à 12 mois
  - Pas de surveillance systématique de la PCR CMV sanguine
  - Facile à mettre en place
- **Traitement préemptif** (risque intermédiaire) :
  - R+
  - **Surveillance hebdomadaire de la PCR CMV sanguine**
  - Charge CMV sanguine > **seuil prédéfini** (pas de consensus) -> **VGCV** (900 mg x 2/j)
  - Durée : jusqu'à négativation de la PCR sur 1 voire 2 prélèvements à une semaine intervalle (ou <200 UI/mL)
  - Compliqué à mettre en place



## Traitement préventif de l'infection par le CMV

- 20% des patients R+ (risque intermédiaire) font des infections/maladies à CMV -> risque élevé
- Combinaison des tests sérologiques et des tests mesurant l'immunité cellulaire anti-CMV -> nouvelle stratification des patients
- Nouveaux schémas de prévention de l'infection par le CMV au cours de la période post-greffe

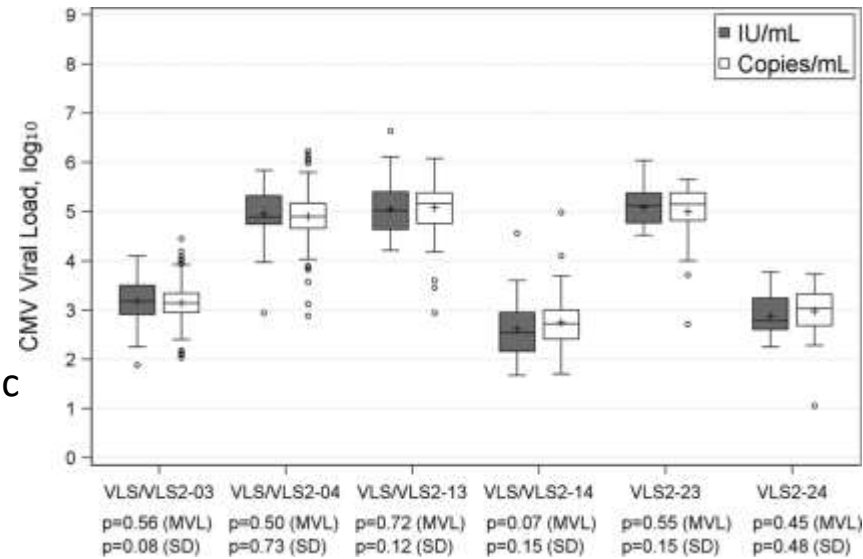






## Surveillance virologique de l'infection par le CMV

Charge CMV plasmatique



Hayden et al., *J Clin Microbiol*, 2017

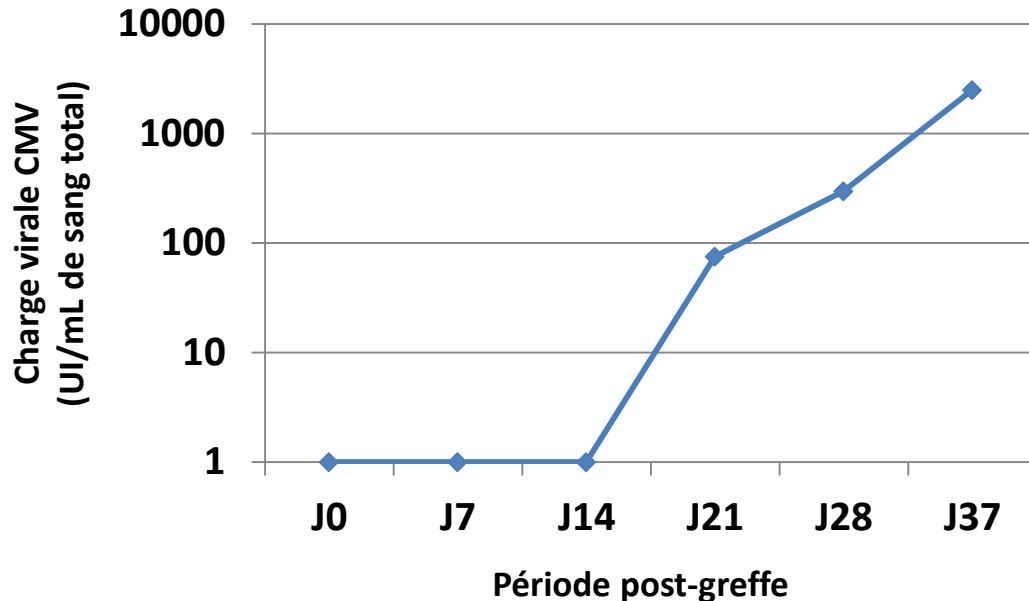
- Méthode : PCR quantitative sur prélèvement sanguin
- Résultats exprimés en UI/mL (standard OMS)
- Prélèvement sanguin : sang total (+ sensible) ou plasma
- Périodicité : une fois / semaine
- Pas de seuil universel d'intervention thérapeutique
- Suivi virologique toujours sur le même prélèvement avec la même technique dans le même laboratoire
- Pas de comparaison entre différents centres

