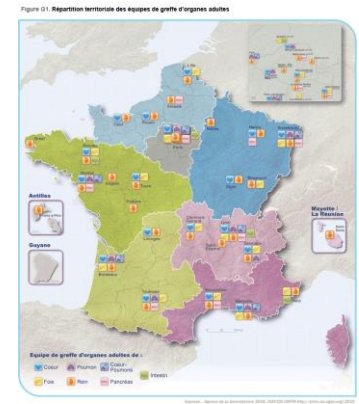
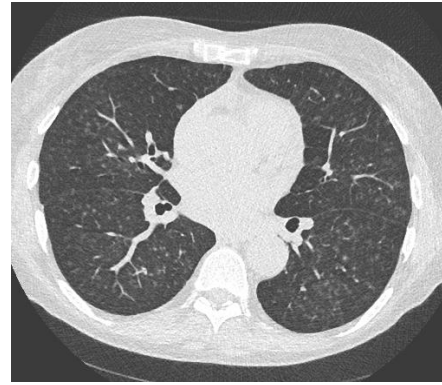
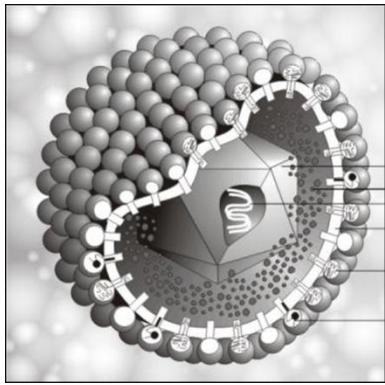




Infection complexe à CMV en transplantation

*DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Séminaire 1 - Thématique 19*

*Dr Fanny Vuotto
Service de Maladies Infectieuses - CHU Lille*

Préambule

Madame B. 67 ans

- Transplantation hépatique sur cirrhose mixte OH VHC
- Mismatch CMV D+/R-
- Insuffisance rénale aiguë post-opératoire sur syndrome hépato-rénal
- Prophylaxie par valganciclovir débutée à J5
- PCR CMV = 3,7 log à J7 - début du ganciclovir IV
- Hépatite mixte

PCR CMV = 4,8 log à J12

- PBH **BIOPSIE DE FOIE GREFFE**

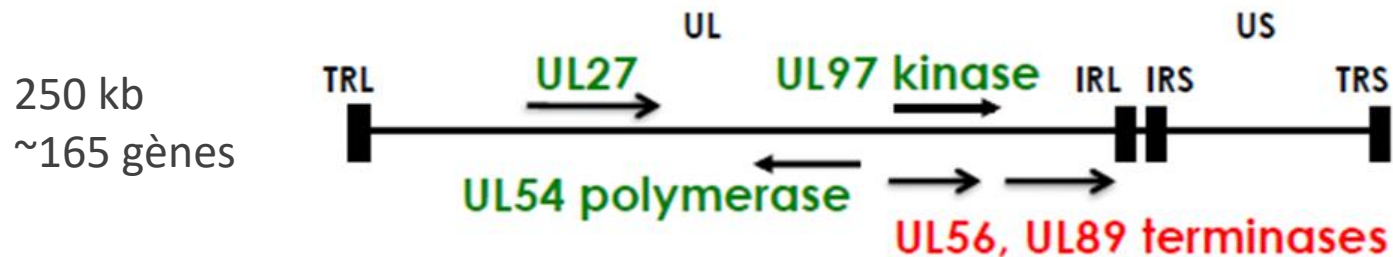
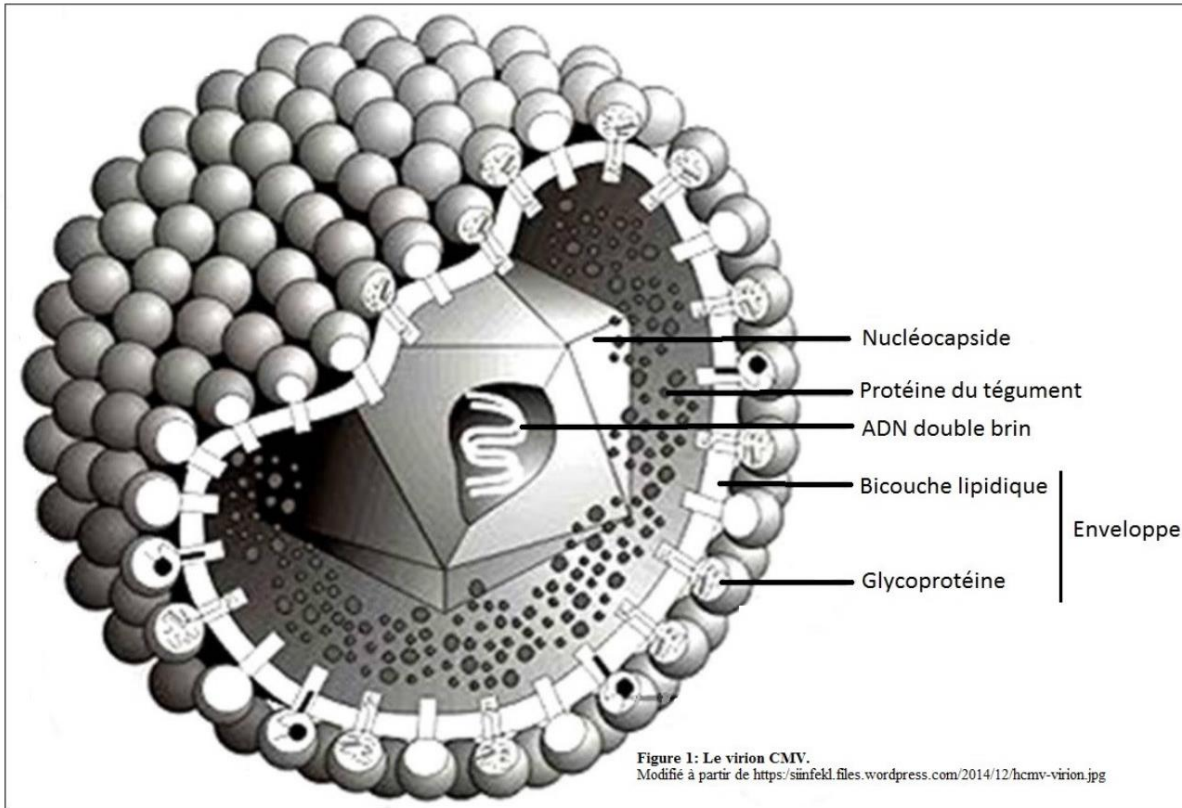
Présence d'inclusions virales au sein des hépatocytes évoquant un effet cytopathogène secondaire à une infection à CMV.

-Anticorps anti-CMV : marquage nucléaire de plusieurs hépatocytes et de rares cellules épithéliales au niveau des canaux biliaires (difficile à affirmer sur la contre-coloration).

- Défaillance du greffon - Décès J28

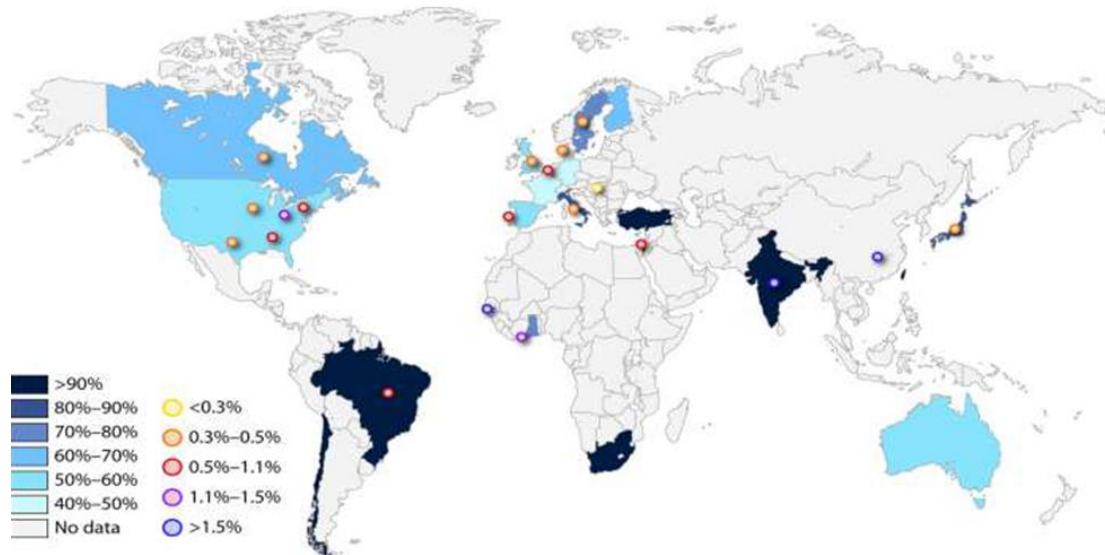
CMV humain

Béta herpès virus - HHV5



Epidémiologie

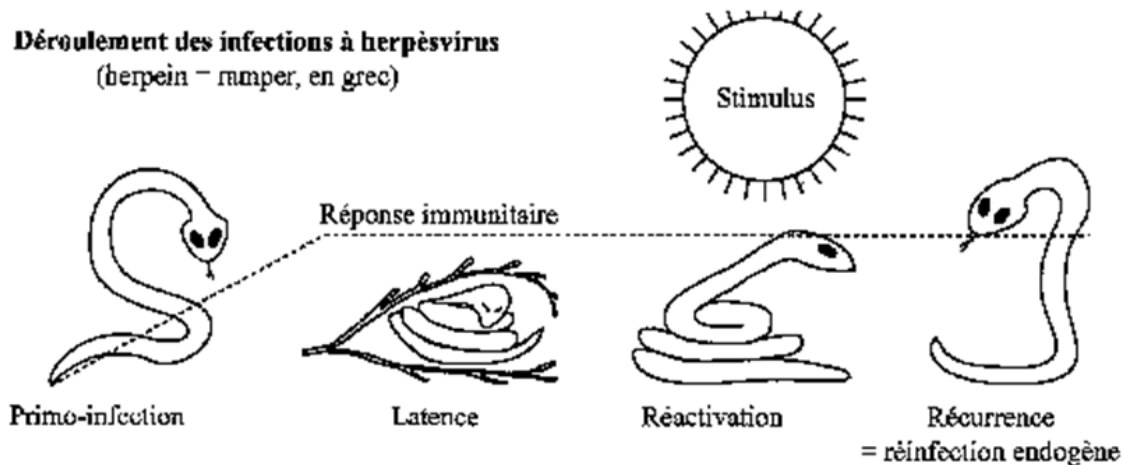
- Séroprévalence variable selon l'âge et le niveau socio-économique



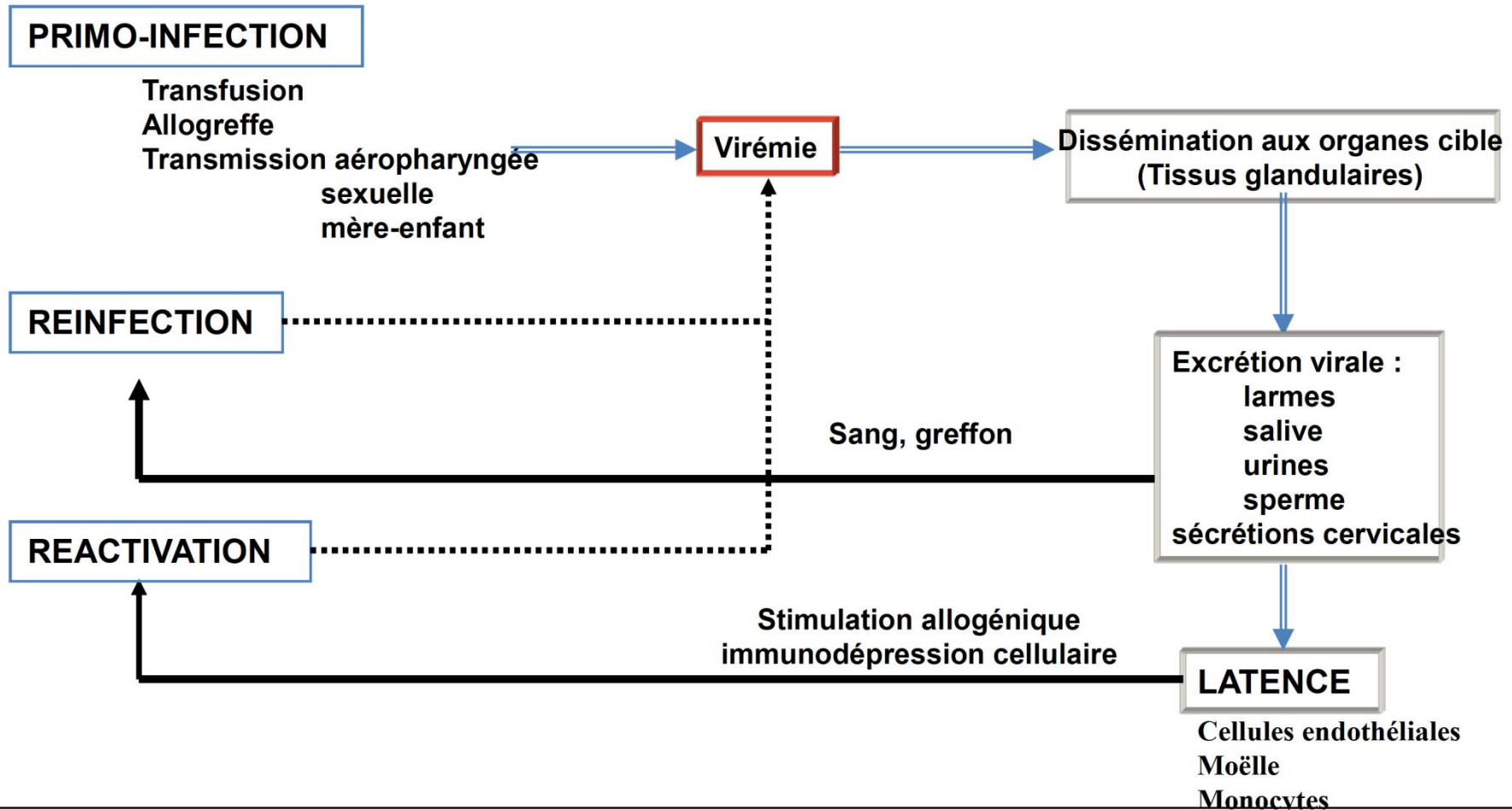
- Transmission par toutes les sécrétions
salive, urine, sécrétions vaginales, sperme, lait maternel, larmes, sang
- 2 pics de primo-infection
 - 1^{ère} année de vie
 - début de l'activité sexuelle

