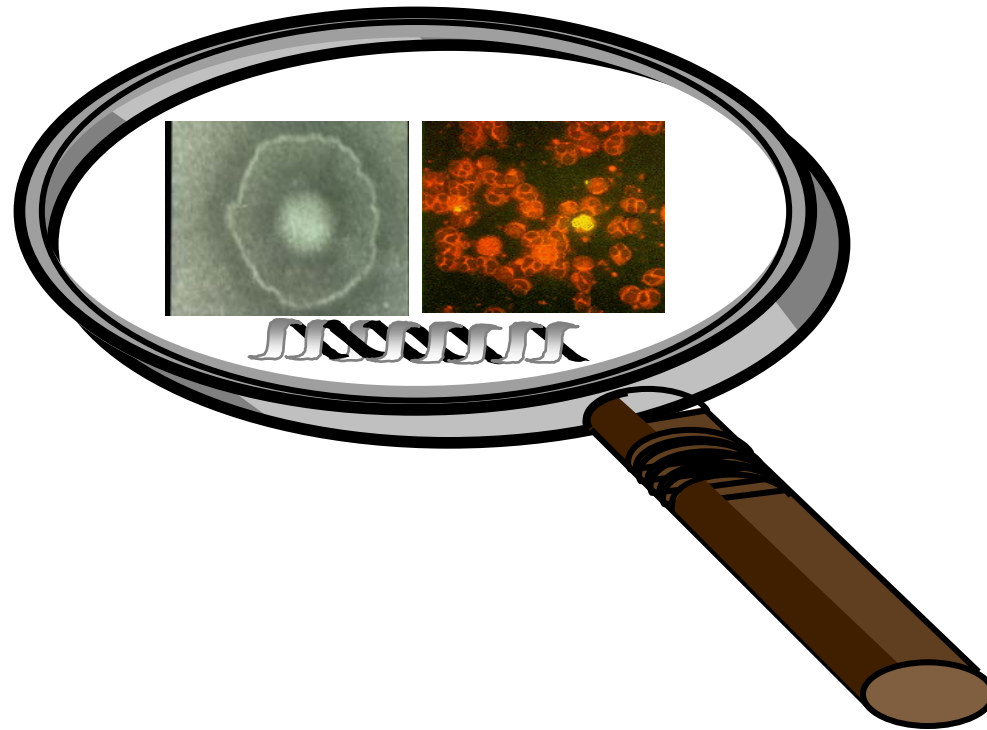


# Cytomégalovirus : Diagnostic Virologique

## Résistance aux Antiviraux



**Patrice Morand,**  
**CHU Grenoble- Université Joseph Fourier.**



**XIXeme Congrès de Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse.Tunis 2009**

Remerciements au Pr S Alain (Limoges) et Dr MC Mazon (Paris)  
Centre National de Référence CMV

**« L'arsenal diagnostique est pléthorique et performant mais doit être utilisé avec un certain esprit critique, sous peine de s'égarer et de perdre du temps et de l'argent ....»**



# Primo-infection CMV chez l'adulte immunocompétent

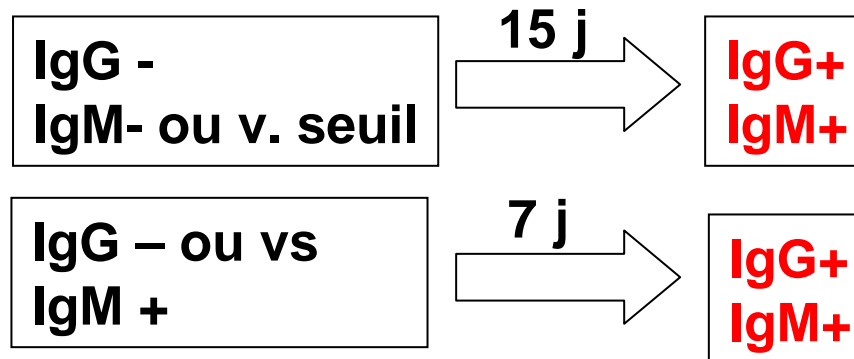
.Inapparente 60 à 95% des cas

.Symptomatique :

. Fièvre prolongée + cytolyse hépatique + asthénie  
± syndrome mononucléosique ± signe pharyngés

. Formes graves rares (colon, foie, SN, cœur...)