Stratégie préemptive : mesure hebdomadaire de la charge CMV (sang total) ; seuil d'intervention thérapeutique = 2000 UI/mL (3,3 log)



## Cas clinique

- A J37 de la greffe, la patiente présente une bicytopenie (leucopénie et thrombopénie) associée à de la fièvre et une discrète élévation des transaminases hépatiques,
- La charge CMV sanguine est à 2500 UI/mL (3,4 log).



- Quelle est votre hypothèse ?
- Quelle est la conduite à tenir ?



## Traitement antiviral de l'infection par le CMV

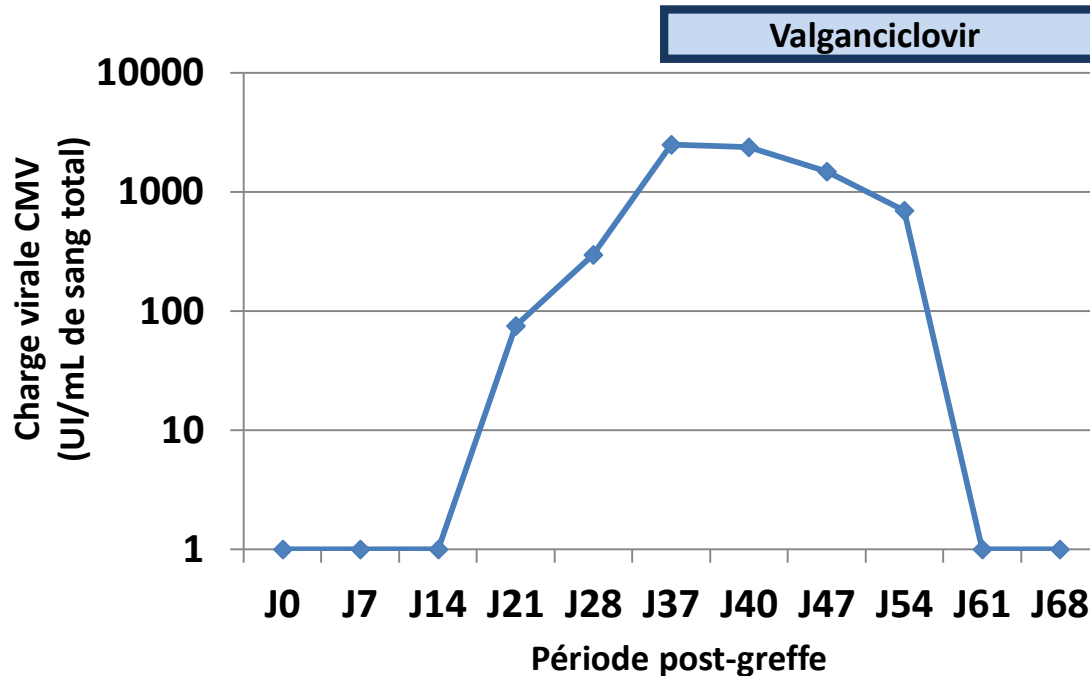
- **Syndrome CMV** avec charge CMV sanguine **>2000 UI/mL**
- Instauration d'un traitement antiviral par voie orale (absence de signes cliniques graves) :  
**VGCV 900 mg x 2/j** (adaptation à la fonction rénale ; dosage plasmatique du GCV)
- Surveillance hebdomadaire de la charge CMV sanguine
- Arrêt du traitement après **2 PCR CMV sanguines négatives à 1 semaine d'intervalle** (ou <125 UI/mL)

But -> prévention de la survenue d'une maladie à CMV



## Cas clinique

- Evolution favorable de la charge virale CMV sanguine sous traitement antiviral. Le traitement antiviral est stoppé à J68 (après 2 PCR CMV sanguines négatives).