Physiopathologie

- Tropisme étendu pour les cellules humaines
 - cellules épithéliales
 - cellules fibroblastiques
 - cellules souches hématopoïétiques
- Infection des cellules dendritiques et dissémination hématogène
- Latence dans les précurseurs médullaires et cellules endothéliales

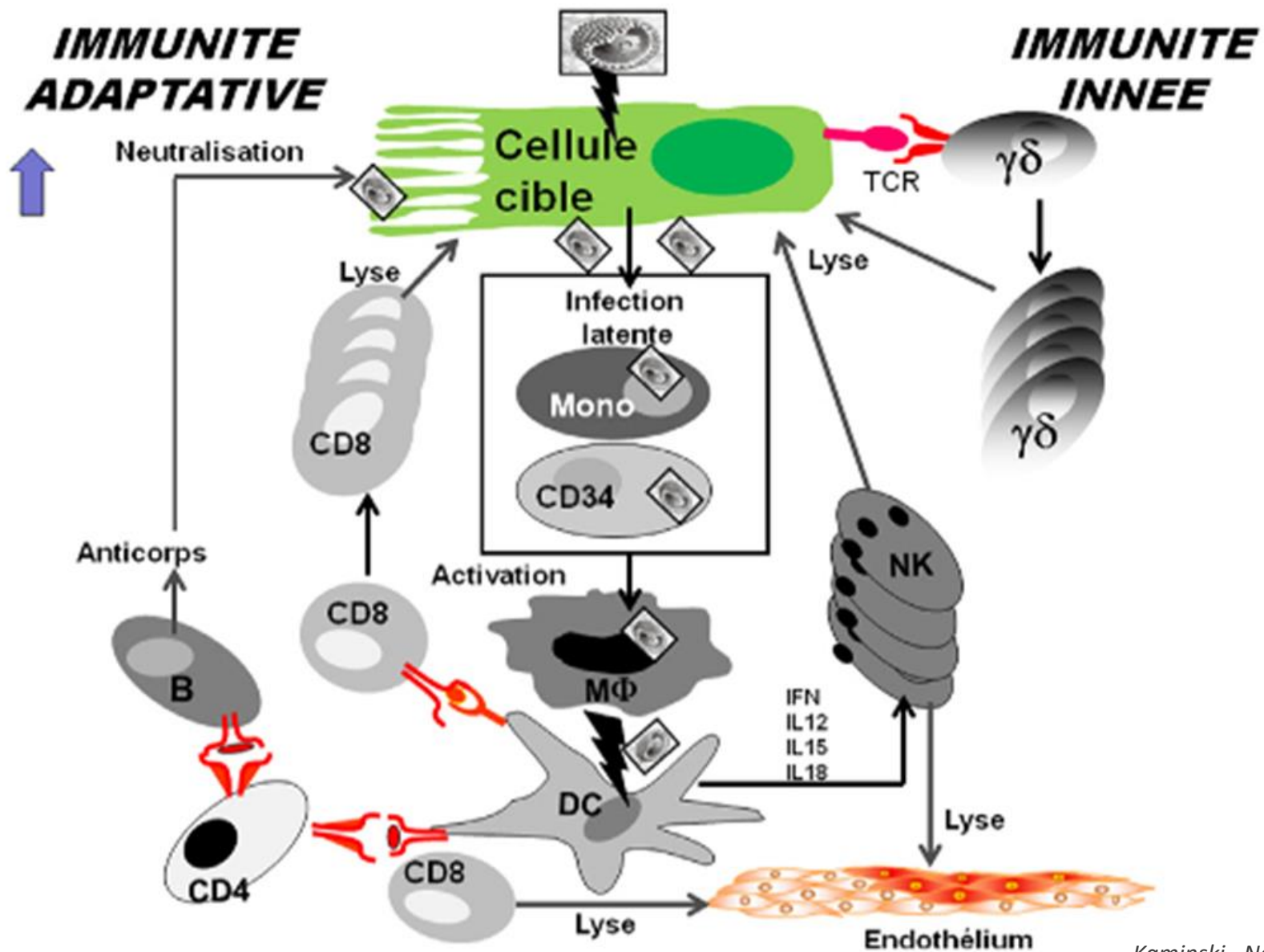


Physiopathologie



Mécanismes de la latence et de la réactivation encore mal connus

Réponse immunitaire

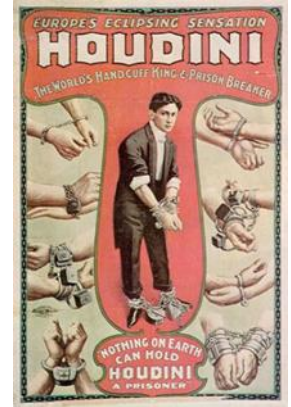


« Le roi de l'évasion »

¾ de son génome dédié à contourner le système immunitaire

Echappement au SI

- variabilité génétique
- expression minimale des protéines virales pendant la latence
- défaut d'expression CMH classe I
- expression d'homologues du CMH classe I
- inhibition activité cytotoxique des NK



En transplantation

- **Echappement:** réplication persistante associée à la surexpression des récepteurs de mort cellulaire (PD1) et des marqueurs de sénescence (CD57)
- **Epuisement:** déplétion du pool de LT naïfs et persistance de LT-CMV (population oligoclonale) => susceptibilité aux autres infections

Définitions

Infection à CMV

- **Primo-infection**
- Infection latente
= sérologie (+) sans réplication
- Infection active
 1. **Réactivation** = Réplication asymptomatique
 2. **Maladie**
 - « syndrome CMV » = fièvre, malaise, leucopénie, lymphocytose atypique, thrombopénie, cytolyse
 - maladie d'organe = dysfonction d'organe

Transplantation

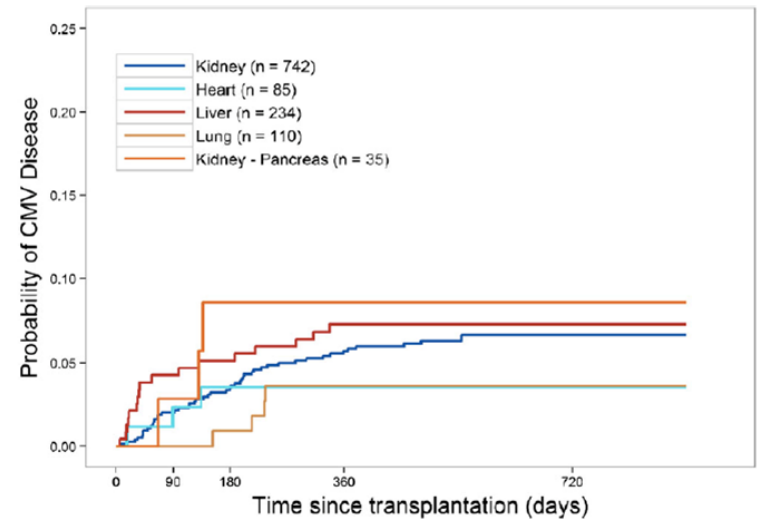
Ennemi public n°1

- Complications infectieuses = 1^{ère} cause de mortalité
- Infection à CMV = complication infectieuse la + fréquente
- Épidémiologie

	Sans traitement		
	D+/R-	D+/R+	D-/R+
Infection/Maladie	68%	63%	50%
	Avec prophylaxie à 3 mois		
Infection	51%	25%	23%
Maladie	20%	5%	2%

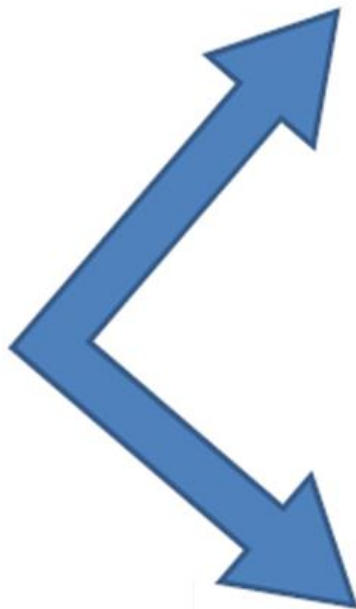
Facteurs de risque

- Statut donneur/receveur
- Augmentation de la charge virale circulante
- Intensité/type d'immunosuppression
 - anticorps anti-lymphocytaires
 - rejet aigu
- Type d'organe transplanté
 - rein, cœur, foie: 8 à 35%
 - pancréas: 50%
 - poumon: 70 à 80%
- Moelle
 - GVH
 - alemtuzumab en conditionnement ou pour GVH
 - greffe de sang de cordon/donneur non apparenté

