

**Infection à CMV et allogreffe de  
cellules souches hématopoïétiques  
:  
Expérience du Centre National de  
Greffe de Moelle Osseuse, Tunis.**

Tarek Ben Othman

Congrès de la STPI, 24 avril 2009

# Plan

- ❑ Introduction
- ❑ Infection et allogreffe de CSH
- ❑ CMV et allogreffe de CSH
- ❑ Expérience du CNGMO
- ❑ Conclusion

# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

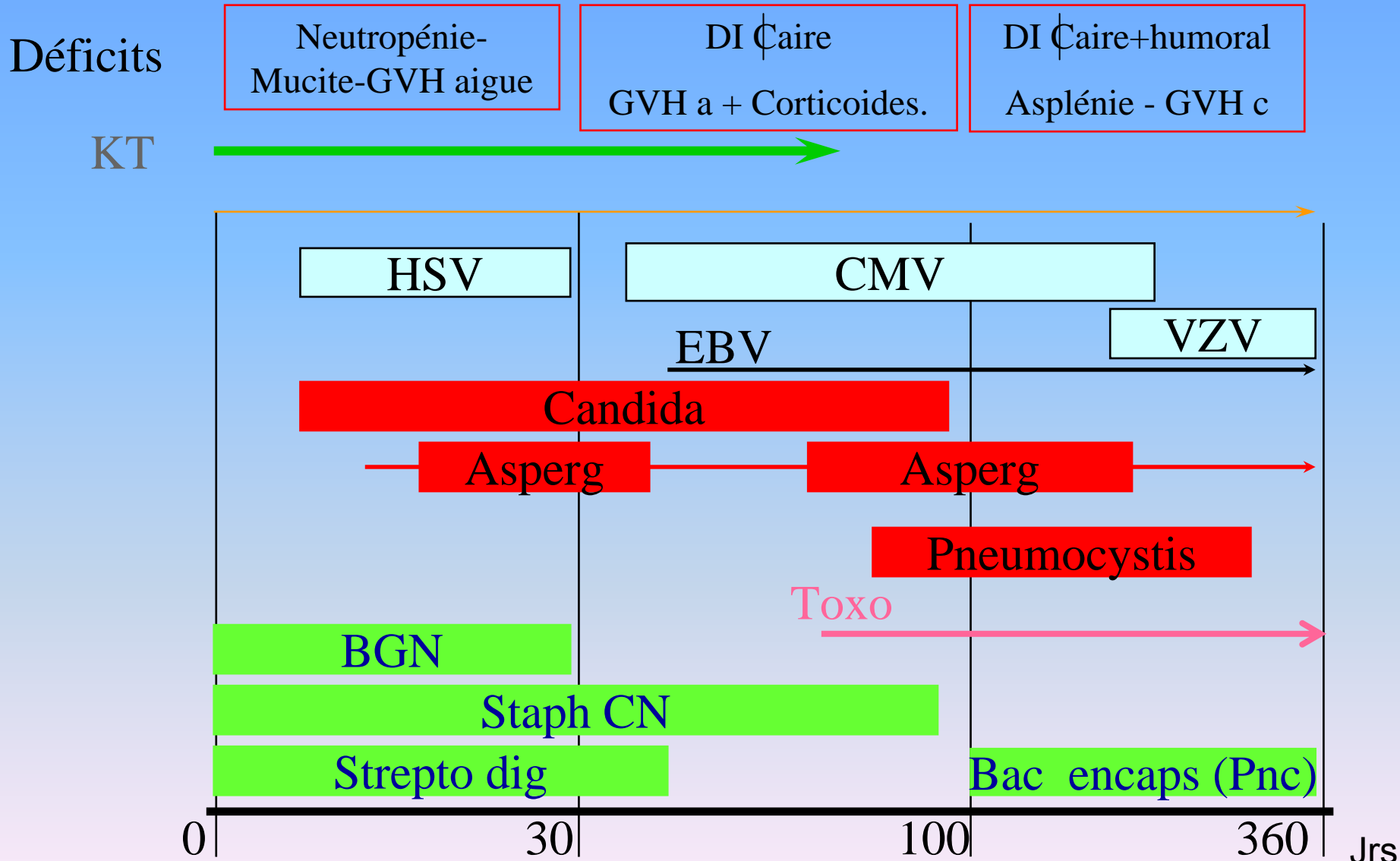
- ❑ **Traitement standard pour HP malignes et non malignes.**
- ❑ **Guérison: 80% HP non malignes, 40-50% HP malignes.**
- ❑ **Morbidité et mortalité (20-30%).**
- ❑ **> 400 allogreffes en Tunisie (1998-2008).**

# Décès par infection

(Gratwohl, BMT 2005)

- ❑ 14 400 patients allogreffés entre 1980–2001
- ❑ 10% de décès par infection
- ❑ Délai : 3 mois (0-158)
- ❑ Causes :
  - Bactériennes (36%)
  - Virales (31%)
  - Fongiques (28%)
  - Parasitaires (5%)

# Profil des infections en post allogreffe



# Cytomégalovirus en post allogreffe

- ❑ **Importance** : historiquement 2<sup>ème</sup> cause de décès (15 – 20%)
- ❑ **Fréquence de l'infection** : 50%
- ❑ **Pic de survenue** : J30 → J180
- ❑ **Clinique** :
  - Infection asymptomatique (virémie ou réactivation)
    - Fièvre
    - Cytopénie
  - **Maladie**
    - Gastroentérite, entérocolite