## Cas clinique

- 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 sa fonction rénale est altérée (créatininémie : 150  $\mu\text{mol/L}$  [valeurs normales : 50 à 100])
- Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ? Comment les vérifier ?

L'altération de la fonction rénale peut avoir deux origines :

- Rejet du greffon
- Maladie à CMV avec atteinte du greffon



## Diagnostic de la maladie à CMV

- L'analyse anatomopathologique sur une biopsie rénale :
  - Rejet du greffon (infiltrat lymphocytaire)
  - Maladie à CMV : effet cytopathique (œil de hibou) et immunomarquage positif
- Rôle de la virologie : orientation diagnostique
  - PCR CMV sanguine : positive ou faiblement positive ou négative
  - PCR CMV dans la biopsie : (fortement) positive (biopsie  $\geq$  sang)





## Cas clinique

- L'analyse anatomopathologique de la biopsie rénale ne montre pas de signe de rejet 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 (4,9 log)
  - biopsie rénale : 1250000 UI/mL (6,1 log)
- Il s'agit donc d'une maladie à CMV avec atteinte du greffon rénal
- Quelle est la conduite à tenir ?



## Traitement antiviral de la maladie à CMV

- Diminution, si possible, de l'immunosuppression pour aider au contrôle de la maladie à CMV
- Instauration d'un traitement antiviral par voie intraveineuse (présence de signes cliniques graves) :  
GCV 5mg/kg x 2/j (adaptation à la fonction rénale ; dosage plasmatique du GCV)
- Surveillance hebdomadaire de la charge CMV sanguine
- Surveillance de la fonction rénale (retour à la normale de la créatininémie)
- Arrêt du traitement antiviral après **normalisation de la créatinémie** et obtention de **2 PCR CMV sanguines négatives à 1 semaine d'intervalle** (ou <125 UI/mL)
- Pas de recommandation pour une prophylaxie secondaire

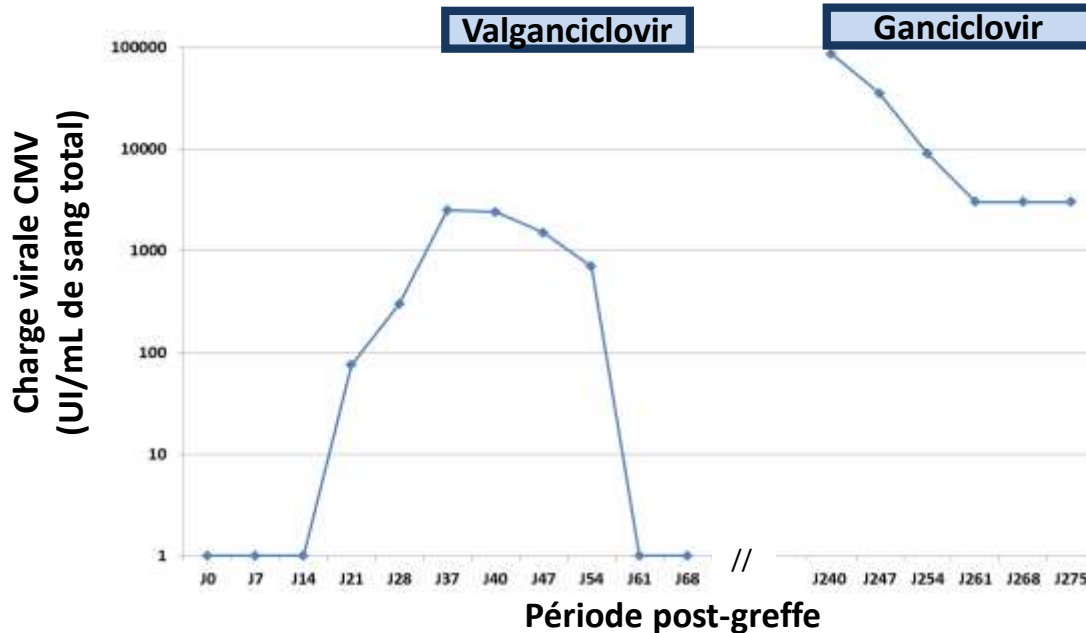
Intérêt de la mesure de l'immunité cellulaire anti-CMV  
pour instaurer ou non une prophylaxie secondaire