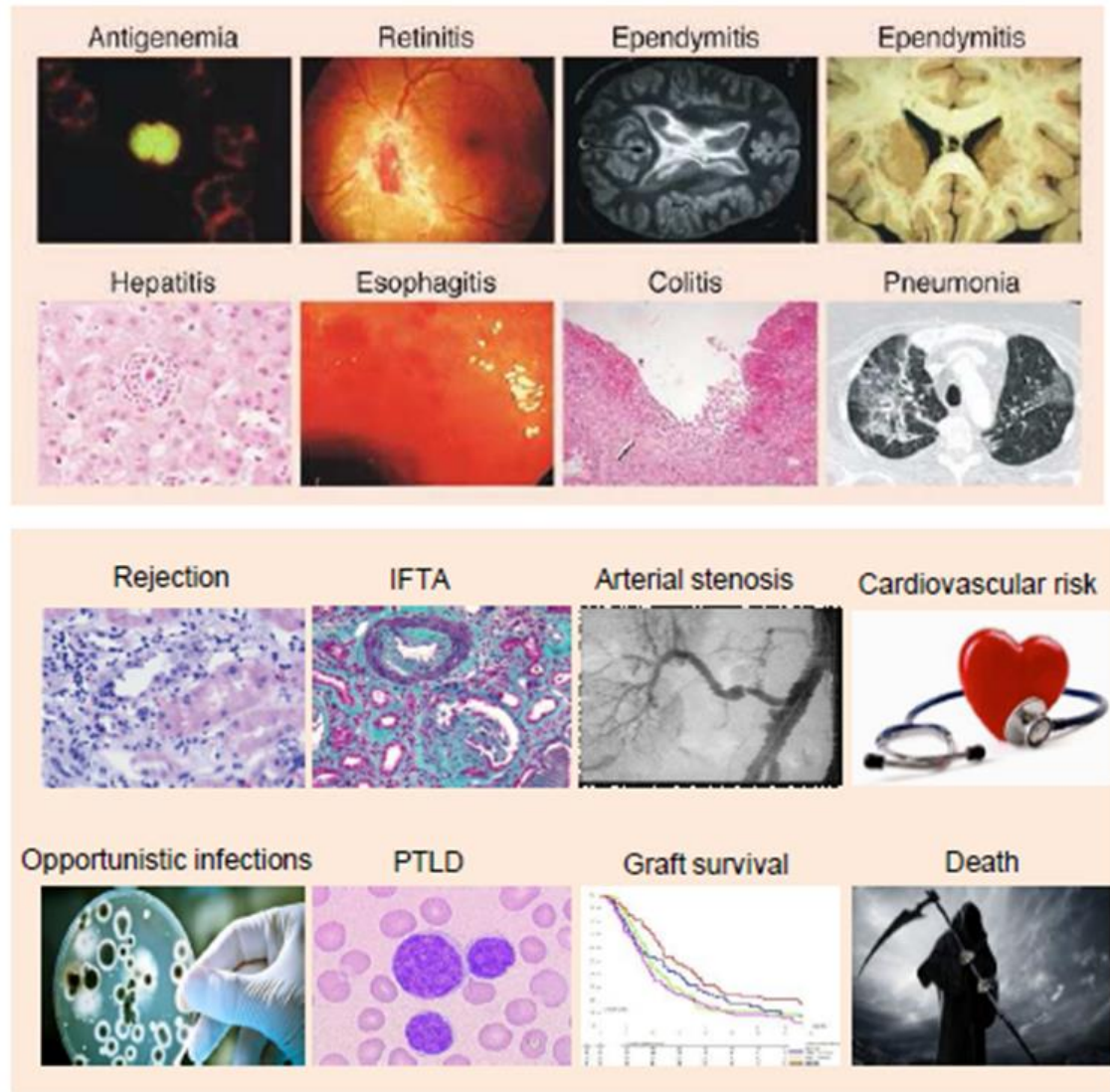


CMV

Effets DIRECTS



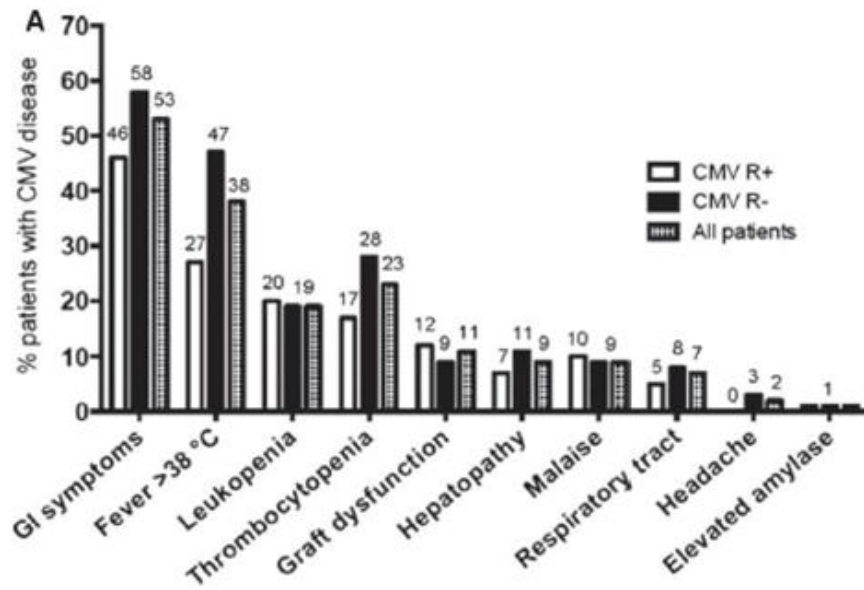
Effets INDIRECTS



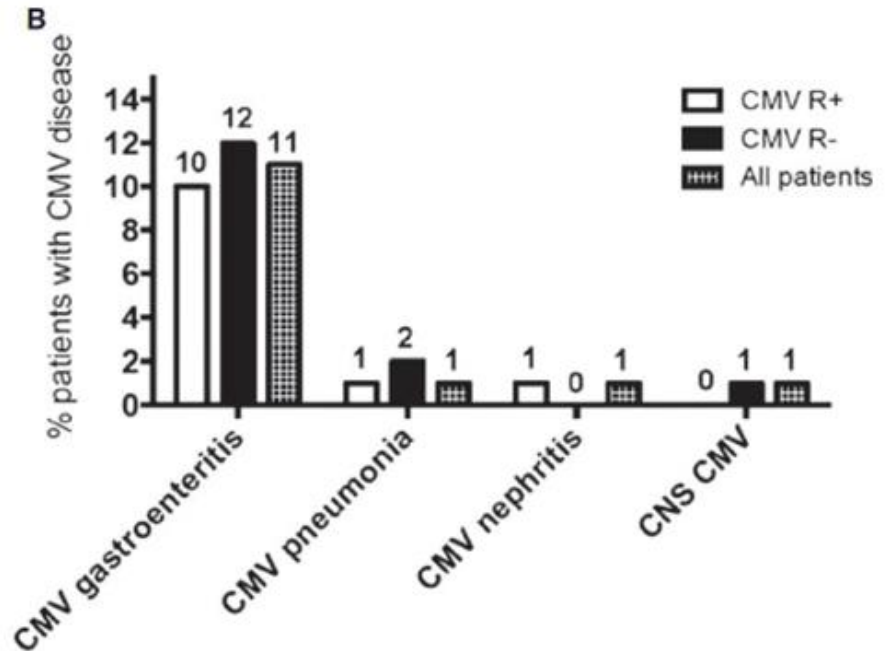
Clinique

236 patients avec maladie à CMV

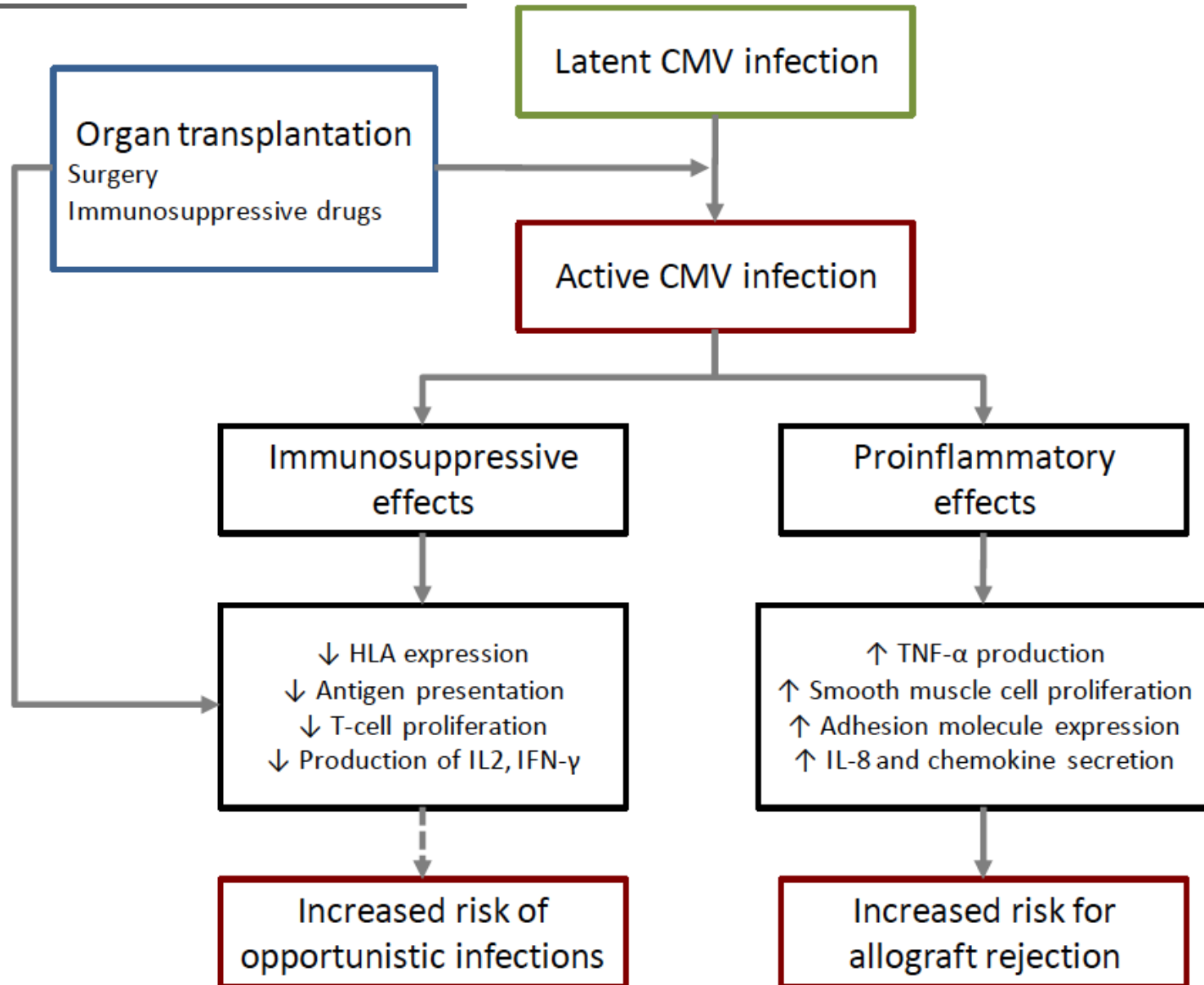
Symptômes de la maladie à CMV



Type de maladie d'organe à CMV



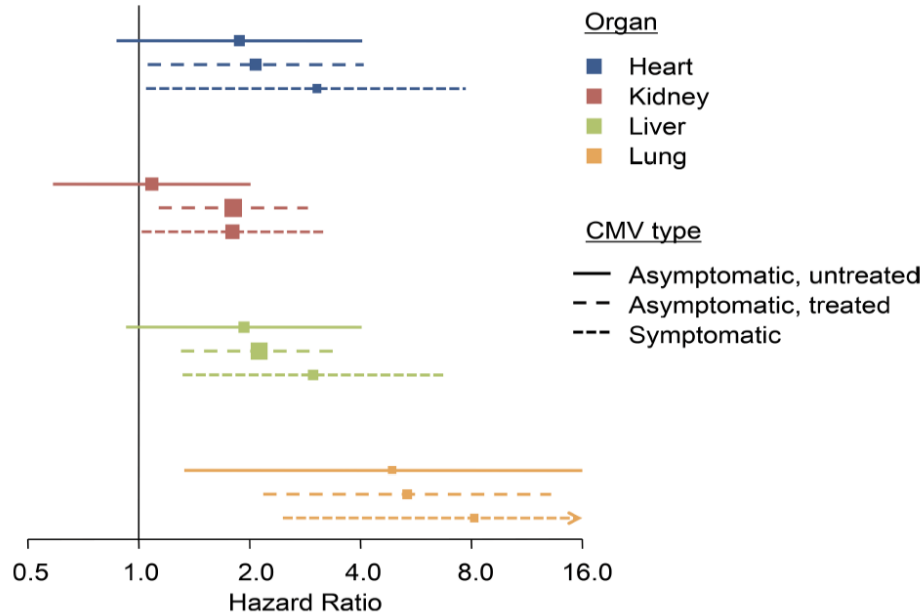
Effets indirects



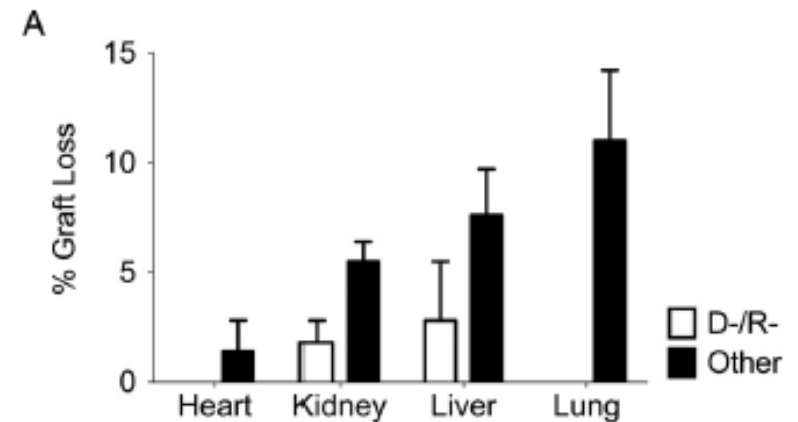
Risque de rejet

Cohorte suisse

917 rein, 237 foie, 163 poumons, 97 cœur



→ Risque de rejet aigu dans les 4 semaine suivant une PCR CMV+



→ Moins de perte de greffons chez les non D-R- à 2 ans

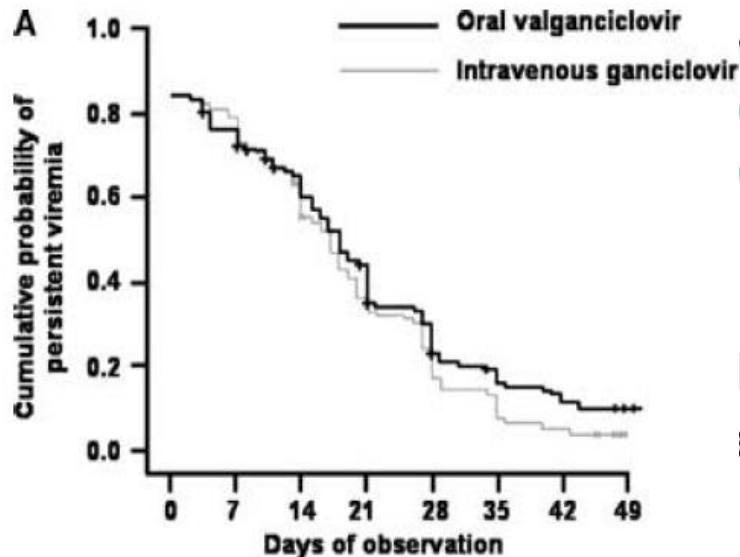
Diagnostic

Méthodes de détection du CMV

- Sérologie
- Antigénémie pp65
- **QNAT ou PCR**
 - Sang total > plasma pour détection quantitative et précoce
 - Plasma > sang total pour prédiction rechute à J21 de ttt
 - ADN CMV stable 14 jours à 5°C dans sang total et plasma
- Génotypage inutile sauf pour rechercher résistance

Test diagnostic de référence : PCR CMV standardisée par OMS (sang, LBA, tissu)

Avis n°2015.0071/AC/SEAP du 22 juillet 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification de la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale et à la modification nationale des caisses d'assurance maladie, portant sur la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique chez les receveurs



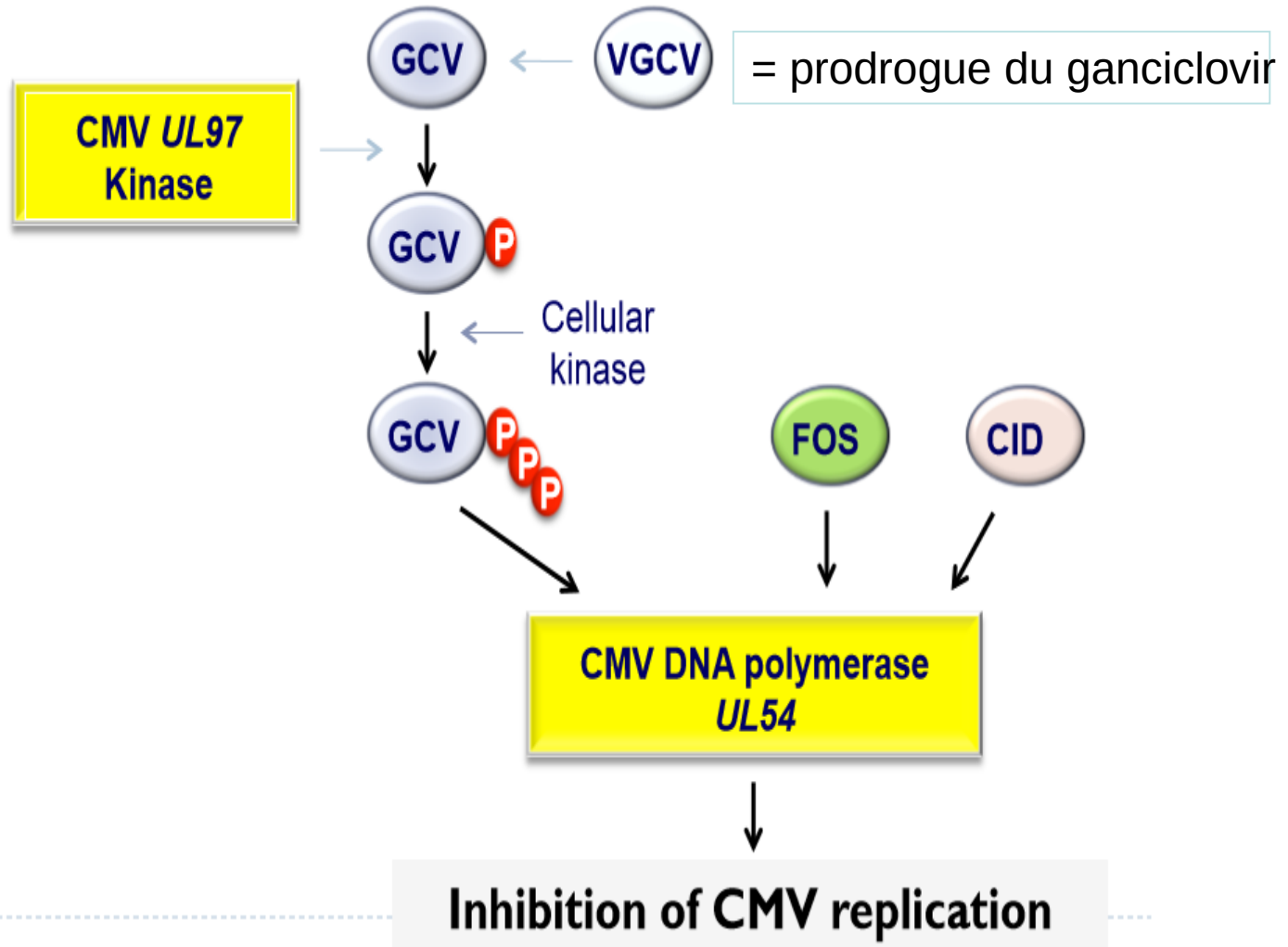
l'inscription sur la Liste des actes et prestations de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique dans les conditions mentionnées ci-dessus. Le service attendu de cet acte est suffisant. L'amélioration du service attendu de cet acte est considérée comme modérée (III).