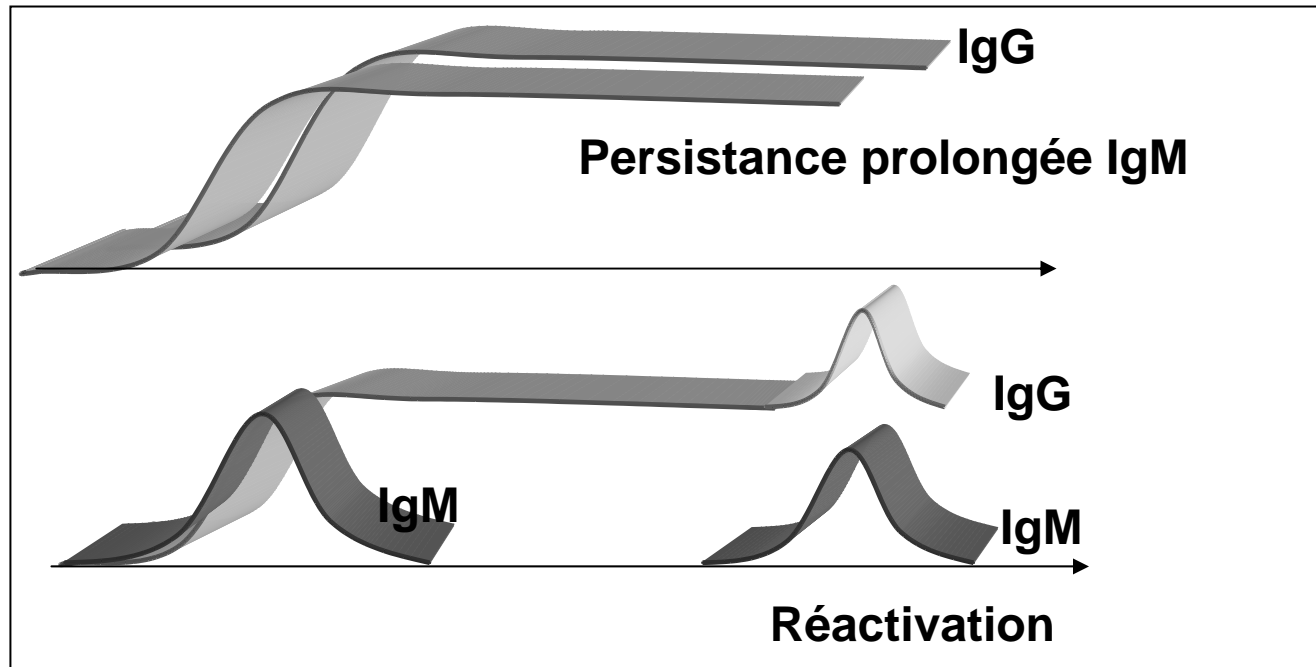
. La sérologie suffit le plus souvent : séroconversion ( parfois retardée par rapport au début des signes cliniques)



# Interprétation des IgM CMV :

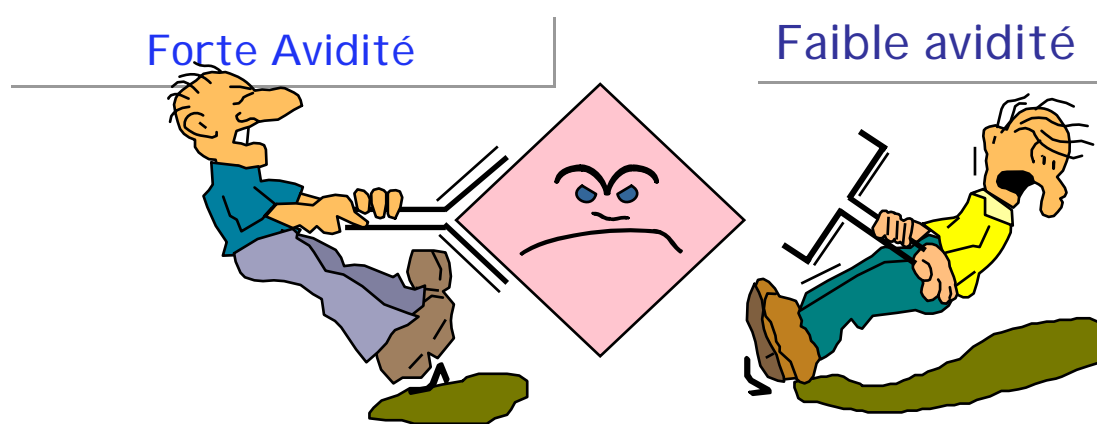
- . persistance prolongée >1an
- . Réactivations-réinfections
- . Stimulation polyclonale

« Vraies » IgM CMV  
en dehors d'une PI



- .réaction croisée (EBV) : **Fausse IgM CMV**  
fréquence variable/ kit

# .L'Index d'avidité des IgG permet de dater l'infection chez l'immunocompétent



test vidas CHU Grenoble :

- . > 80 % : infection datant de plus de 3 mois
- . < 20 % : infection datant de moins de 2 mois

## . Interprétation de l'avidité pas toujours facile (expertise) :

. Cinétique des Ac sur sérums antérieurs

. PCR CMV :