# Statut sérologique du receveur et infection à CMV

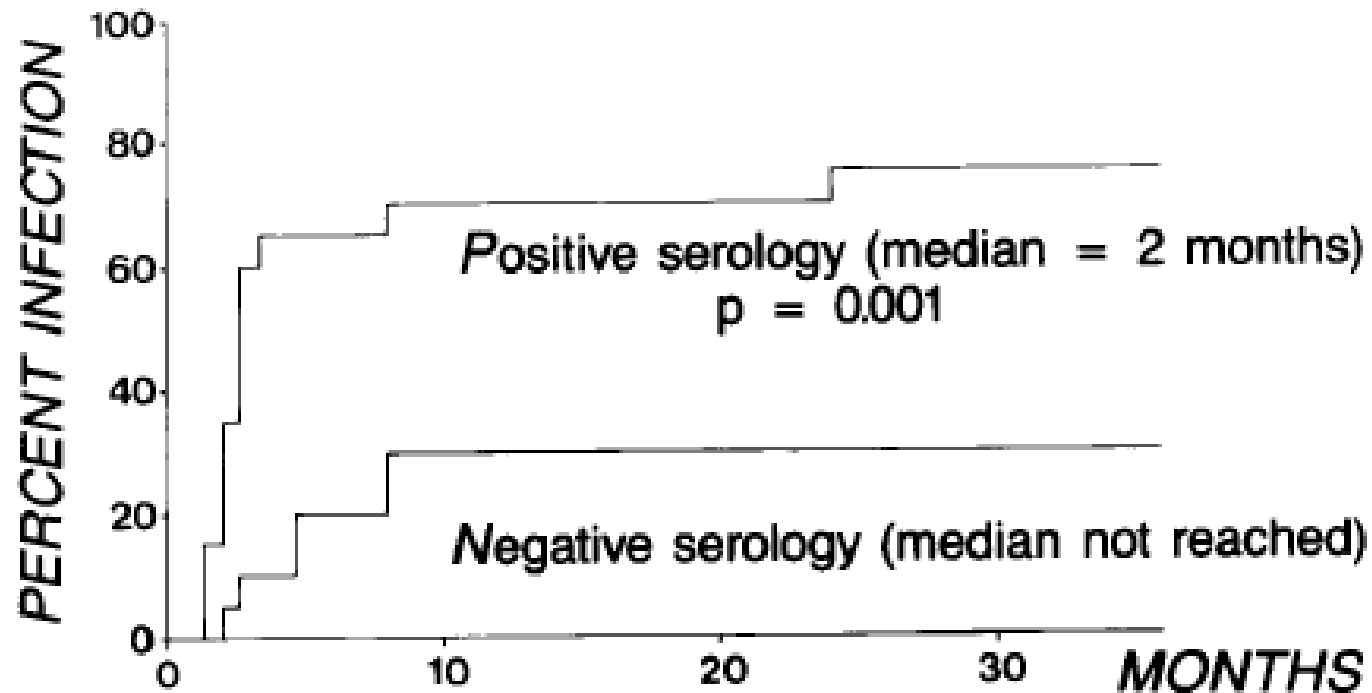
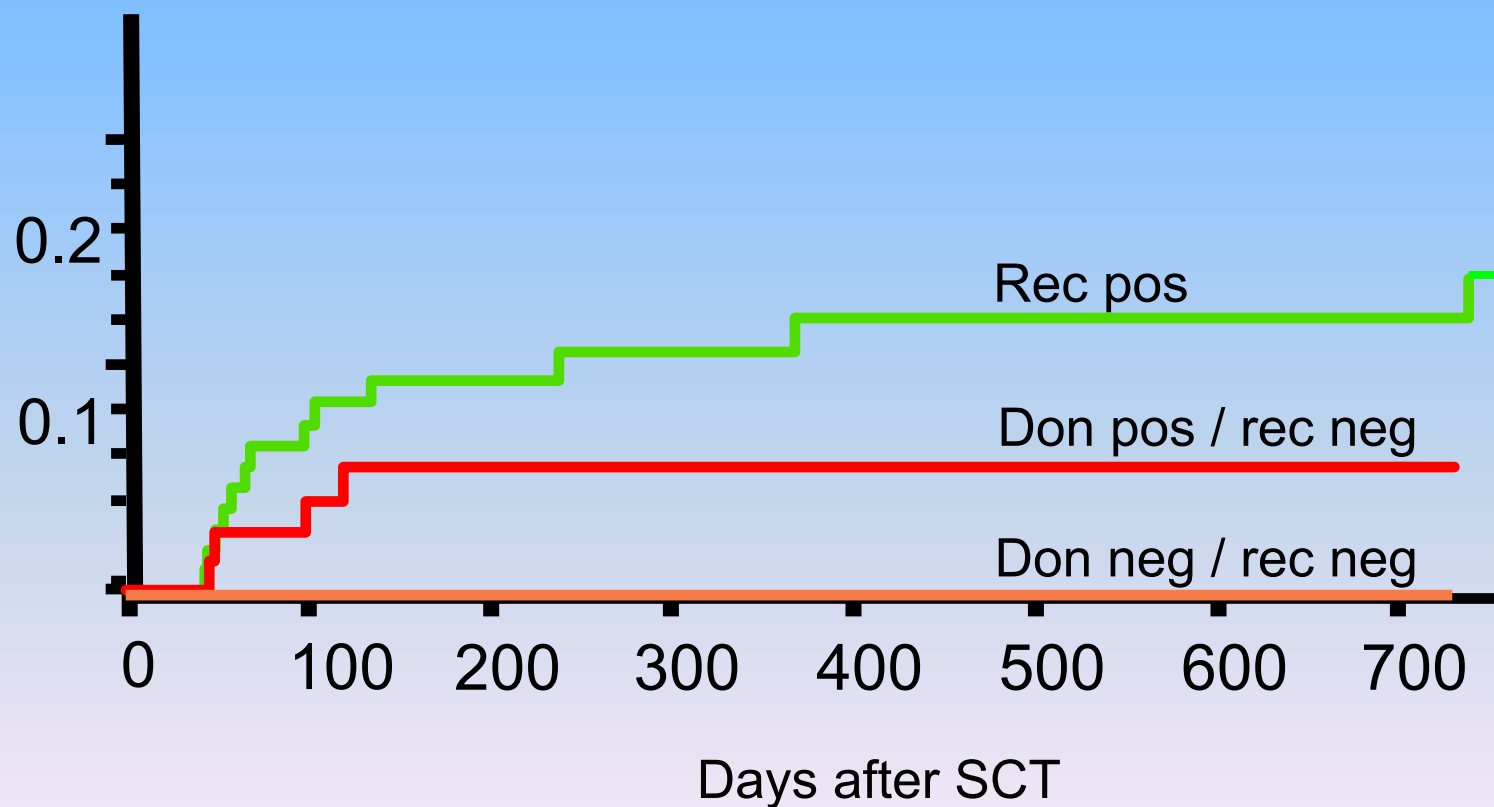


Fig. 1. Cumulative probability of developing CMV infection in patients with positive or negative pretransplant serology. The difference is significant ( $p = 0.001$ , log-rank test).