Standardisé en France mais temps
de réception des résultats ?

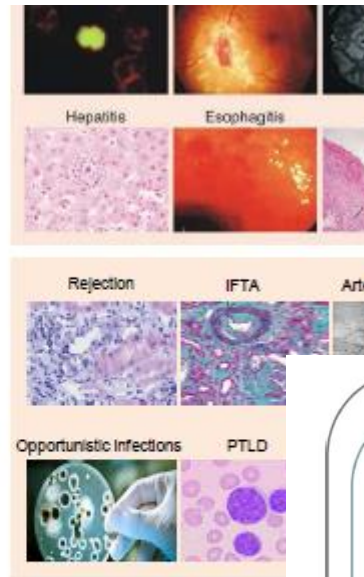
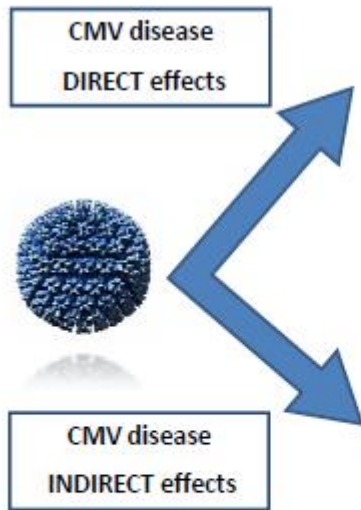
Combien de temps ?

- Monitoring hebdomadaire des PCR CMV
- Traitement jusqu'à 1 ou 2 prélèvements consécutifs négatifs
- Avec au minimum 2 semaines de traitement (minimise le risque de récurrence)
- Puis prophylaxie secondaire par VGCV 1 à 3 mois à discuter

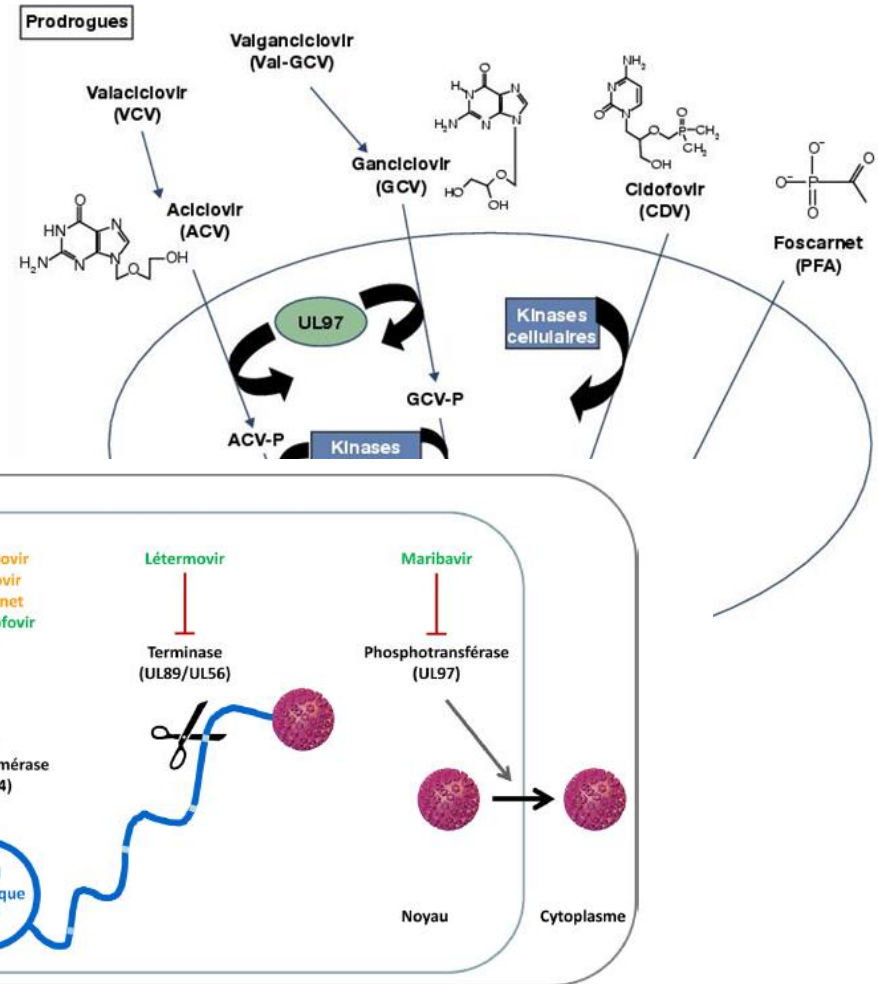
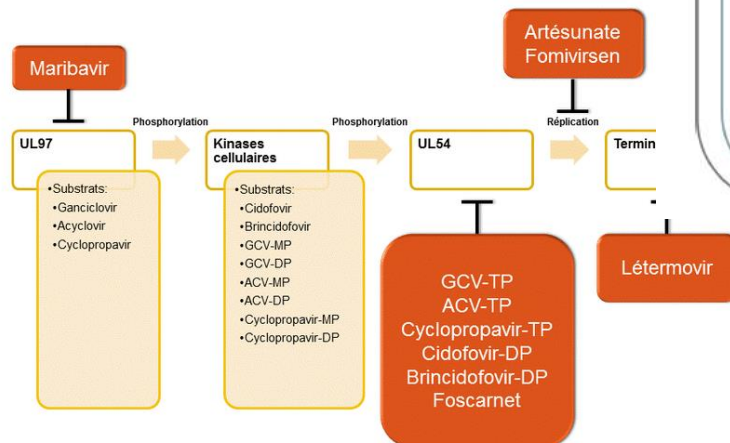
Traitement anti CMV disponibles et mécanismes d'action



Traitement curatif



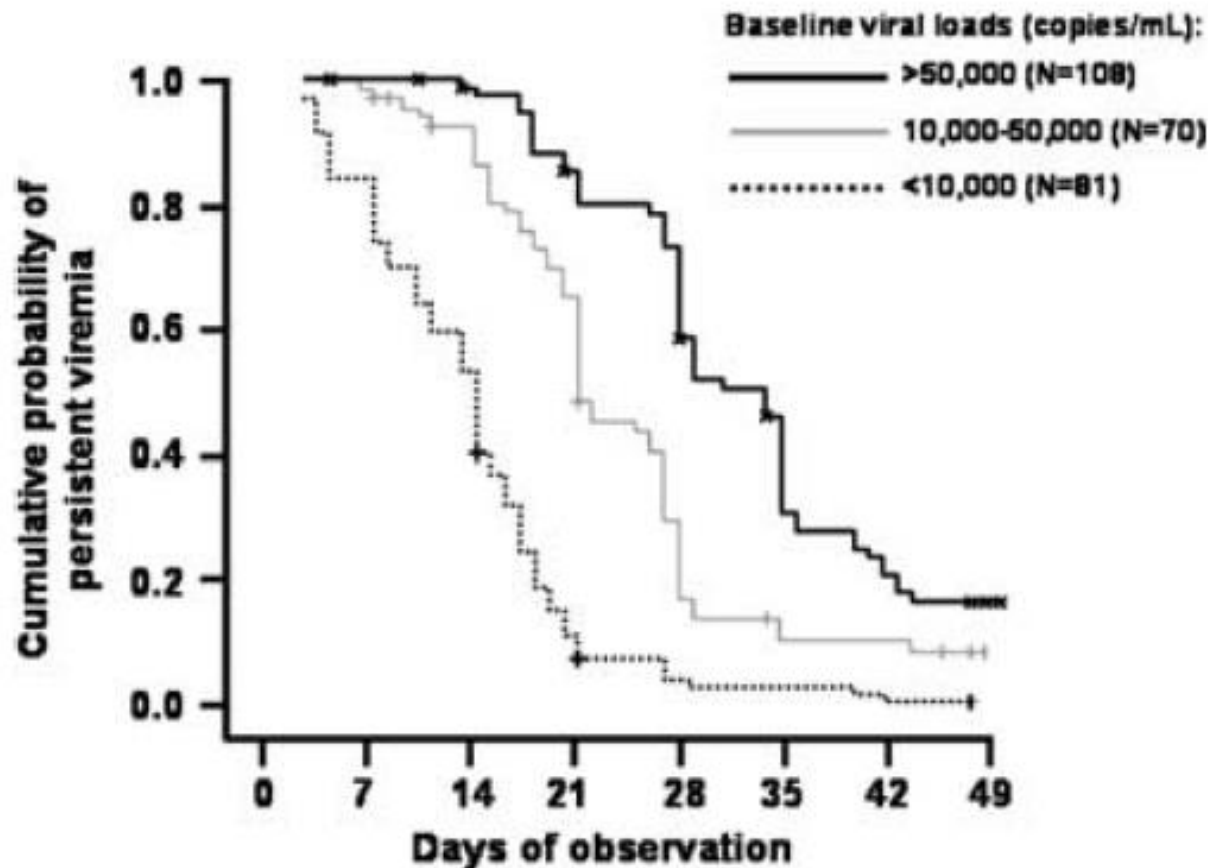
Halloran PF, N Engl J Med 2004
Fishman JA, N Engl J Med 2007



Traitement maladie CMV non sévère

- Maladie à CMV **non sévère**

Valganciclovir 900 mg/12h PO ou ganciclovir 5



le

de prise
ovir ou du

cause des
e
éducation ou

Limits of oral Valganciclovir use

- **In the VICTOR Study :**
 - 74% of renal transplant recipients
 - **Only adults**
 - **Non life-threatening disease**
 - **D+R-: 18.6% in the VGCV arm vs 29.4% in the GCV arm**
 - **The highest viral load (copies/mL plasma): 750000 (VGCV) vs 392500 (GCV)**

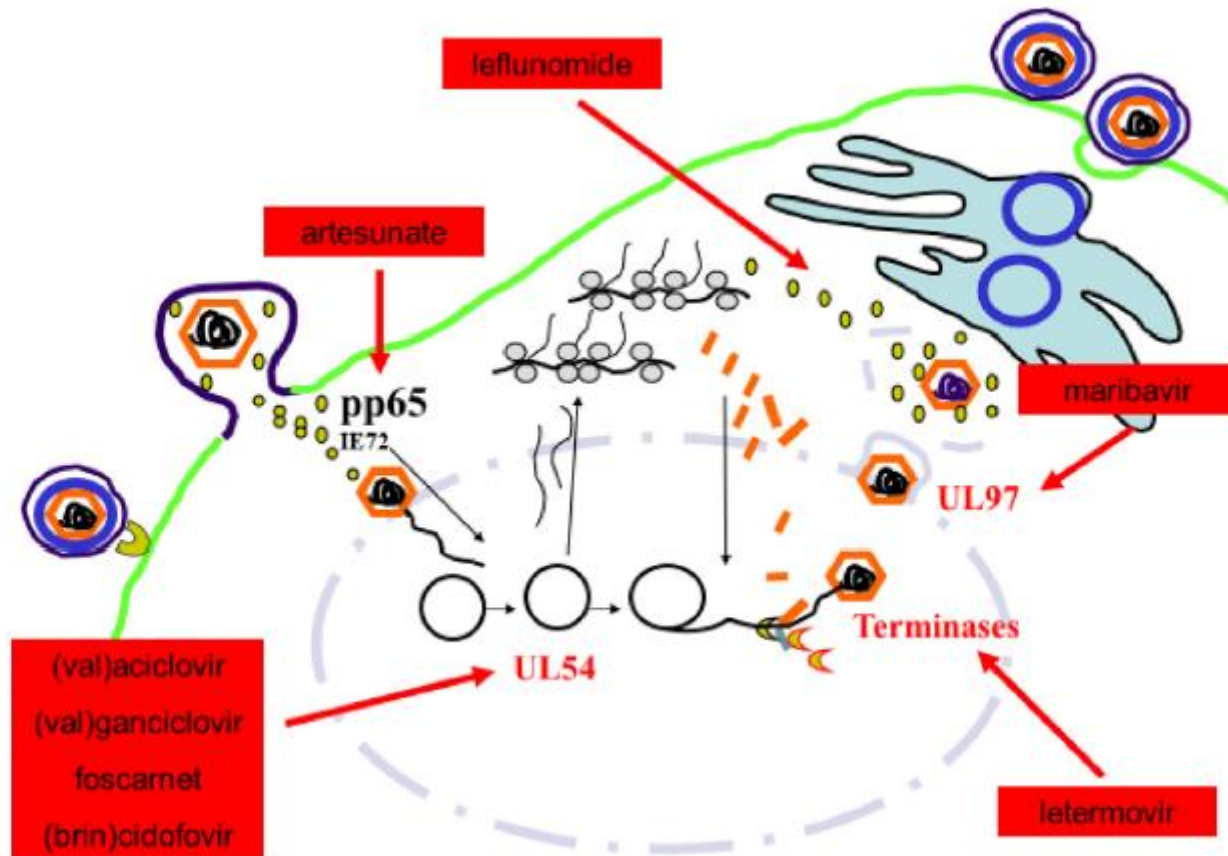
Minimisation du traitement immunosuppresseur dans la maladie à CMV