sang se négative entre 1 à 6 mois après PI  
urines se négative 6 mois après PI

# CMV et Grossesse :

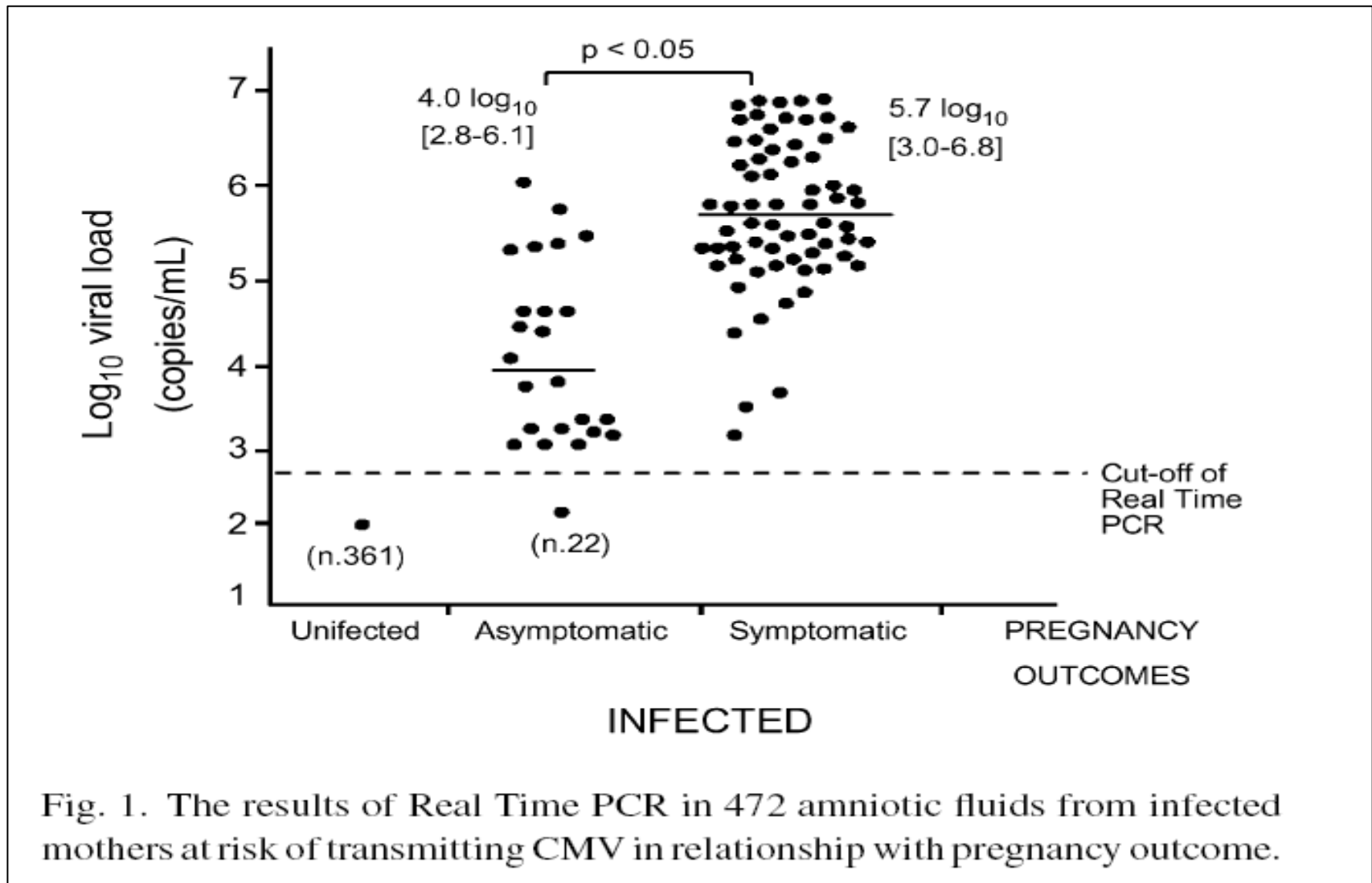
---

- 1ere cause d'infection congénitale en France : 0,4 à 2,3% des nx-nés
- **Prise en charge difficile**
- **Prévention discutée**
- Rôle primordial du laboratoire**

# CMV et grossesse : le 3 rôles « classiques » du laboratoire

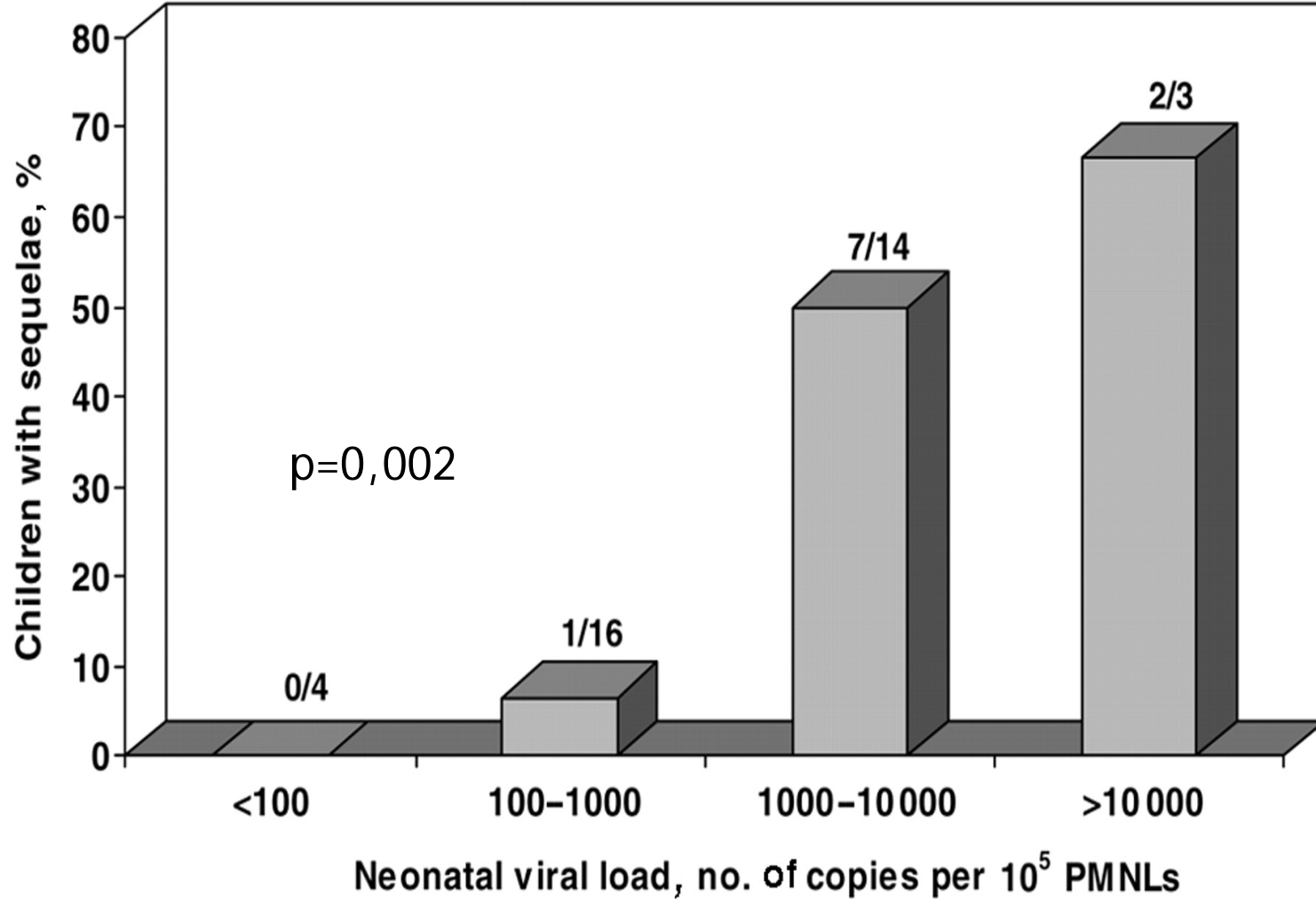
- . Prouver la primo-infection ou la réactivation (ré-infection) chez la mère:
  - . **Stratégie diagnostic idem immunocompétent :**
  - . **Confrontation multidisciplinaire des arguments diagnostiques virologique, échographiques...**
- . Prouver l'infection congénitale du fœtus :
  - . **Ponction du liquide amniotique (LA) :**
  - . **PCR et/ou culture du LA dans laboratoire agréé**
- . Prouver l'infection à la naissance :
  - . **Culture ou PCR dans les urines, la salive ( $\pm$  le sang) dans les 15 premiers jours de vie**