D. Guyotat *Journal of Medical Virology* 23:393-399 (1987)

# Statut sérologique R/D et maladie à CMV



Ljungman , 2007



# Déficit immunitaire CD4 et virémie CMV

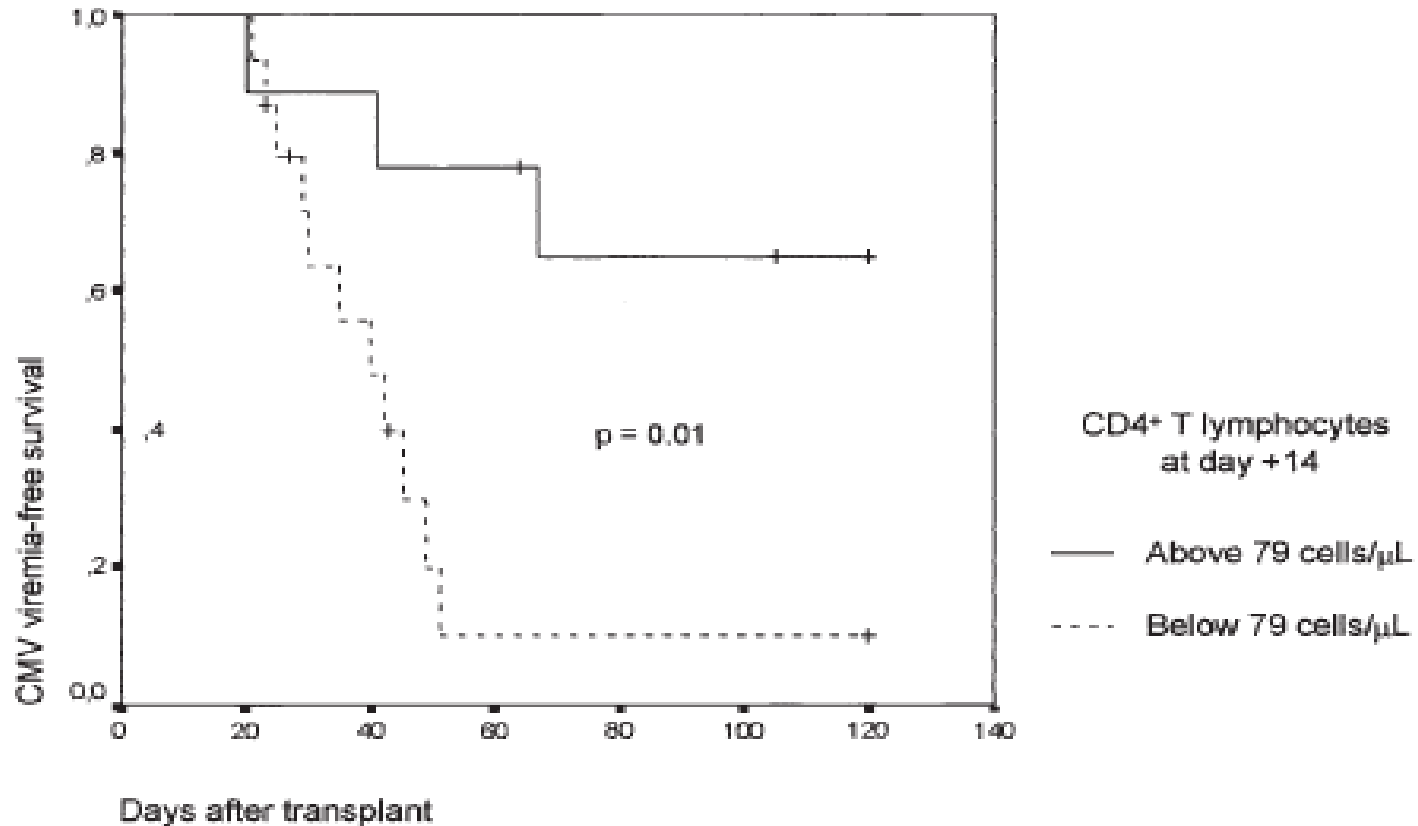
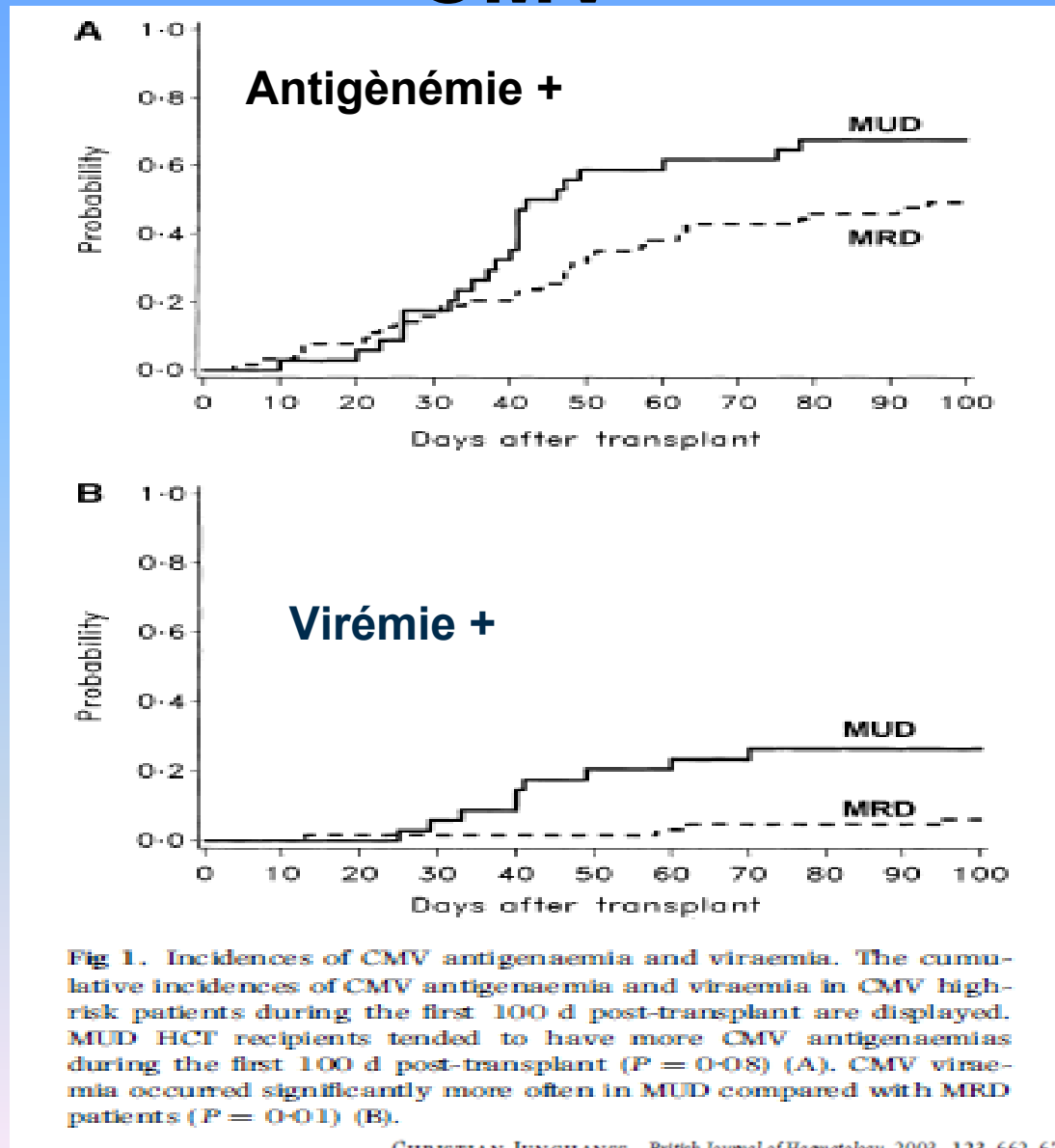


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of cytomegalovirus (CMV) viremia-free survival within the first 120 days after allogeneic stem cell transplantation by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes cell counts at day 14 posttransplant.