Eradication Day 21 (adjusted for time from transplant, recipient serostatus at Day 0 and treatment arm), OR [95% CI]

Dual vs. triple immunosuppressive therapy	2.55 [1.41–4.60], p = 0.002
Lower ¹ calcineurin inhibitor concentration	5.52 [1.04–29.35], p = 0.045
Tacrolimus vs. cyclosporine therapy	1.12 [0.66–1.91], p = 0.67
Mycophenolate mofetil therapy	0.87 [0.51–1.51], p = 0.87

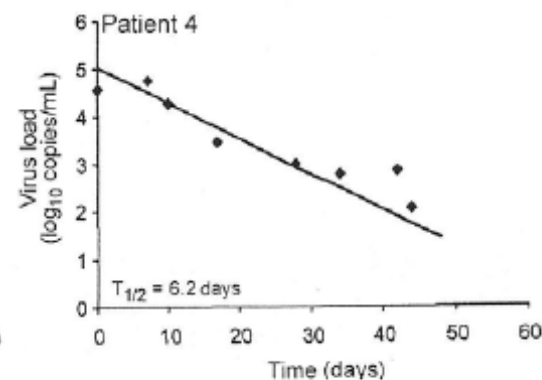
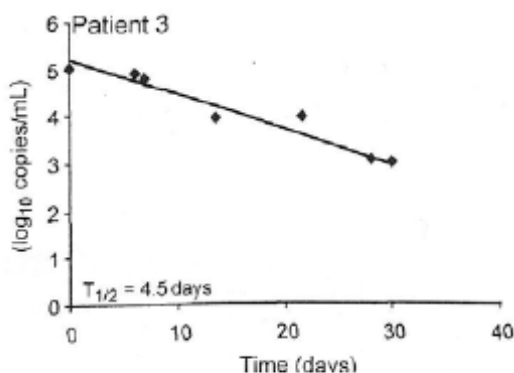
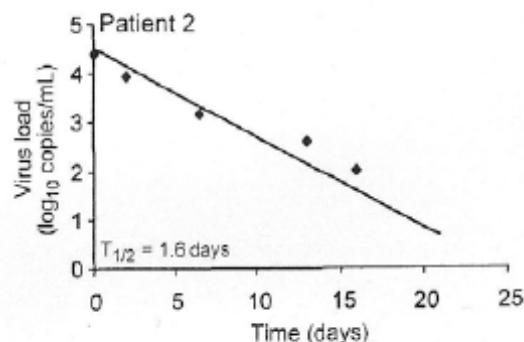
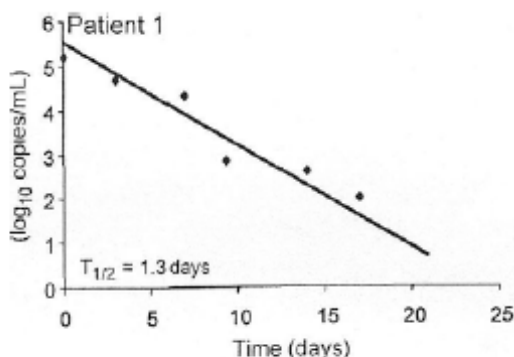
¹ ≤150 µg/L for cyclosporine or ¹ ≤5 µg/L for tacrolimus.

Traitement curatif



Evolution de la charge virale circulante sous traitement

- Disparition de l'antigénémie en 10 à 15 jours (rebond possible)
- Négativation de la PCR en 15-21 jours (dépend de la charge virale initiale)
- Demi-vie de décroissance : 1,5 à 2 jours sous traitement efficace
- Valeur prédictive de la pente de décroissance

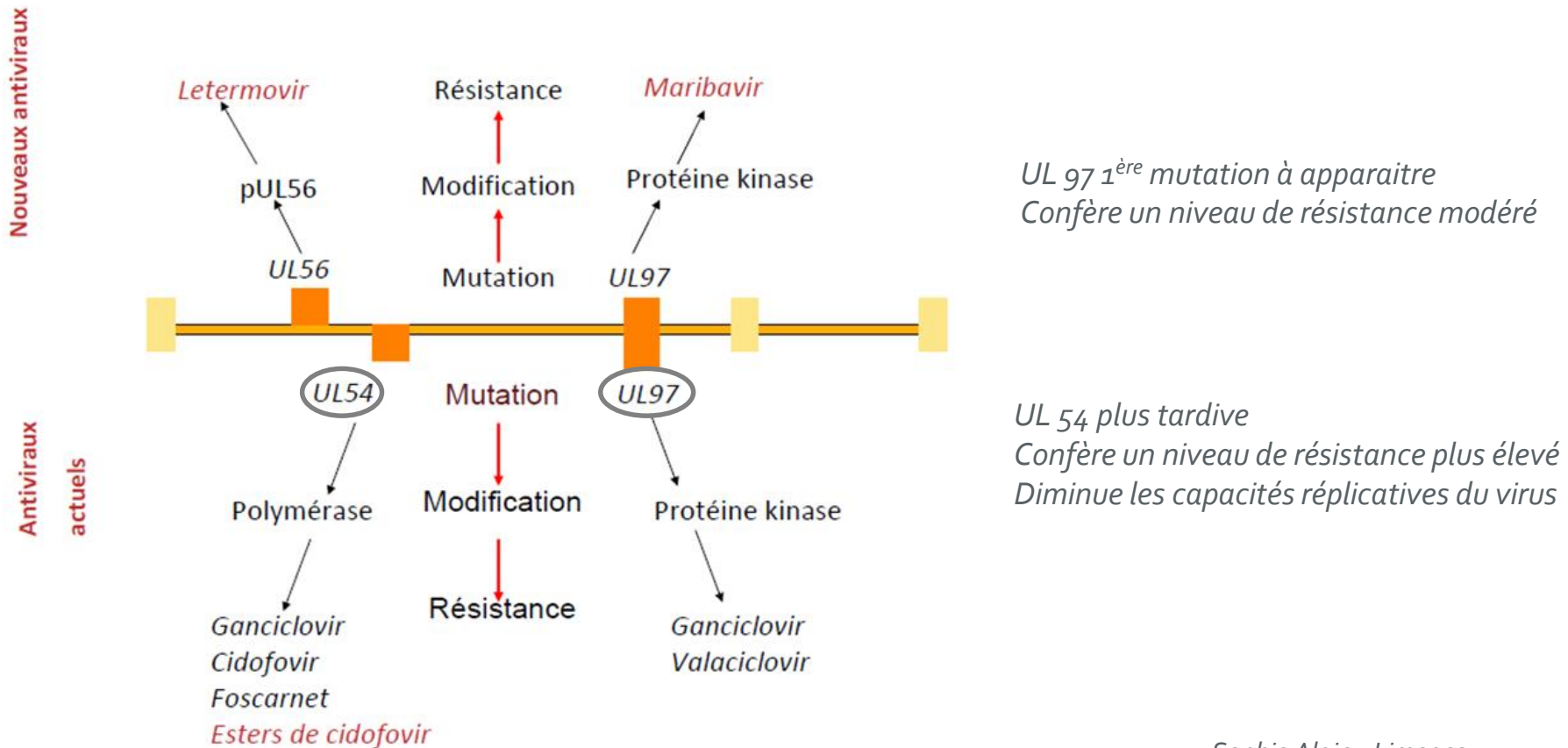


Récurrence?
Résistance?

- Poursuivre le traitement jusqu'à négativation de la charge virale sur deux examens consécutifs dans le sang + négativation dans l'organe atteint

Résistance aux antiviraux

- Persistance (ou réapparition) d'une réplication virale après au minimum 2 semaines consécutives de traitement efficace
- Mutation des polymérases virales



Résistance aux antiviraux

- **Fréquence**

- TOS ~3 (rein)-15% (poumon) en fonction du type de greffe
- Moelle ~3%

Boivin Antivir Ther 2009

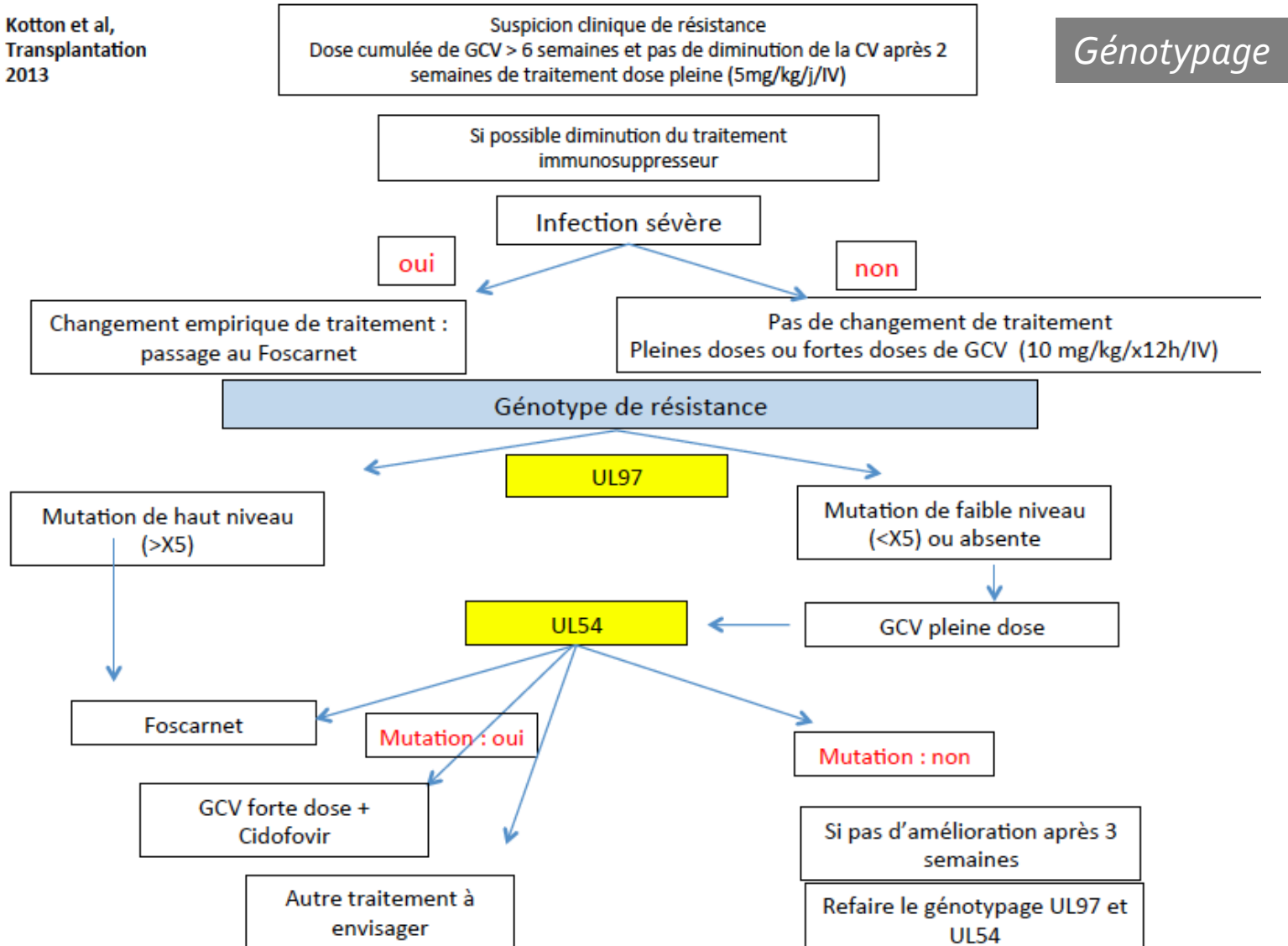
- **Facteurs de risque**

- Mismatch
- Intensité de l'immunosuppression
- Charge virale élevée en début de traitement (> 10 000 copies)
- Dosages sub-optimaux antiviraux (Insuffisance rénale +++)
- Changements itératifs de molécule/dose
- Nature greffe
- Moelle: GVH, greffe sang du cordon
- N'augmente pas avec la durée de la prophylaxie primaire 3 vs 6 mois
- Traitement préemptif?

Résistance aux antiviraux

- Algorithme d'experts

Kotton et al,
Transplantation
2013



Incidence résistance CMV en France

Cohorte française. Patients greffés avec infection ou maladie à CMV traitée
346 patients (287 organe solide et 59 greffés de moelle)
Suivi médian 993 jours

98 patients ont reçu une prophylaxie
58 patients ont eu infection CMV pendant prophylaxie (poso ?)