# Charge virale CMV dans L. Amniotique : facteur de gravité ?





# Charge virale CMV à la naissance :facteur pronostic ?



# 130 000 greffe d'organe et de CSH /an /monde !

- .Tt prophylactique/ préemptif(anticipé) /curatif**
- . Maladie à CMV (précoce ou tardive)**
  - .atteinte d'organe :**
  - .syndrome CMV : fièvre +neutropénie**
- . Infection active à CMV : virémie asymptomatique**
- . Effet indirect du CMV :**
  - . Infections opportunistes,**
  - . rejet**
  - . lymphome associé à EBV**

**→ Quelles Stratégies diagnostiques ?**

# La seule indication de la sérologie en transplantation c'est avant la transplantation ! :

---

## .Statut CMV du donneur (D) et receveur (R)

### . transplantation d'organe :

**R- /D+ risque infection et maladie à CMV >> R+**

### . cellule souches hématopoïétiques :

**R-/ D+ : 30% d'infection à CMV**

**R+ : 80 % d'infection à CMV**

## .après la greffe :

. Suivi d'une séroconversion chez un R- souvent retardée par rapport au diagnostic direct

. Pas d'intérêt chez R+

# Intérêt de la PCR quantitative dans le sang

- Meilleur reflet de la réplication virale que antigénémie
- Plus performante (sensibilité/spécificité/coût)/antigénémie et culture :
  - . Dépister précocement une infection active
  - . Identifier les patients à haut risque de maladie à CMV
    - charge virale initiale élevée après la greffe
    - vitesse d'augmentation de la charge virale
  - . Faire le diagnostic de maladie d'organe à CMV
  - . Surveiller l'efficacité d'un traitement
    - .valeur prédictive de la pente de décroissance /rechutes

*Baldanti F, J Clin Virol 2008*

# Limites de la PCR quantitative dans le sang

## . Absence de standardisation des techniques :

.Quels prélèvements : sang total > plasma ?

**.Grande variabilité inter-laboratoire : comparaisons difficiles**

## . Absence de consensus sur les stratégies de prise en charge :

. Fréquence de suivie dans les stratégies préemptives

. Quel suivi après un tt prophylactique ?

**. Quel seuil pour un traitement pré-emptif ?**

## . Faux négatifs dans des maladies d'organe:

. PCR quantitative dans LBA

. intérêt de l'anatomopathologie(histochimie)

## . Surveillance du tt difficile

. Comment définir l'échec clinique et la résistance virologique ?