Antonio Gutiérrez, *Journal of Medical Virology* 70:399–403 (2003)

# Type de donneur et reactivation CMV



# Facteurs de risque de réactivation CMV

Table 3. Multivariate analysis according to risk factors for CMV antigenemia

Variables	Odds ratio	95% CI	p
Stem cell source	1.4	0.0–0.0	0.67
HLA match	2.3	0.7–7.8	0.17
TBI-based	2.3	0.9–9	0.2
CMV status of recipient	9.9	1.99–16.0	<0.05
Donor type	3.0	1.5–9.09	0.01
T-cell depletion	11.07	2.46–36.3	0.001
ATG-containing	4.5	1.09–5.81	0.03
aGVHD with steroid Tx	3.78	1.6–8.88	0.002

HLA, human leukocyte antigen; TBI, total body irradiation; ATG, antithymoglobulin; GVHD, graft versus host disease.

Yoon HS, *Pediatr Transplantation* 2008

# Prophylaxie primaire

## Receveur séronégatif

Produits sanguins CMV négatifs ou déleucocytés ++

## Receveur séropositif

➤ **ACICLOVIR 500 mg/m<sup>2</sup>/8h → J30 /J180**

Effets ⊕ Seattle 1988, EBMT 1994

➤ **GANCICLOVIR : 1 semaine avant la greffe, puis PNN**

**>1000**

Effet ⊕ Seattle 1990, UCLA 1993

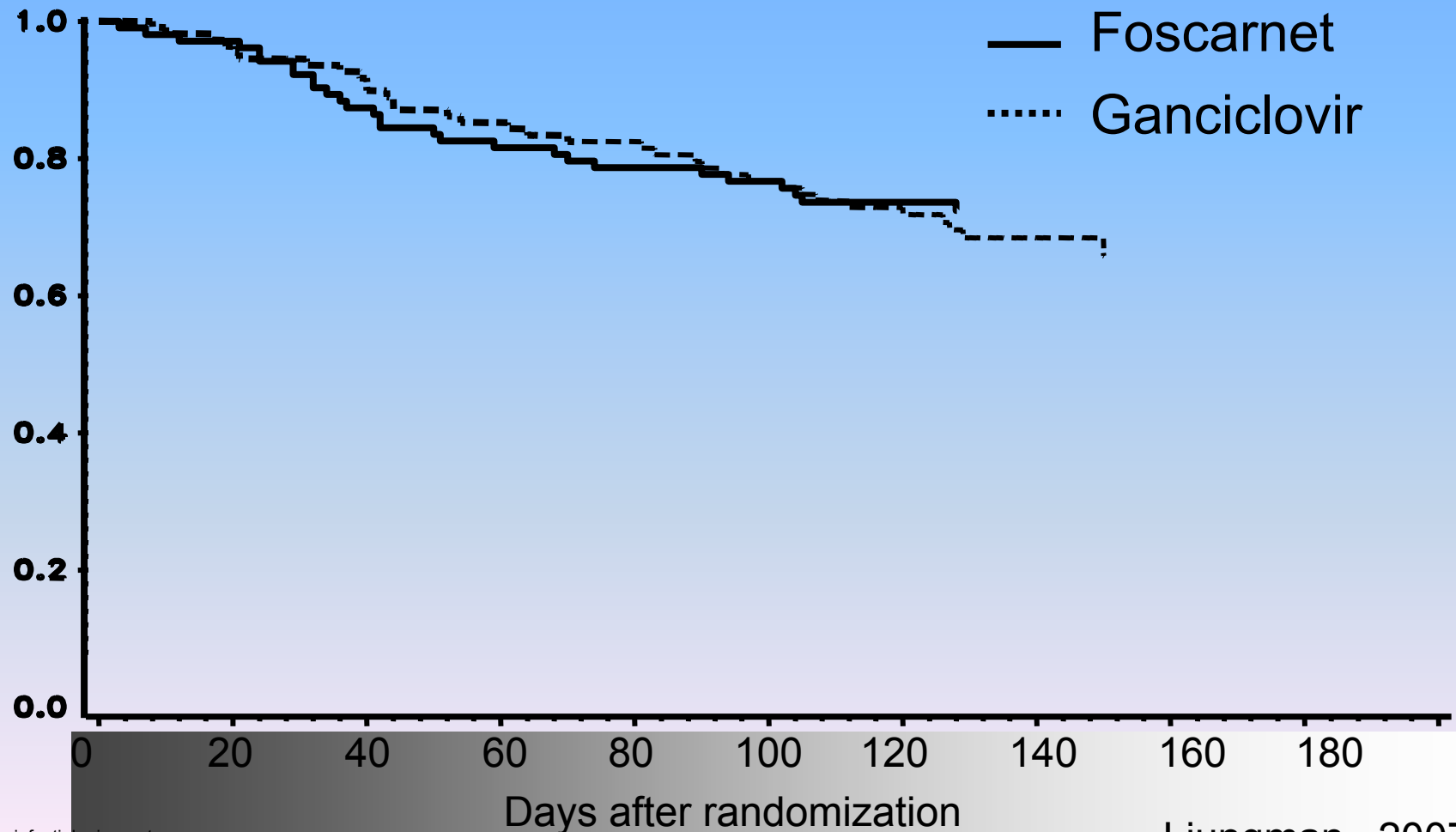
# Traitement préemptif

- ❑ **Diagnostic précoce des réactivations CMV+++**
  - Antigénémie leucocytaire (pp 65)
  - PCR quantitative leucocytaire / plasmatique (ADN)
  
- ❑ **Ganciclovir : 10 mg/kg/j x 14 jours**  
**ou Foscarnet : 180 mg/kg/j x 14 jours**



# Quel antiviral en préemptif ?

Survival



# Maladie à CMV

## Pneumopathie interstitielle

- ❑ Historiquement : 10% des greffes
- ❑ Mortalité : 50 – 80%
- ❑ Fréquence ⇨ mortalité ⇨
  - Meilleur contrôle de GVH
  - Meilleure prophylaxie ?
  - Dg précoce des réactivations et traitement préemptif++
- ❑ Traitement
  - Ganciclovir x 21 jours
  - Immunoglobulines 2 fois/ semaines x 21 jours

# **Expérience du Centre National de Greffe de Moelle à Tunis**

- ❑ Etude rétrospective de 2005 à 2008**
- ❑ 118 patients évaluables**
- ❑ Allogreffes géno-identiques**
- ❑ Date de point: 15 mars 2009**



# Caractéristiques des patients (1)

- ❑ **Age médian: 23 ans (3-49)**
- ❑ **Indications de l'allogreffe :**  
Leucémies (54%), Aplasies (33%),  
Hémoglobinopathies (4%) et autres (9%).
- ❑ **Statut sérologique D/R :**  
Haut risque (95%), -/- (5%)