Résistance virologique

- suspectée chez 10,7% des patients (avaient une résistance clinique)
- Confirmée chez **5,2% des patients**

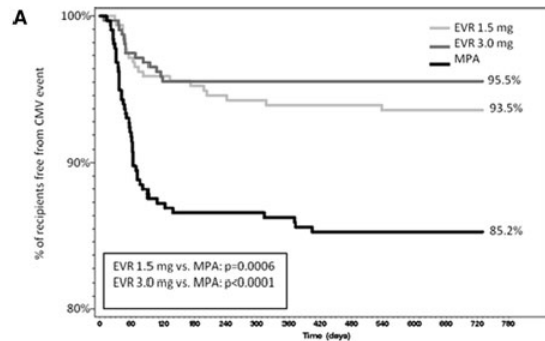
⇒ Tous ces patients **avaient déjà reçu un ttt curatif ou prophylaxie par VGCV ou GCV**

⇒ **Primo infection donc statut D+ R- = fdr majeur de résistance OR = 8.78 (IC 95% = 2.49 – 30.95) P<0,001**

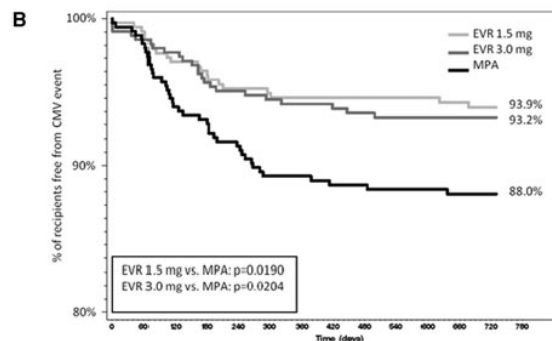
Traitements d'adjonction

- **Inhibiteurs de mTOR (sirolimus/everolimus)**

- Mécanisme probable: action indirecte via une inhibition des voies de signalisation cellulaire avec blocage réactivation CMV lors de la stimulation macrophagique des tissus



	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	318	46	272
EVR 1.5 mg	319	20	299
EVR 3.0 mg	323	16	307



	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	351	41	310
EVR 1.5 mg	345	22	323
EVR 3.0 mg	348	23	325

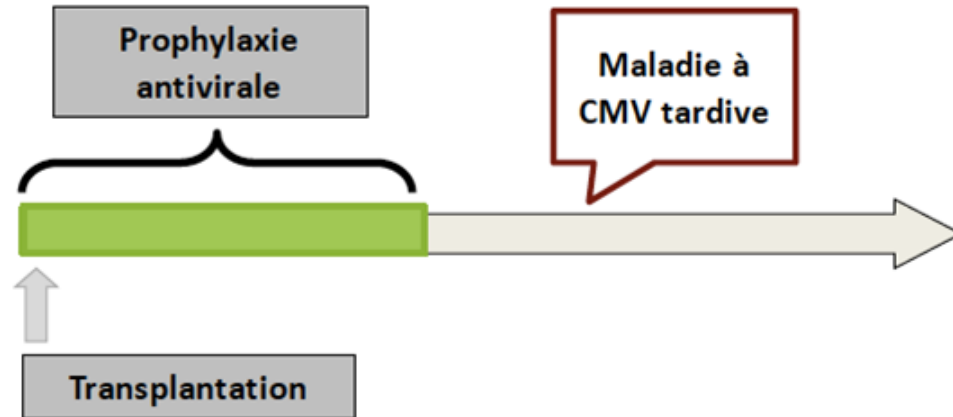
*Compilation 3 essais greffe rénale
Meilleure survie sans épisode CMV
indépendamment prophylaxie*

- **Immunoglobulines anti-CMV et lymphocytes T CMV-spécifiques**

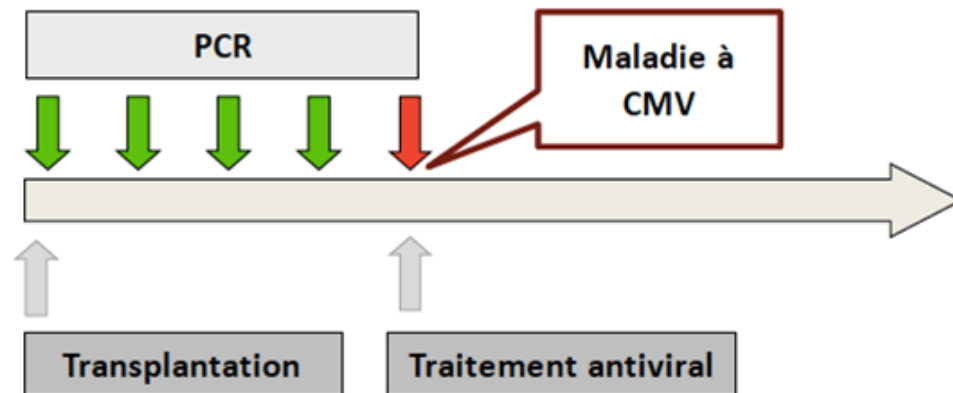
- peuvent améliorer la réponse immunitaire antivirale

Stratégies de prévention

1. Prophylaxie universelle



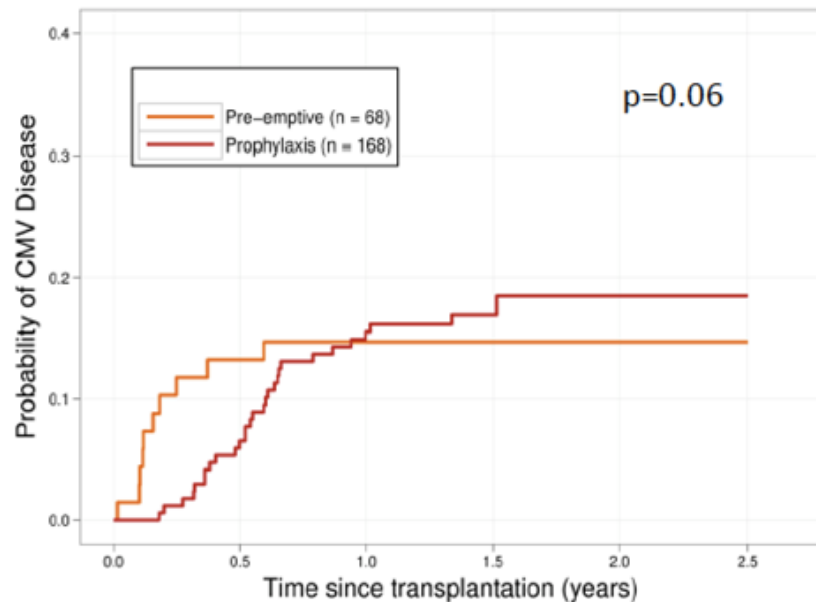
2. Traitement préemptif



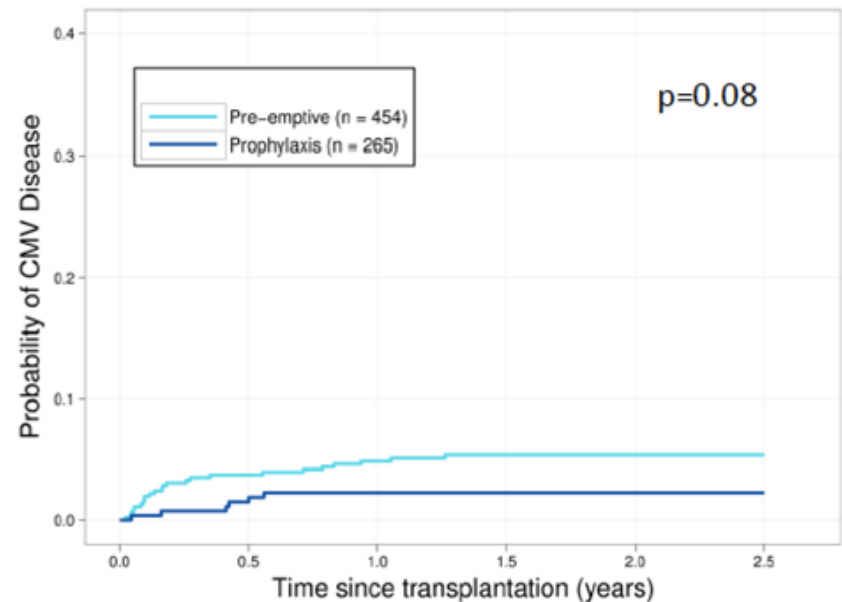
Stratégies de prévention

Les 2 stratégies sont efficaces chez les patients à risque intermédiaire

D+/R- patients, n=236



R+ patients, n=719



Stratégies de prévention

Comparaison des stratégies préventives en 2013 en transplantation d'organe

PROPHYLAXIE UNIVERSELLE

Prévient la maladie en prévenant
l'infection active

Et HSV/VZV

**Recommandée chez les patients les plus
à risque (D+/R-) possible chez R+**

Pendant la principale période à risque

6 mois chez les R- (IMPACT 36,8 vs 16,1%
maladie à CMV à 2 ans idem rejet et
perte de greffe) rein, 12mois poumon

3-6mois R+ (6 mois poumon)

Valganciclovir 900mg/j , ganciclovir
5mg/kg/j

**Principal inconvénient : maladie à CMV
tardive** > 1an 18% (retard au
développement de la réponse
immune)

Facteurs de risque : D+/R-, IS intense,
rejet de greffe

TRAITEMENT PRE-EMPTIF

Prévient la maladie en traitant l'infection
active précocement sur un marqueur
biologique (CV)

**S'adresse à # 30% des patients à risque:
ceux qui répliquent**

Ne prévient pas HSV.VZV

**Nécessite une surveillance
hebdomadaire stricte de la CV**
(temps de doublement CV CMV
1,5C/OR-, 2,7j R+)

Courte durée (14j ± 14)

Valganciclovir 900mgx2, ganciclovir
10mg/kg/j

**Ne prévient pas les effets indirects de
l'infection à CMV**

25-35% de récurrence après traitement

Seuil thérapeutique à définir pour
chaque centre (3-4 log copies.mL)

Rejet => reprise de la prophylaxie

Maladie à CMV après transplantation : prophylaxie ou traitement préemptif ?

	Prophylaxie valganciclovir letermovir	Traitement pré-emptif ganciclovir
Efficacité	Très élevée	Modérée
Bénéfices indirects / mortalité	Très importants	Faibles
Coût	Important (médicaments)	Important (suivi PCR)
Simplicité	Bonne	Médiocre
Risque maladie à CMV retardée	Elevé (si D+ R-)	Faible
Risque maladie à CMV précoce	Faible	Très élevé
Risque de résistance	Très faible	Faible

Immunité cellulaire anti-CMV : quel rôle dans le diagnostic de l'infection à CMV post-transplantation ? (1)

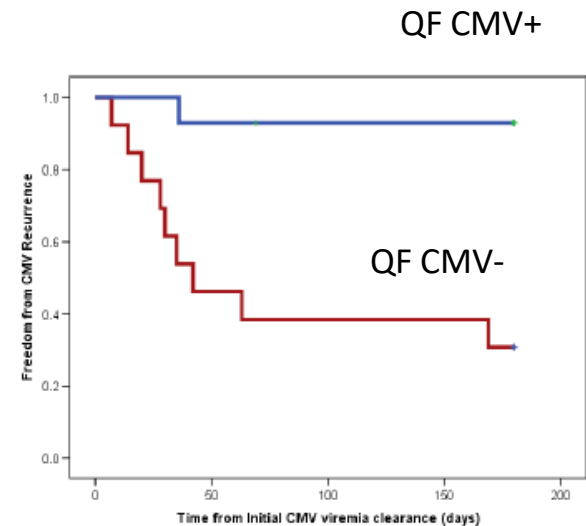
Immunité cellulaire anti-CMV

- Diminution du risque de maladie à CMV post-transplantation chez les patients avec une réponse cellulaire T anti-CMV élevée avant la greffe d'organe^{1, 2} ou d'allogreffe de cellules souches²
- Diminution du risque de nouvel épisode après réplication CMV post-transplantation chez les patients avec une réponse cellulaire T anti-CMV élevée
- Pourrait permettre un choix de stratégie
 - avant greffe, indication et durée prophylaxie
 - après greffe, prophylaxie secondaire
 - après greffe, PCR CMV faiblement positif, critère prédictif du risque évolutif
- Réponse cellulaire T anti-CMV évaluée par différents tests
 - IFN-g ELISpot (T-Track®) CMV^{2,4}
 - ELISA-QUANTIFERON (QTF-CMV)³
 - Cytométrie en flux avec détection de l'expression d'IFN-g intra-cellulaire par les CD4 et/ou CD8 stimulés par le CMV¹

Immunité cellulaire anti-CMV : quel rôle dans le diagnostic de l'infection à CMV post-transplantation ? (3)

Etude interventionnelle prospective évaluant l'immunité cellulaire anti-CMV chez 27 greffés rénaux R+

- 1^{er} épisode de réplication CMV
- Traitement antiviral par ganciclovir ou valaciclovir
- QF-CMV
- Fin de traitement
 - 14/27 patients QF CMV+ → pas de prophylaxie
1/14 récurrence virémie faible
 - 13/27 patients QF CMV- → 2 mois prophylaxie
9/13 récurrence (p=0,001)



Courbe Kaplan-Meier risque récurrence CMV

Emergence de résistance sous letermovir en prophylaxie

Phase 3, double-aveugle : efficacité en prophylaxie chez les patients allogreffés

- Letermovir, anti-CMV de nouveau mécanisme d'action (terminateur de chaîne)
- 14 semaines de letermovir 480 mg/j (240 mg avec ciclosporine) IV ou PO
 - ↳ significative de l'incidence de l'infection à CMV à S24 : 37,5 % pour letermovir vs 60 % pour placebo ($p < 0,001$)
 - ↳ non significative de la mortalité à S48 : 20,9 % vs 25,5 % ($p = 0,12$)
- Emergence de résistance
 - mise en évidence de la mutation V236M au niveau de la région UL56p Survenue 1/40
 - 1 patient inobservant (doses non prises à J2, J3, J4, J8 et J9)
- Cette même mutation V236M avait été retrouvée chez 1 patient en phase 2b, avec dose faible de letermovir (60 mg/j), associée à résistance phénotypique x 30 à 50

Stratégies de prévention

Recommandations

TABLE 3.