# Seuil des tt préemptifs

## . Organe solide :

### .Antigénémie pp65

R+ 50- 100 cellules +/-200000 leucocytes

R-D+  $\geq$  2-5 /200 000 leucocytes

### . PCR quantitative sang total

R+ : 10 000 à 300 000 copies/ml

R- : dès que la PCR se positive ou  $>$  1000copies/ml

## . Cellules souches hématopoïétiques

### .Antigénémie pp65

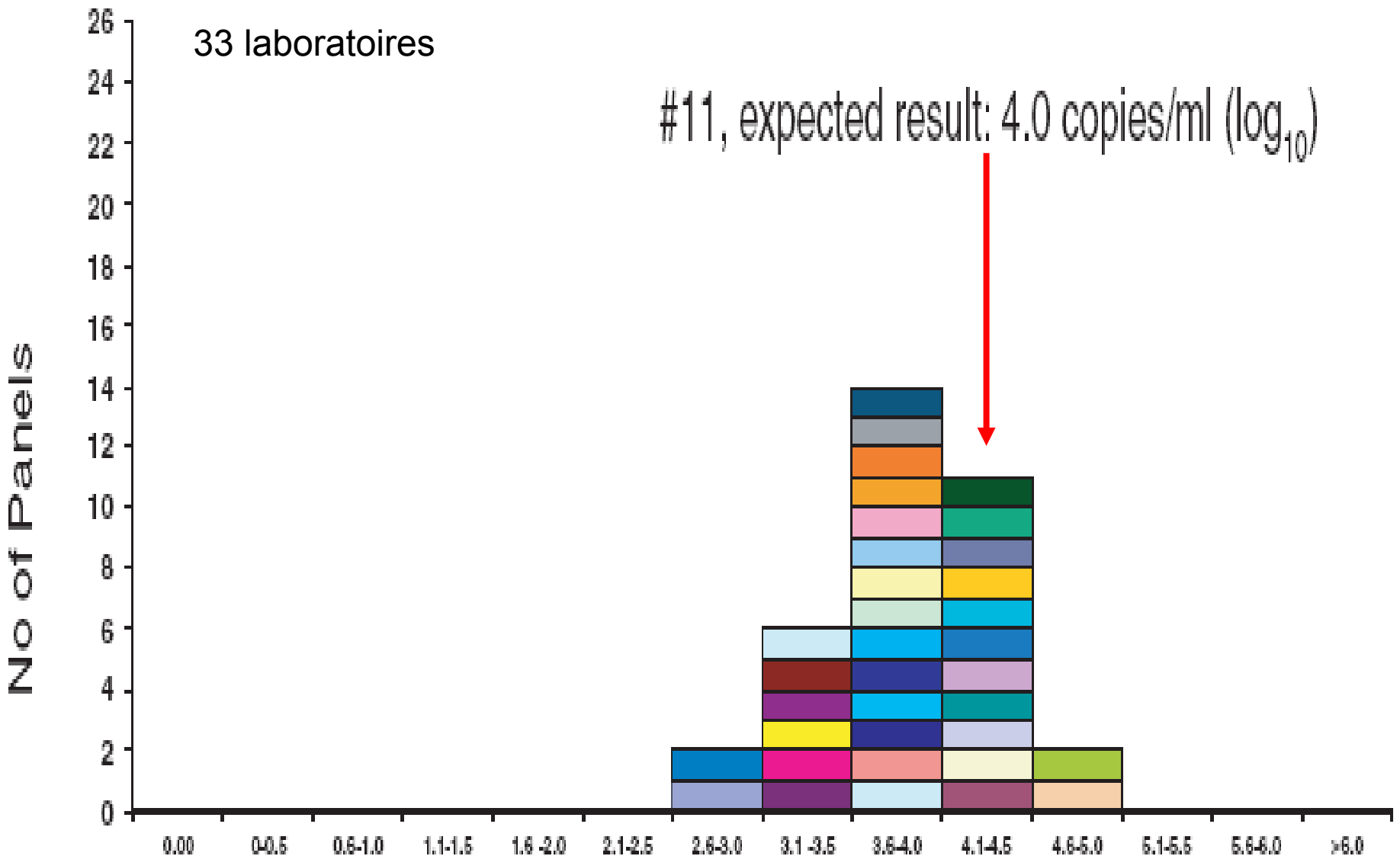
$\geq$  1 cellule +/-200000 leucocytes (retrouvée deux fois)