# Caractéristiques des patients (2)

- ❑ **Conditionnement** : CT seule (80%), CT+ICT (20%)
- ❑ **Prophylaxie de la GVH: Ciclosporine + Methotrèxate**
- ❑ **Prophylaxie des infections:**
  - Albendazole
  - Décontamination digestive
  - Fluconazole
  - Aciclovir IV à forte dose

# Définitions

## ❑ Réactivation ou infection à CMV:

Antigénémie pp65+ ( $\geq 1$  PNN/ $2 \times 10^5$ ),  
asymptomatique

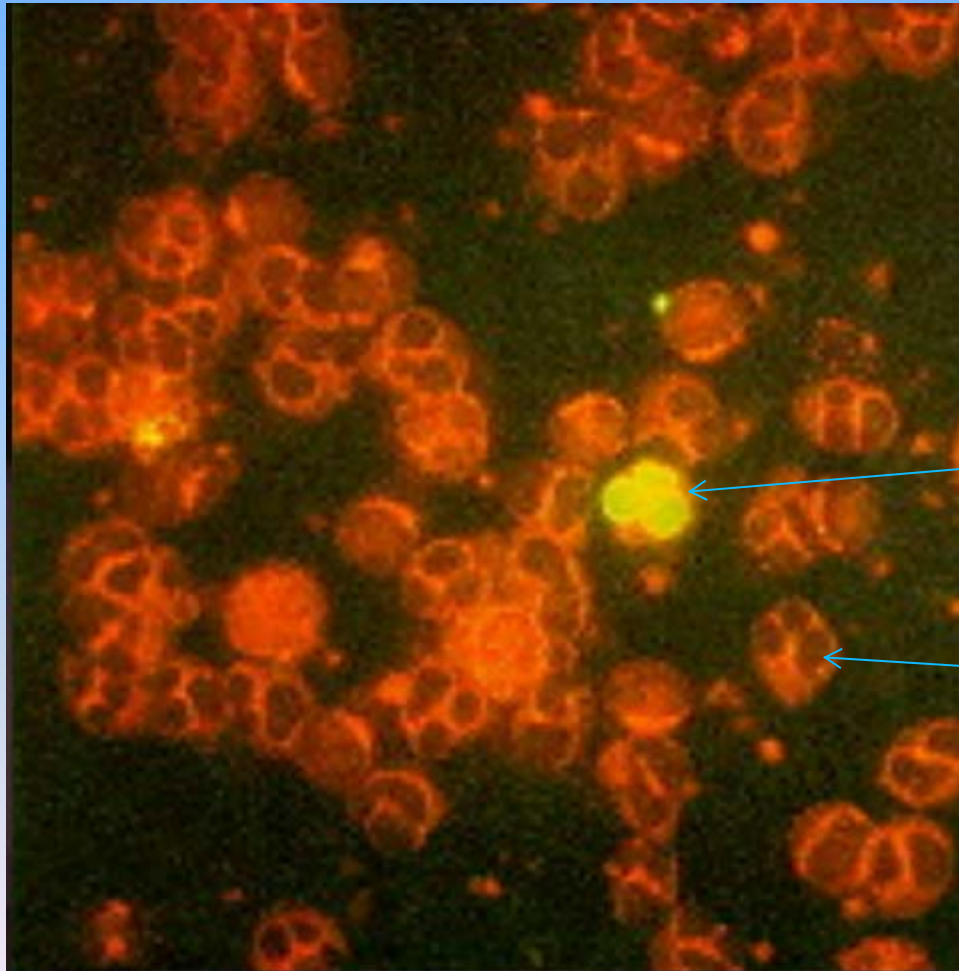
## ❑ Maladie à CMV:

Manifestations cliniques liées au CMV  
**et** isolement du CMV dans les tissus concernés  
(Hybridation in-situ  $\pm$  inclusions virales).

## ❑ Surveillance: Agpp65 (1fois/semaine)

J+28 à J+100 ( $>J+180$  si corticothérapie)