Potential clinical uses and management based on CMV-specific immune mo

Clinical settings	Viral load	Immune monitoring result ^a
Pretransplant		
Pretransplant R+		Neg
Pretransplant Seropositive patients with pot		Neg

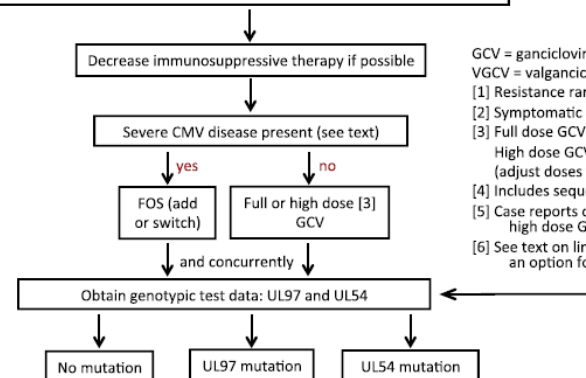
Posttrans
End of proc

Posttrans
Asymptomatic
(>1 mo)

End of treatment

Pancreas	D+R-	High	3-6 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Islet	D+R-	Intermediate	3 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Heart	D+R-	High	3-6 months of GCV/VGCV
	R+	Intermediate	3 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy
Lung	D+R-	High	6-12 months of GCV/VGCV
	R+	Intermediate	-Some experts add CMV Ig to prophylaxis
	D+R-	High	Minimum 6 months of GCV/VGCV
Intestinal, composite tissue	R+	Intermediate	Minimum 6 months GCV/VGCV + - surveillance after prophylaxis
	D+R-	High	Minimum 6 months GCV/VGCV + - surveillance after prophylaxis
	R+	High	3-6 months GCV/VGCV + - surveillance after prophylaxis

Suspect drug resistance if cumulative GCV exposure >6 weeks [1] and treatment failure [2] after >2 weeks of ongoing full dose GCV or VGCV



GCV = ganciclovir; FOS = foscarnet; CDV = cidofovir
VGCV = valganciclovir
[1] Resistance rare before 6 weeks, see text
[2] Symptomatic disease or viral load not improving
[3] Full dose GCV = 5 mg/kg bid i.v.
High dose GCV = 10 mg/kg bid i.v.
(adjust doses for renal function)
[4] Includes sequence variants conferring <2-fold EC50 change
[5] Case reports of GCV EC50 5x-10x successfully treated with high dose GCV
[6] See text on limited data for CDV efficacy. High dose GCV an option for some mutations.

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Angela M. Caliendo, MD, PhD,³ Shirish Huprikar, MD,⁴ Sunwen Chou, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ and Atul Humar, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

If not improved viral load/disease after 3 weeks, repeat genotypic testing and consider nonstandard or experimental therapy (see text)

Transplantation ■ June 2018 ■ Volume 102 ■ Number 6

-Preemptive therapy
-Some experts add CMV Ig to prophylaxis

-Preemptive therapy

-Preemptive therapy
-Some experts add CMV Ig

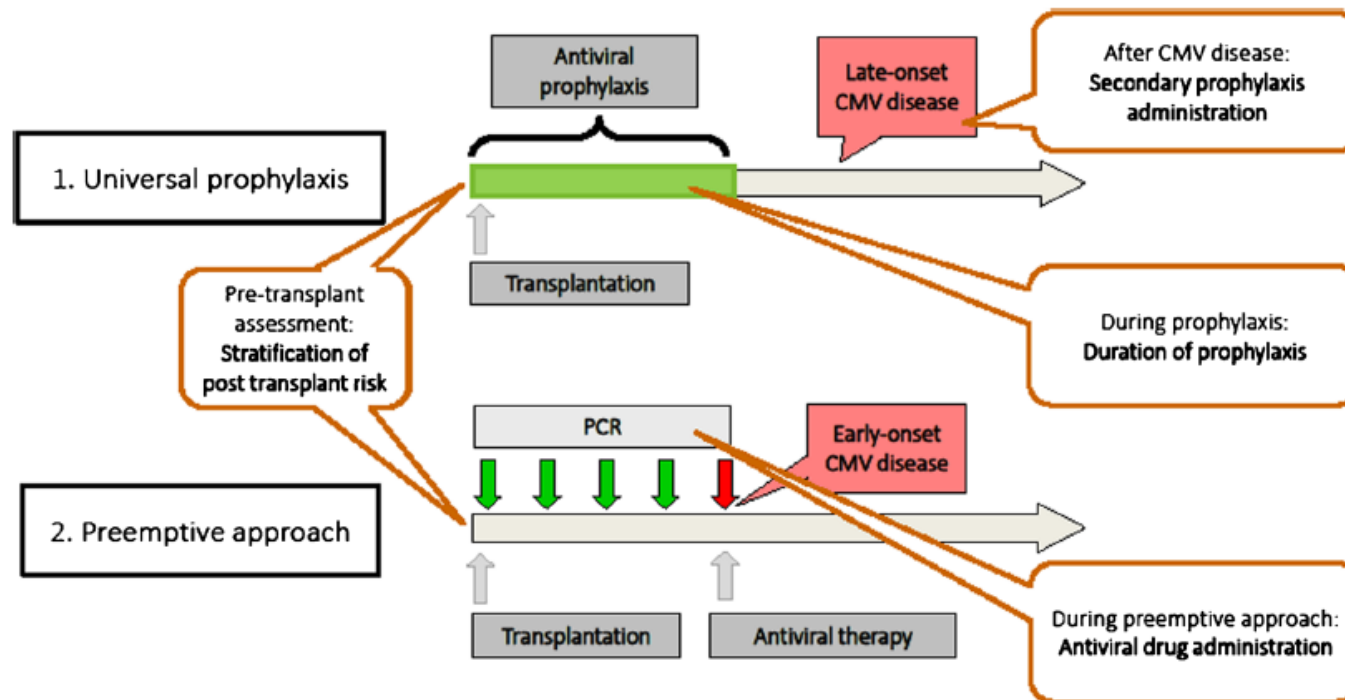
Stratégies de prévention

Molécules

Prediction of Infection After Solid Organ Transplantation: Is Measuring Cell-Mediated Immunity the Answer?

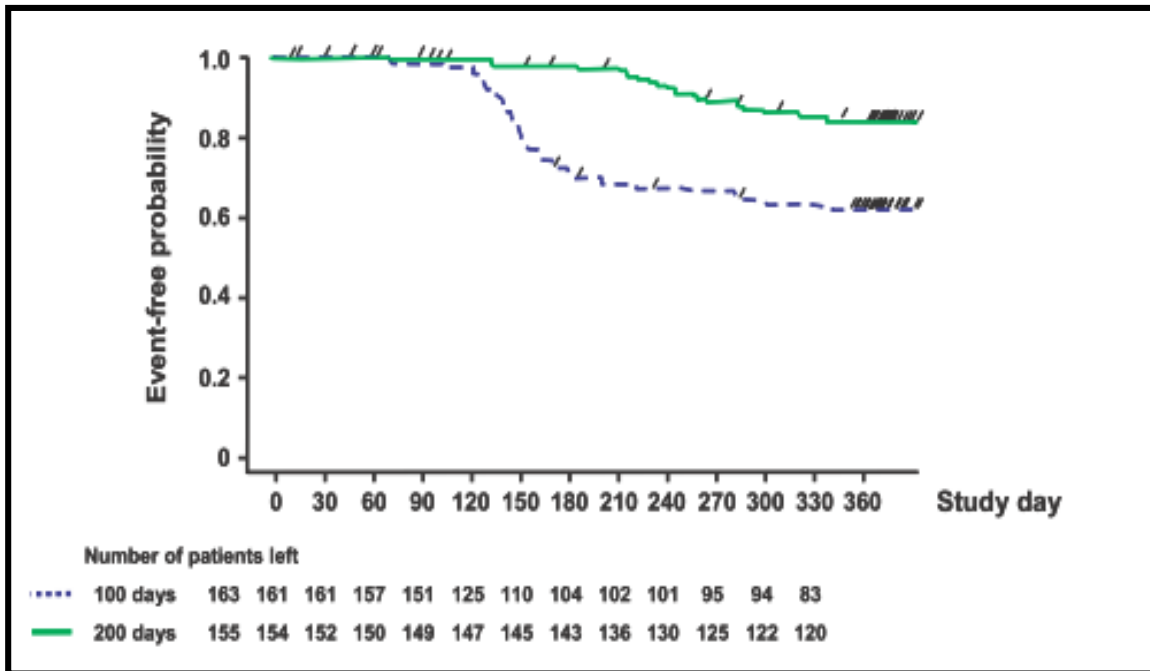
Kimberly E. Hanson¹ and Ajit P. Limaye²

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Utah, Salt Lake City; and ²Division of Allergy and Infectious Disease, Department of Medicine, University of Washington, Seattle



Durée prophylaxie chez les D+R- : 100 vs 200 jours ? ETUDE IMPACT

- Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle
- N=326 TxR D+R-
- Prophylaxie par 900 mg de VGCV pendant 100 ou 200 jours



Si prophylaxie 200 jours

⋮

- Moins d'ADNémie
 - Incidence de l'ADNémie : 37% vs 51%, $p=0,01$
- Moins de maladie
 - Incidence de la maladie : 16.1% vs. 36.8%; $p < 0.0001$

Incidence RAPB :
identique
Incidence EI: identique

=> Prophylaxie 200 jours chez R-

Résultats confirmés à 2

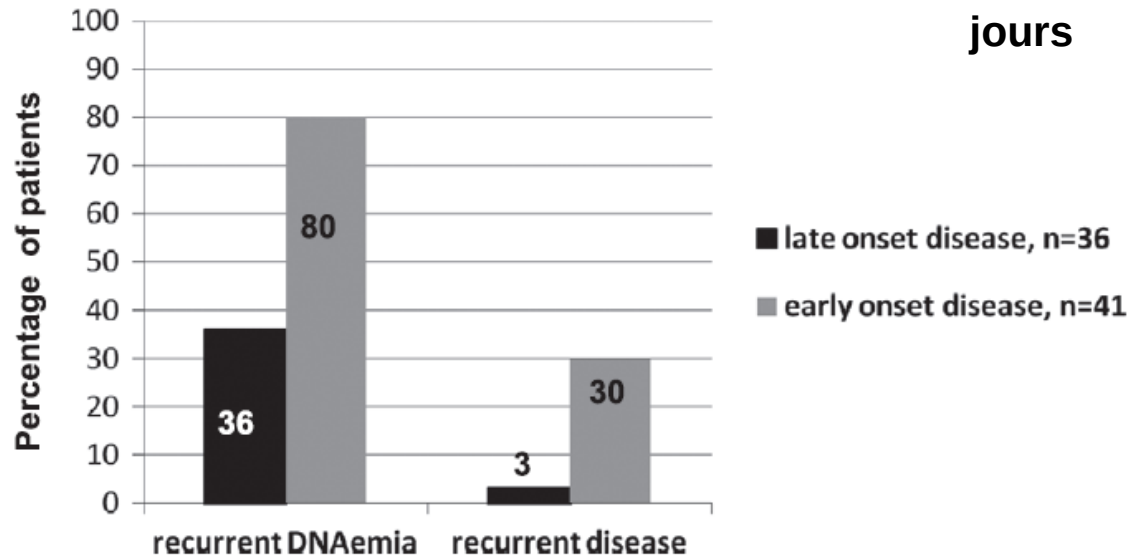
Maladie précoce (< 3 mois) et maladie tardive (> 3 mois) chez R-

Etude monocentrique rétrospective 2003-2011

- 168 patients D+R-
 - 91 (54%) sans maladie à CMV
 - 36 (21,4%) avec maladie à CMV précoce
 - 41 (24,4%) avec maladie à CMV tardive

Maladie à CMV précoce associée à :

- plus de ttt préemptifs
- Délai médian = 30 jours vs 230 jours
- **Pic et virémie initiale moins élevés**
- Durée de ttt pour obtenir l'éradication plus longue 60 vs 40 jours

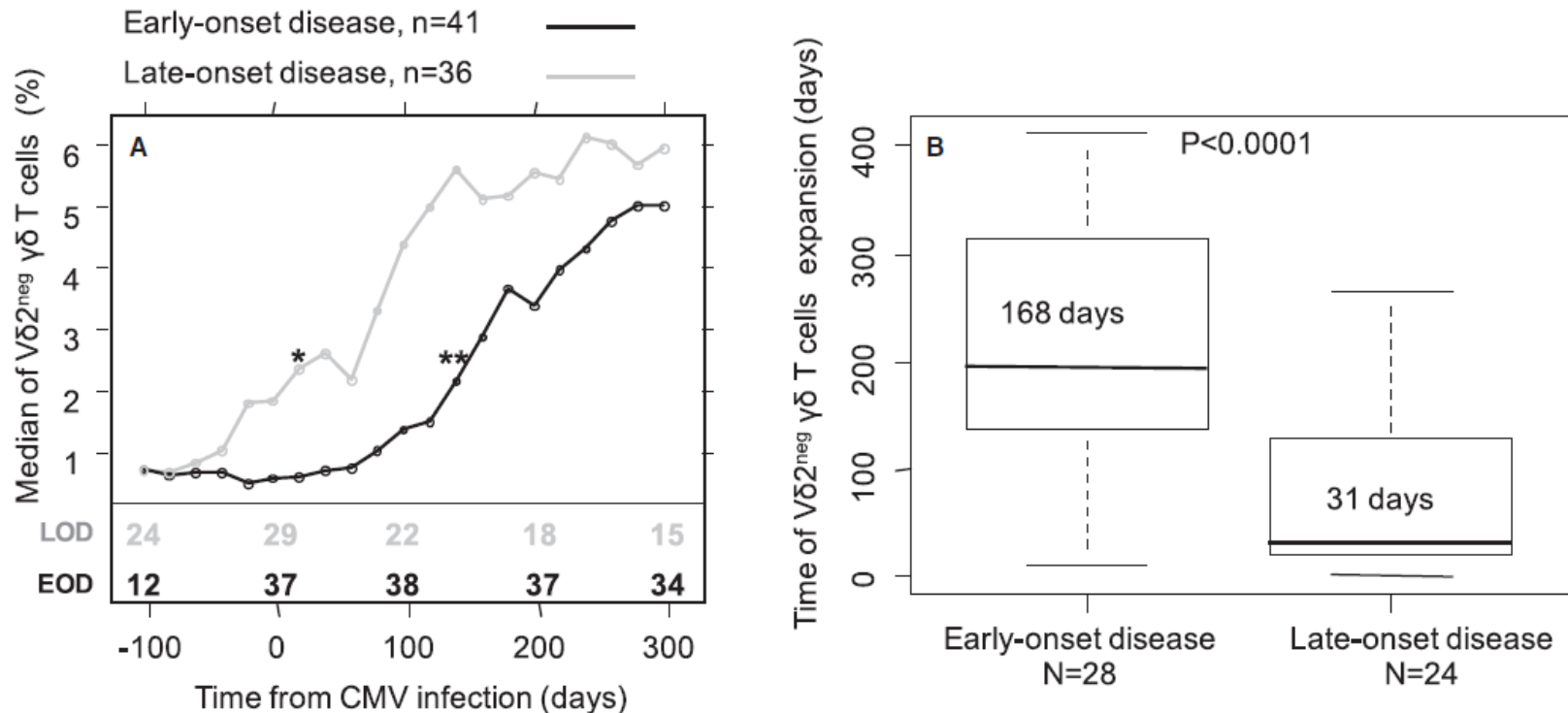


Plus de résistance si maladie précoce mais NS

Survie greffon identique à 3 ans.