## Cas clinique

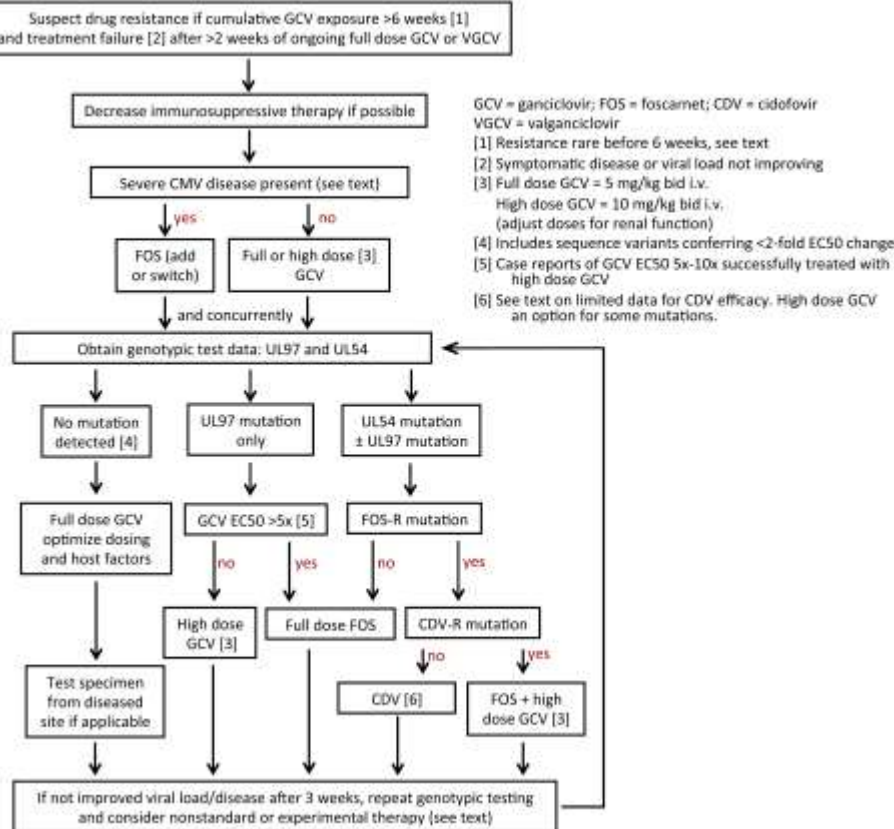
- La fonction rénale se normalise au bout de 3 semaines (créatininémie : 70  $\mu\text{mol/L}$ )
- Toutefois, malgré le traitement antiviral bien conduit, la charge virale CMV reste positive à environ 3000 UI/mL au bout de la 5<sup>e</sup> semaine de traitement



- Quelle est votre hypothèse ?
- Quelle est la conduite à tenir ?