# Antigènémie pp65

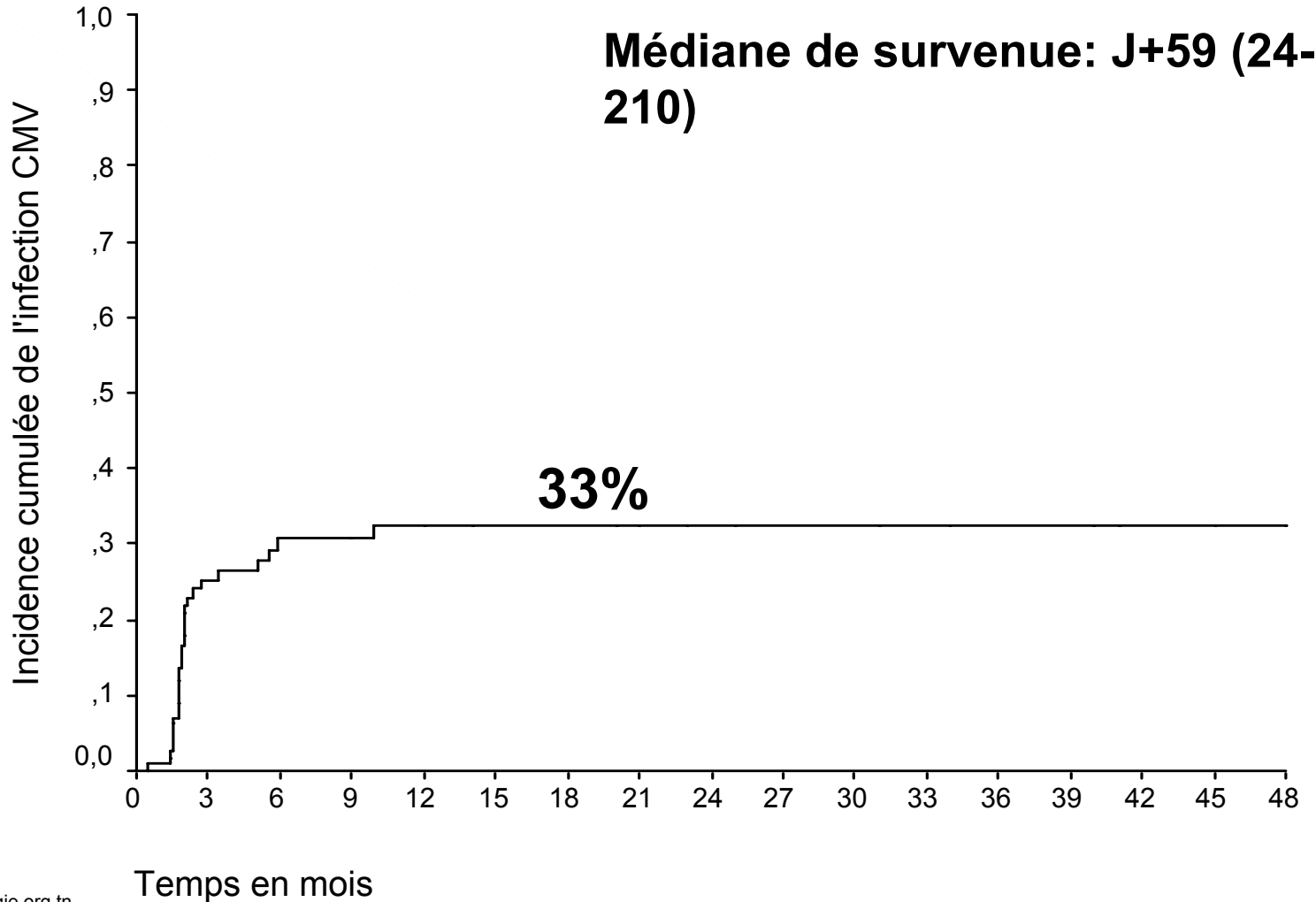


**Noyau de PNN +**

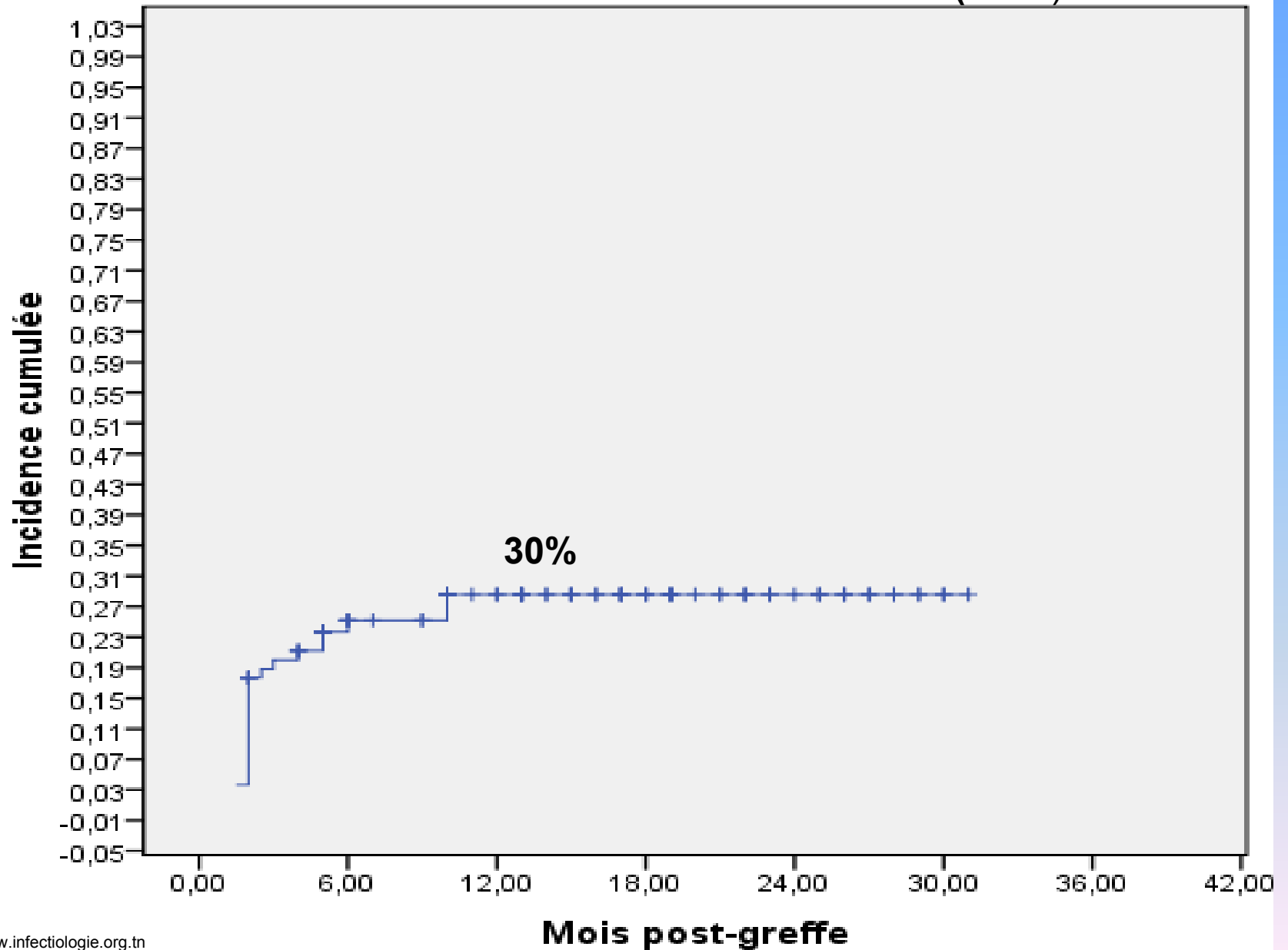
**Noyau de PNN -**

# Résultats

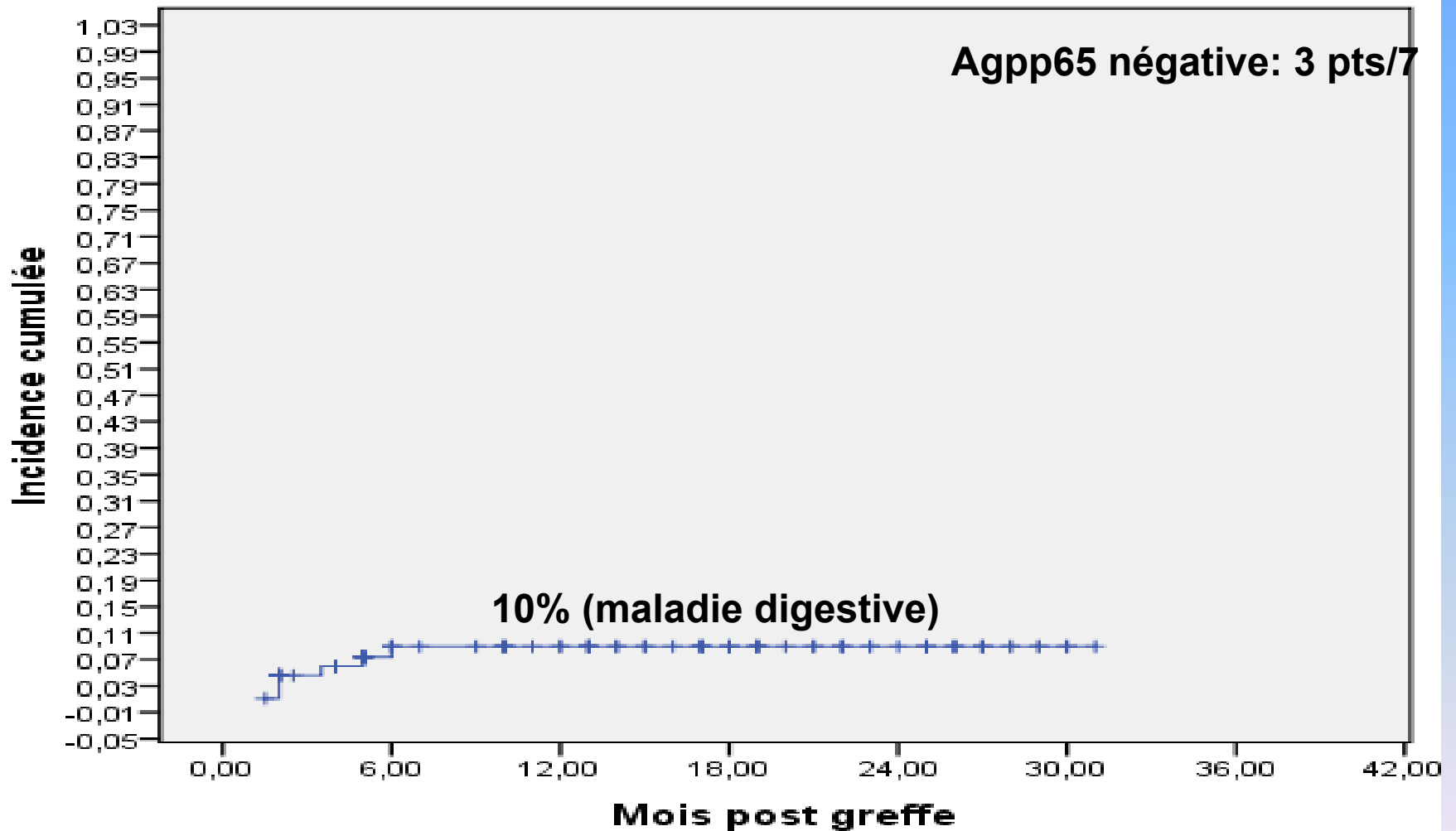
## Incidence cumulée: infection + maladie à CMV (n=32)



### Incidence cumulée de la réactivation CMV (n=25)



## Incidence cumulée de la Maladie CMV (n=7)



# Facteurs de risque

## □ Analyse univariée (Test de Log-rank)

- GVH ( $p=0,001$ )