Plus de récurrence si maladie précoce

Maladie précoce (< 3 mois) et maladie tardive (> 3 mois) chez R- : rôle des LT gamma delta



=> Prophylaxie prolongée permettrait à la population gamma delta de devenir efficace

Et les D- R- ?

- Usage de produits sanguins **déplétés en leucocytes ou CMV négatifs**
- Intérêt de suivre le CMV ou de réaliser une prophylaxie si ces produits sont utilisés est incertain
- La prophylaxie pourrait en revanche protéger d'autres virus (HSV, VZV..)

Que disent les recommandations?

International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

Camille N. Kotton,^{1,10} Deepali Kumar,² Angela M. Caliendo,³ Anders Åsberg,⁴ Sunwen Chou,⁵ David R. Snydman,⁶ Upton Allen,⁷ and Atul Humar²; on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group⁹

Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation

R. R. Razonable^{a,*}, A. Humar^b and the AST Infectious Diseases Community of Practice

When a prophylaxis strategy is used for prevention in

Recommendation/options (see Table 2 for dose and text for

High-risk (D+/R-, lung transplant, thymoglobulin): **prophylaxis**
R+: **prophylaxis /preemptive approach**

mended based on expert opinion; in one survey, it was the most commonly used drug for CMV prevention in liver transplant recipients (89).

- Heart transplant: valganciclovir, IV or oral ganciclovir (II), $\pm$ CMV immunoglobulin (III).
- Lung transplant: valganciclovir or IV ganciclovir (II), $\pm$ CMV immunoglobulin (III).
- Intestinal transplant: valganciclovir, IV or oral ganciclovir, $\pm$ CMV immunoglobulin (III).

Antiviral prophylaxis

Drugs: Valganciclovir, oral ganciclovir, intravenous ganciclovir or valacyclovir

Duration: 3 months

Preemptive therapy (see Figure 1).

Weekly CMV PCR or pp65 antigenemia for 12 weeks after transplantation, and if a positive CMV threshold is reached, treat with (1) valganciclovir 900-mg¹ p.o. BID, or (2) IV ganciclovir 5-mg/kg IV every 12 h until negative test

PROPHYLAXIE UNIVERSELLE OU TRAITEMENT PRÉEMPTIF?



- Les deux approches sont efficaces pour la prévention de la maladie à **CMV**
- Chez les **D+R-** :
 - rein et foie : prophylaxie = préemptif
 - coeur et poumon : prophylaxie > préemptif
- **Durée de la prophylaxie chez les D+R- :**
 - rein : 6 mois pourrait être meilleur (étude IMPACT)
 - foie, coeur, pancreas: entre 3 et 6 mois
- **Pas d'intérêt à surveiller la PCR CMV pendant ou à la fin d'une stratégie prophylactique.**
- **Pas d'intérêt à une stratégie hybride (prophylaxie puis préemptif)**

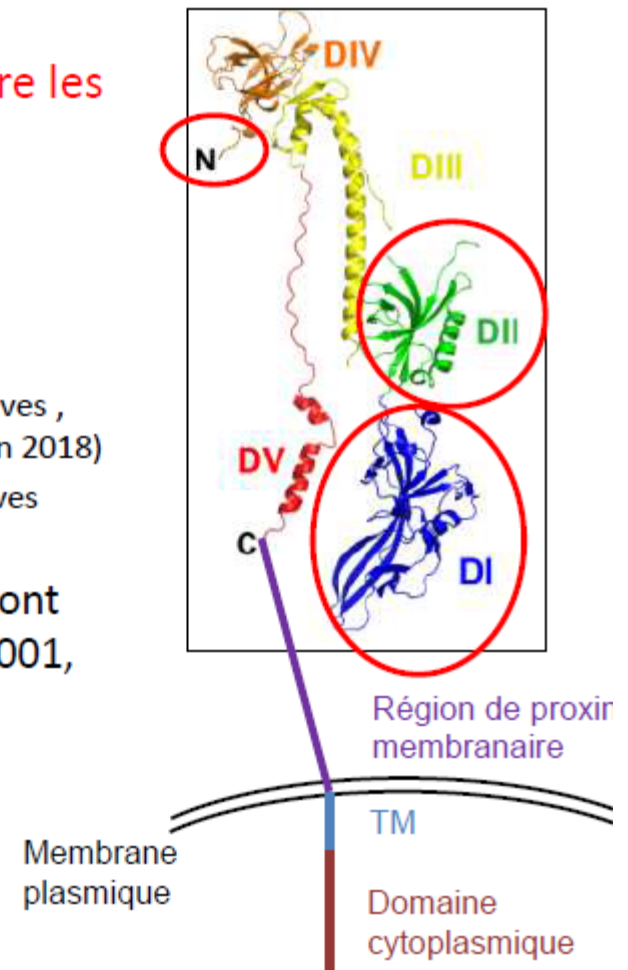
Apport des tests immunologiques

— Intérêt de la réponse humorale

R

- Anticorps neutralisants majoritairement dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe chez les séropositifs

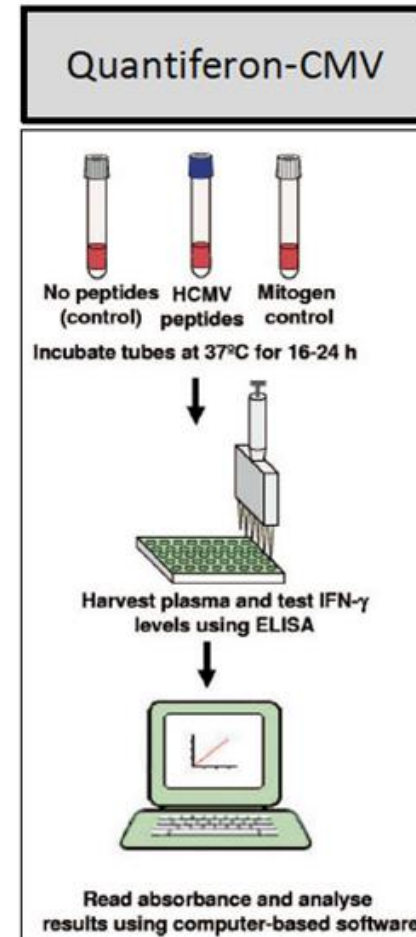
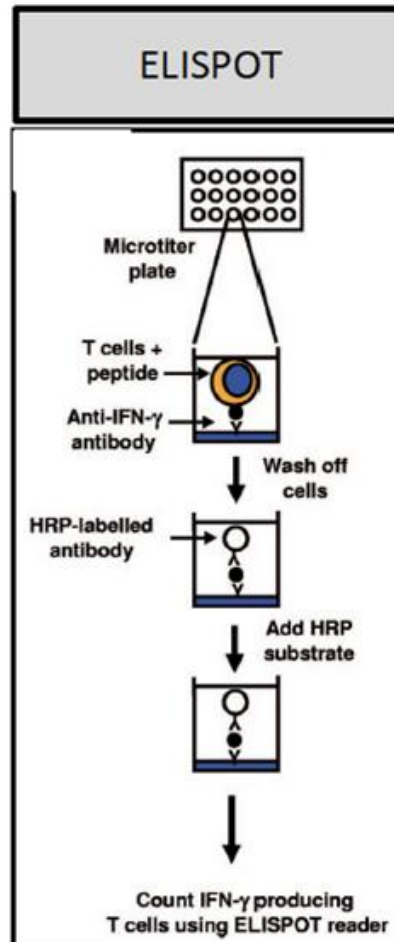
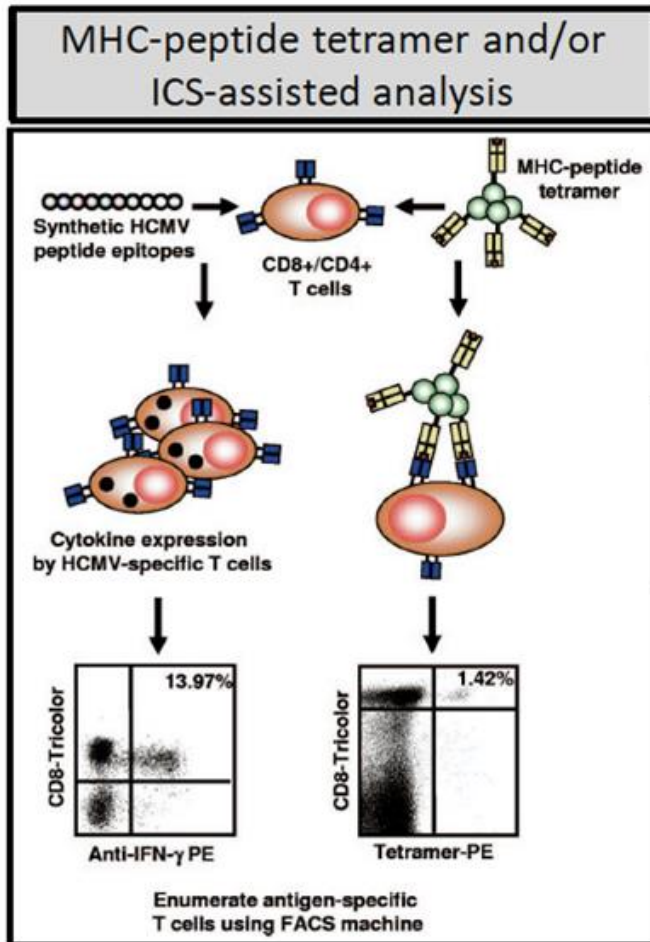
- Anticorps détectables 3-4 semaines après primo-infection
- Séropositivité diminue le risque de réactivation
 - chez le receveur d'organe : guide les stratégies thérapeutiques préventives , hypogammaglobulinémie augmente le risque de maladie à CMV (Kotton 2018)
 - Taux de transmission diminués de 3 à 4 fois chez les femmes séropositives (Boppana 2001, Leruez-Ville et al., 2017)
- Les transmissions maternofoetales chez les séropositives sont majoritairement dues à des réinfections (Boppana et al. 2001, Ross et al. ,2010)
- Primo-infection : Ac gB et gH-gL-UL128-131 (pentamère)
- Séropositifs :
 - gB : 70% des Ac. Neutralisants,
 - autres gp d'enveloppe : 62%



(Burke et Heldwein, 2015)

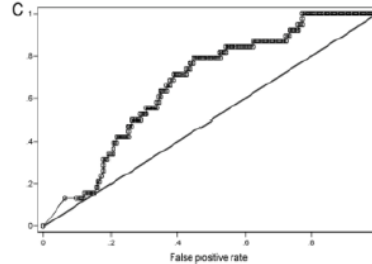
Apport des tests immunologiques

Recommandations



Atouts du test QuantiFERON®-CMV

- Bonne corrélation avec les différentes fonctions des CD8 totaux (antivirales et cytotoxiques) vis-à-vis du CMV
- Moins sensible que les tests d'exploration des cytokines (ICS)
- Sensibilité quasi équivalente à l'Elispot
- Corrélation inverse entre les deux tests et la survenue d'une ADNémie : $p < 0,017$
- Peu d'influence du HLA (<2% de la population)
- Résultats non influencés par les antithymoglobulines



ent dirigés contre les
éropositifs

ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2018) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



ection

préventives ,
✓ (Kotton 2018)

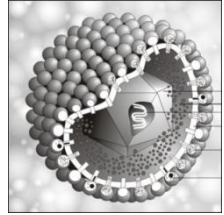
Vaccination against the human cytomegalovirus

Stanley A. Plotkin^{a,*}, Suresh B. Boppana^b

^a University of Pennsylvania, Vaxconsult, 4650 Wisner Rd., Doylestown, PA 18902, United States

^b UAB School of Medicine, CHB 114, 1600 7th Avenue South, Birmingham, AL 35233, United States

Infection complexe à CMV en transplantation



- **Complication infectieuse la plus fréquente en TOS**
Effets directs et indirects (rejet)
- **Risque dépend en grande partie des statuts donneur et receveur**
- **Primo-infection/Infection latente/Infection active avec réplication asymptomatique ou maladie à CMV**
- **Traitement curatif reposant sur la baisse de l'immunosuppression et les antiviraux** (valganciclovir pour les formes modérées/ganciclovir)
- **Différentes stratégies préventives**
 - prophylaxie chez le patient à haut risque
 - prophylaxie/ttt préemptif chez le patient à risque intermédiaire
 - intérêt des test immunitaires pour adapter la stratégie au cas par cas