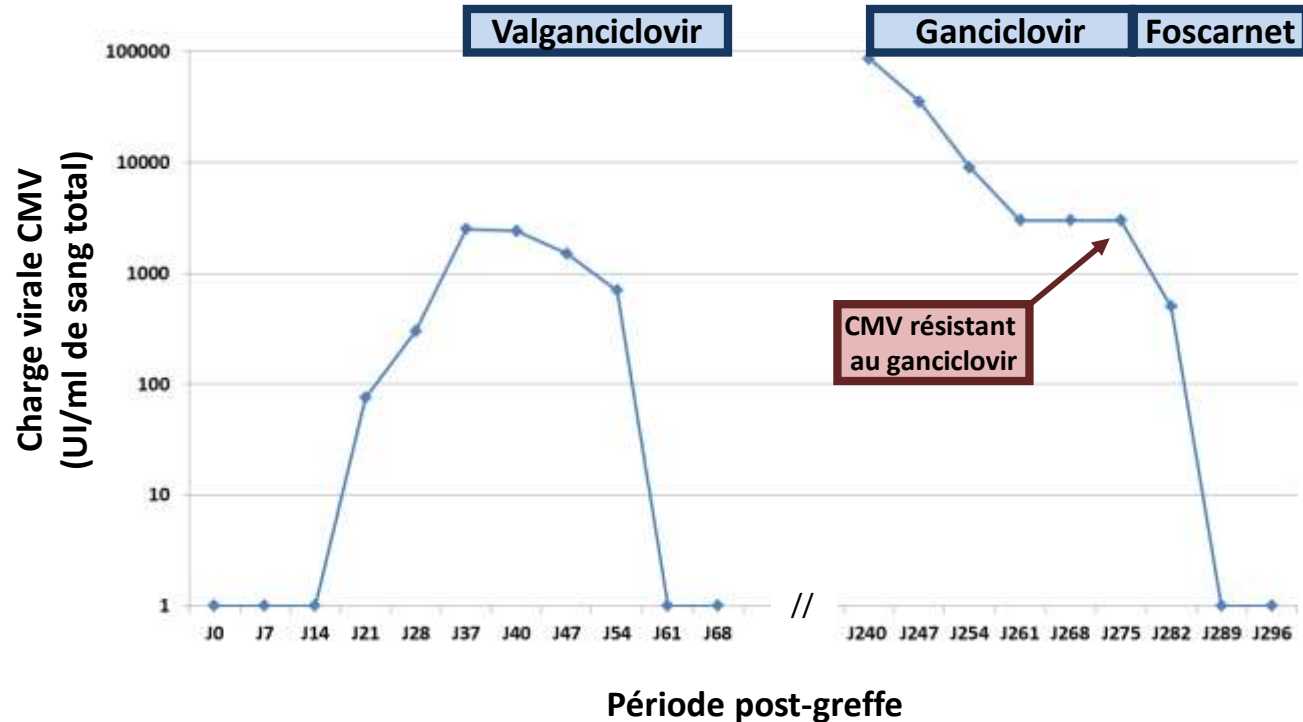
## Diagnostic et prise en charge de la résistance du CMV aux antiviraux



- Emergence d'une résistance du CMV au GCV
- Absence de régression des signes cliniques et/ou de diminution de la charge CMV sanguine après au moins 15 jours de traitement antiviral bien conduit
- Dosage plasmatique du GCV
- Réduction de l'immunosuppression
- Test génotypique de résistance du CMV aux antiviraux : séquençage des gènes UL97 et UL54
- Laboratoires du CNR Herpèsvirus
  - Hôpital Pitié-Salpêtrière
  - CHU de Limoges



## Cas clinique



- Mutation de résistance au ganciclovir : **L595S dans le gène UL97** du CMV
- **Foscarnet** -> PCR CMV négative dans le sang au bout de 15 jours de traitement



## Conclusion

- Surveillance des infections/maladies à CMV : PCR CMV sanguine
- Seuil d'intervention thérapeutique ?
- Résistance du CMV aux antiviraux constitue un vrai problème avec peu d'options thérapeutiques
- Maribavir (FDA *approved*, AAC) peut être considéré comme le « SOC » pour la prise en charge d'une infection par le CMV résistante
- Létermovir : prophylaxie en greffe d'organe solide ?
- Place des tests de l'immunité cellulaire :
  - Pré-greffe : identification des patients R+ mais à haut risque
  - Post-greffe : durée de la prophylaxie primaire (R+), prophylaxie secondaire

**Merci pour votre attention**



**Dr David Boutolleau**

**[david.boutolleau@aphp.fr](mailto:david.boutolleau@aphp.fr)**