- Corticothérapie ( $p<0,001$ )

## □ Analyse multivariée (Test Cox)

- GVH (RR = 7)



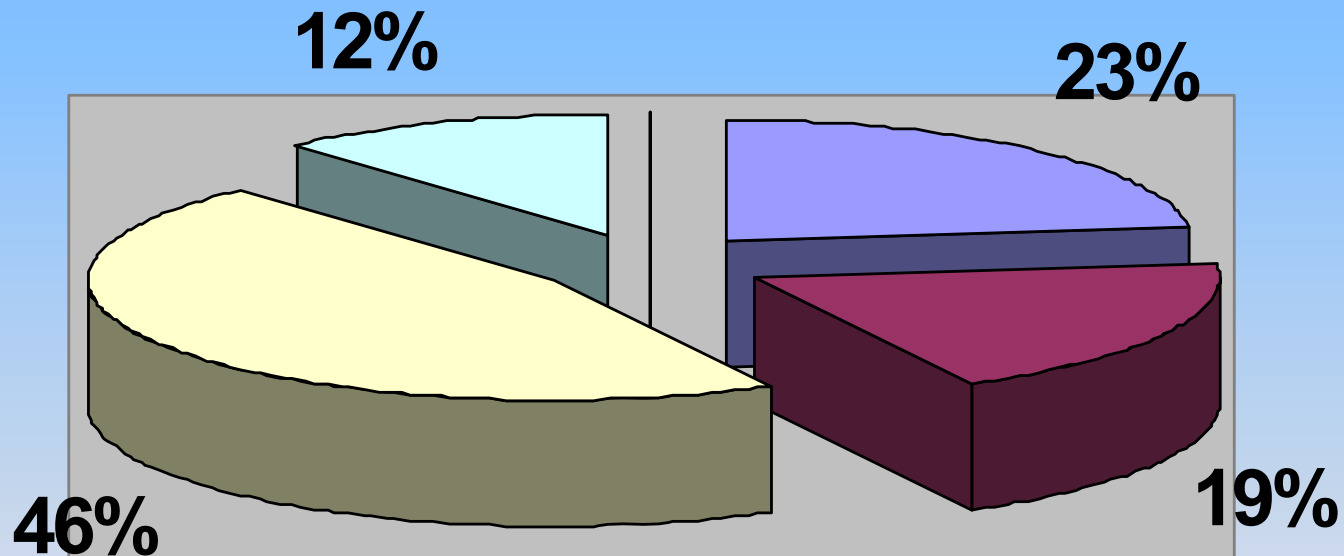
# Evolution sous traitement (n= 32)

- ❑ **GCV (35%), FSC (25%), GCV→FSC (19%),  
GCV+FSC (11%), CFV(2%)**
- ❑ **Favorable (90%)**
- ❑ **Echec (10%): 3 pts ayant une maladie à CMV**
- ❑ **Nouvelles répliquations (30%) à J+128(74-217)**
- ❑ **Aucune maladie à CMV après tt préemptif**