$\geq$  2 /200000 leucocytes

### . PCR quantitative sang total

1000 à 10 000 copies/ml

# Variabilité inter-laboratoires des charges virales CMV



# La Résistance du Cytomégalovirus en transplantation

## . Résistance clinique (= échec clinique) :

**Persistance ou augmentation d'une répllication virale ou d'une maladie clinique à CMV sous tt bien conduit**

**.normalement : négativation Ag 15j PCR 21-28 j**

**Pas forcément lié à une Résistance virologique**

## . Résistance virologique :

**souche résistante détectée par antivirogramme ou génotypage**

**asymptomatique ou maladie parfois grave**



# Résistance virologique chez les transplantés

---

**. Toute les drogues, toutes les stratégies peuvent être impliquées**

**. GCV, VGCV, VACV, CDV, PFA, Maribavir (MBV)**

**. au décours ou après tt prophylactique, préemptif, curatif**

**. Facteurs de risque :**

**. Charge virale élevée avant tt**

**. Immunodépression intense**

**. Tt prolongé**

**. Dose sub optimale d'antiviraux**

**. Primo-infection (Organe solide D+/R-)**

**. Type de greffe**

**Greffe pulmonaire / rein-pancréas**

**Greffe de sang de cordon**

**. Fréquence en cas de résistance clinique dans la littérature 6 à 30%**

*Alain S, Paris RICAI 2008*

*Kijpittayari S, Clin infec Dis 2007*

*Chou S, Rev Med Virol 2008*

# Génotypage des résistance par séquençage moléculaire

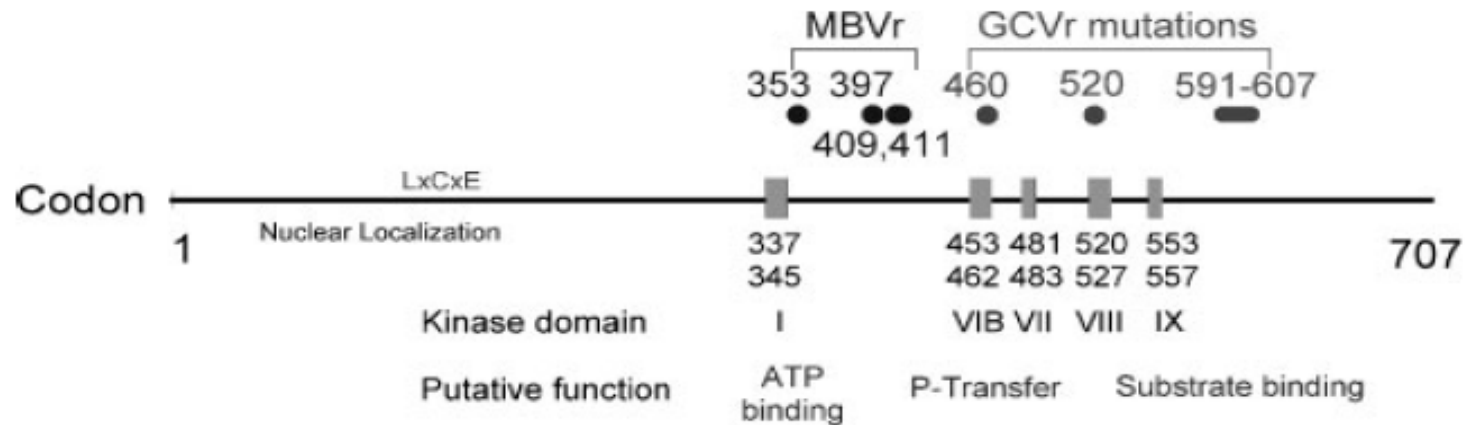
- . Plus rapide que le phénotypage (antivirogramme)
- . Détection de mutations nouvelles (polymorphisme/ résistance?)
- . Non standardisé pour le CMV
- . Sensibilité : le mutant doit représenter 10% à 50% de la population
- . Pas de banque de données des mutations de résistance

GCV/VGCV/VACV  
UL97/UL54

CDF/PFA  
UL54

Maribavir  
UL97/UL27

Apparaissent plus tardivement  
Niveau de résistance élevé



# Fréquence des Résistance virologiques /transplantés

. étude multicentrique prospective en cours en France depuis 2006

- . patients (organe /CSH) avec un 1er épisode d'infection active
- . surveillance 3 ans
- . recherche de la résistance en cas de résistance clinique sous tt (Ag + après 21 jours ou PCR + 0.5 log en une semaine)

**337 patients inclus en 2008 :**

**34 (10%) avec une résistance clinique**

**14 (4,2%) des patients ont une souche résistante :**

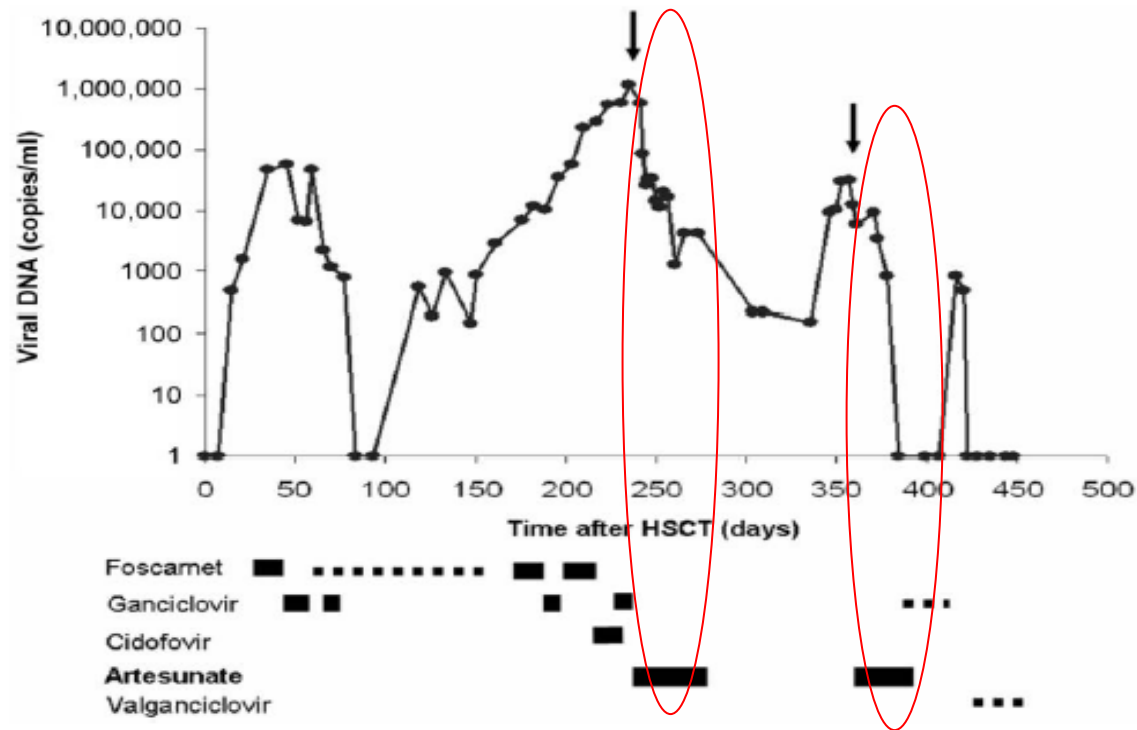
- .délai avant résistance 30 à 300 J
- .7 avait eu une prophylaxie (VALCou VGCV)
- . tous résistant au GCV
- . 1 résistant GCV/CDV/PFA (mutation A834P dans UL54)
- . 1 GCV et CDV Résistant avec PFA sensible
- . 1 GCV et PFA Résistant avec CDV sensible

*D'après S Alain, CNR CMV Limoges, 2008*

# Alternative pour les CMV résistant ?

- Combinaison GCV+PFA
- AV+ Gamma globuline ?
- Switch IS (sirolimus)

- Artenustate ?