# Toxicité du traitement antiviral

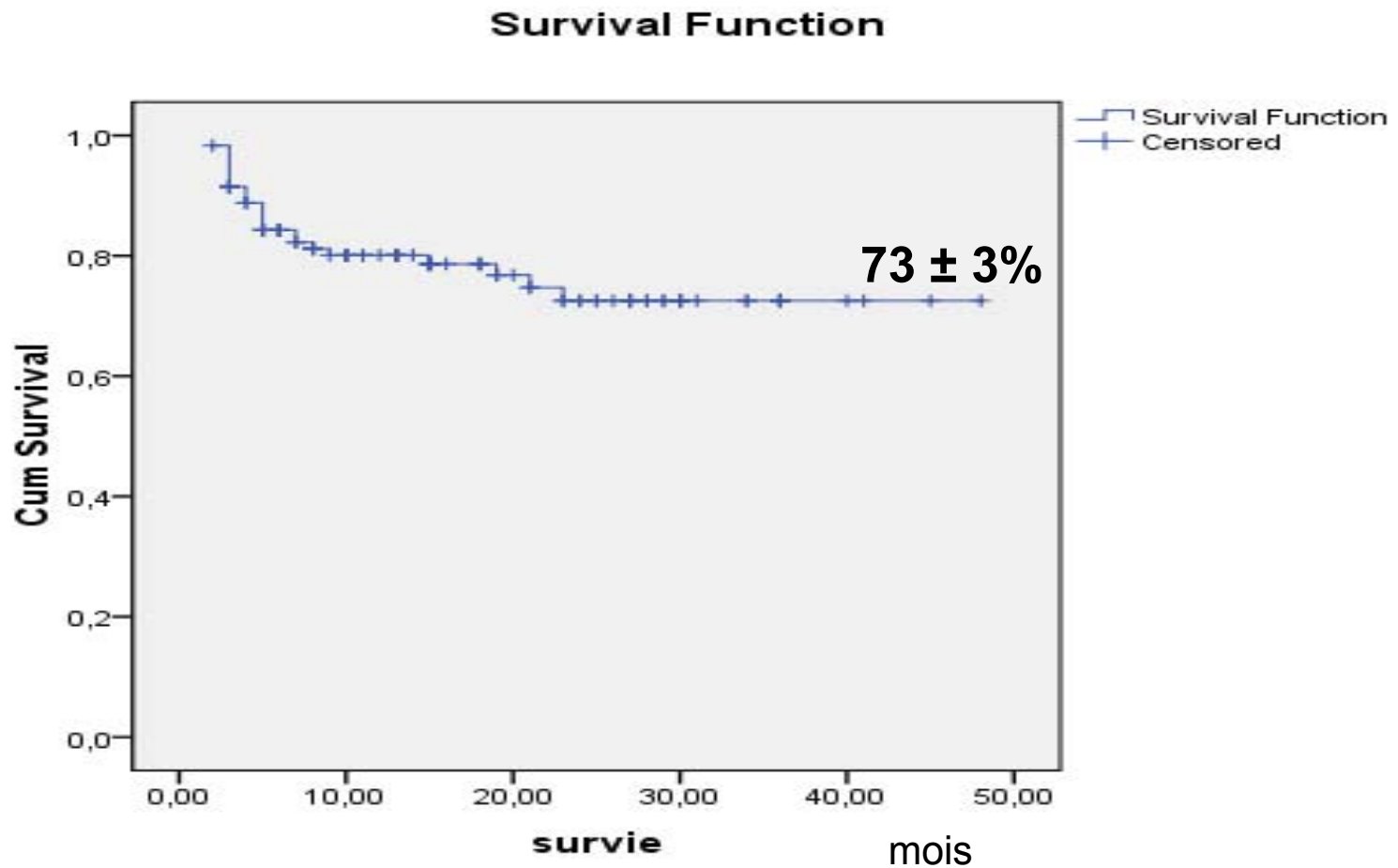
- ❑ Incidence (33%)
- ❑ Neutropénie liée au GCV (18%)
- ❑ Insuffisance rénale liée au FSC (15%)
- ❑ Arrêt du traitement (18%)

# Mortalité post-greffe (n=26/118 soit 22%)

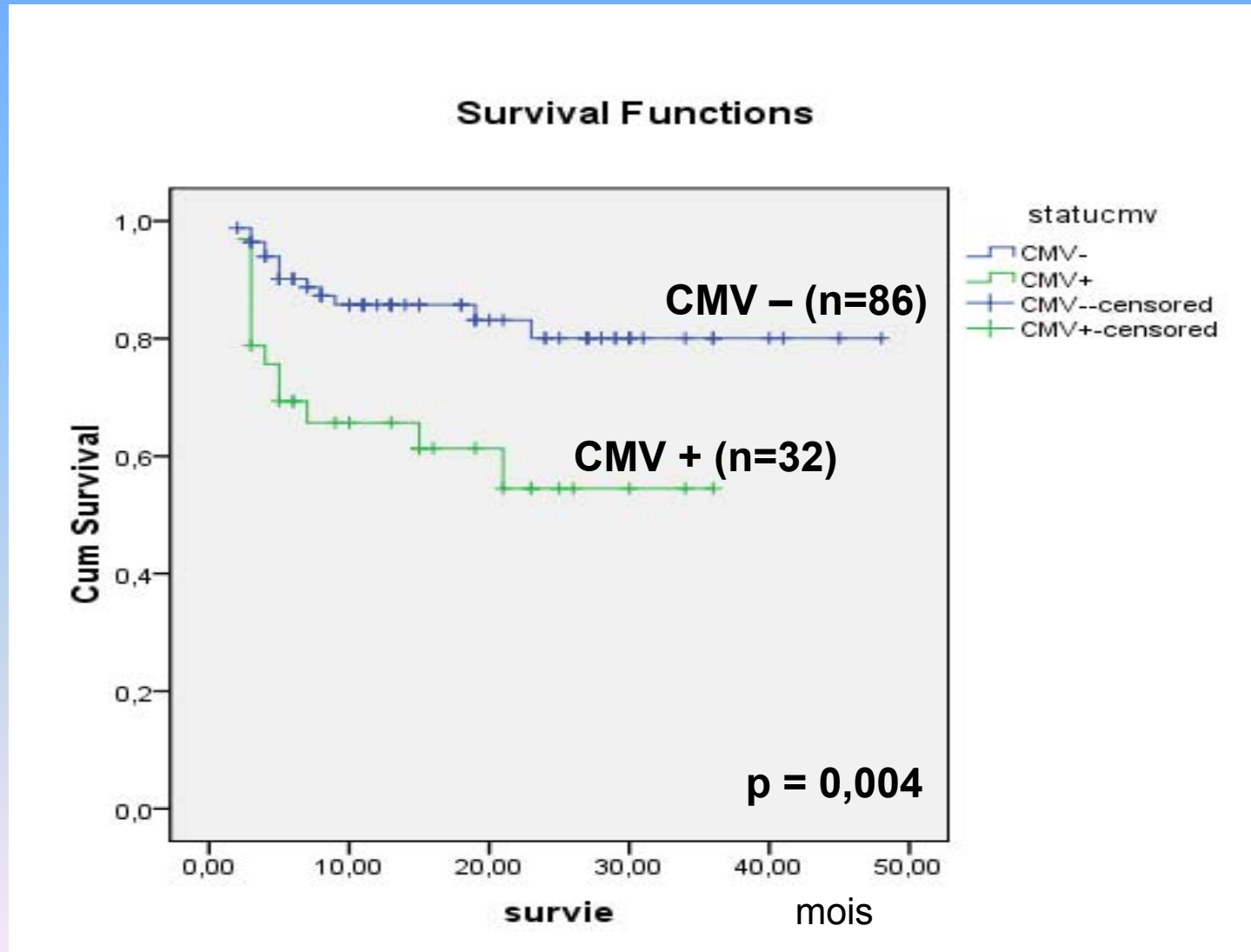


■ CMV ■ Autres infections ■ Hémopathie ■ GVH

# Survie globale (n=118)



# Pronostic de l'infection et maladie à CMV



# Conclusion

## CMV post-allogreffe

- ❑ **Complication fréquente**
- ❑ **Facteurs de risque** : GVH aigue/corticothérapie
- ❑ **Diagnostic précoce** : Ag pp65 ++
  - Limites (neutropénie, maladie digestive) → PCR qt
- ❑ **Mauvais pronostic malgré le traitement préemptif**

➤ **Intrication avec la GVH et autres infections**