- Leflunomide ?
- Maribavir (phase III stoppé en 2009 ?)

# Conclusions

. Diagnostic facile chez l'immunocompétent

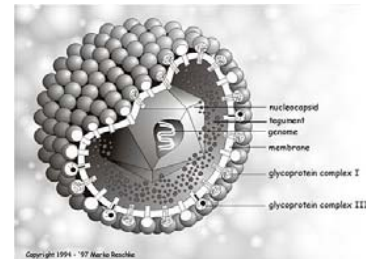
**.mais les IgM sont parfois piégeuses !!**

. Diagnostic souvent compliqué chez la femme enceinte

**.avidité outil formidable mais pas si simple**

**.concertation multidisciplinaire**

**.charge virale et gravité ?**



# Conclusions

-Quantification de la charge virale sanguine par PCR indispensable chez le transplanté

. **Nécessité d'une standardisation +++**

. **Pas d'interprétation isolée :**

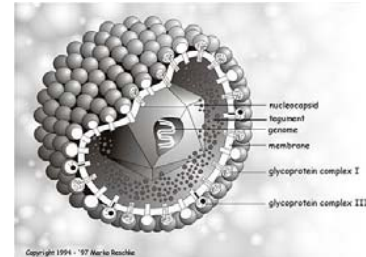
.facteurs de risque

.cinétique des CV

. + marqueurs immunologiques ?

.si pas PCR : antigénémie

.**CHU : culture des souches pour le CNR**



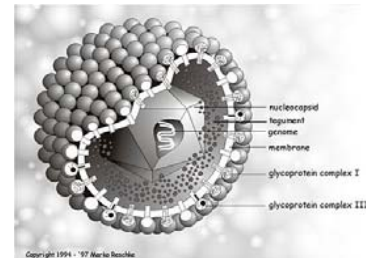
# Conclusions

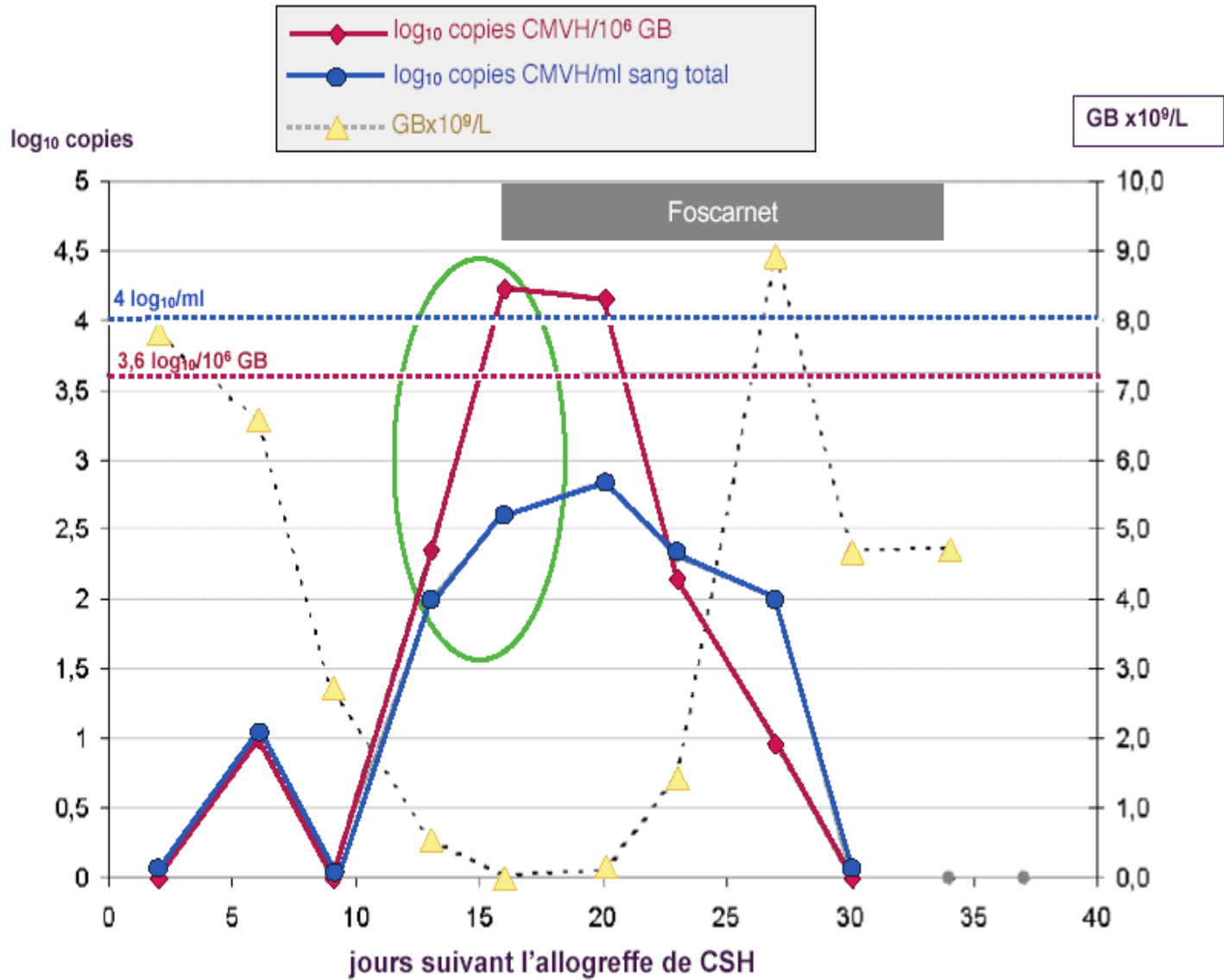
## - Résistances virologiques :

**.leur détection : affaire de spécialistes**

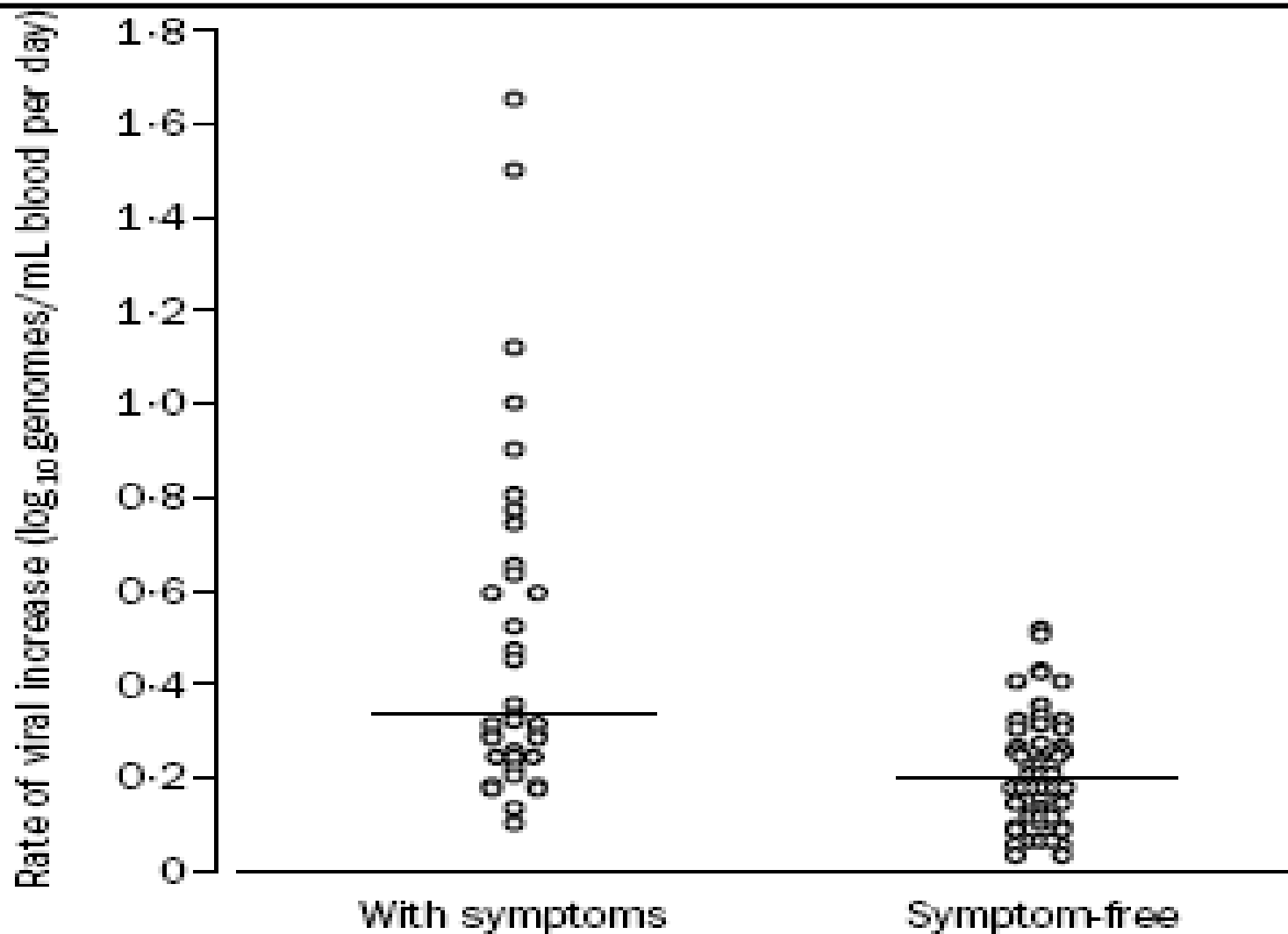
- pour y penser au bon moment (clinicien)
- pour la rechercher en laboratoire(virologue)
- + Dosage pharmaco des antiviraux ?

**. Nécessité de nouvelle drogues**









**Figure 2: Rate of CMV load increase in the initial phase of active infection stratified according to whether patients experienced CMV disease or remained symptom-free**  
 $p=0.0001$ , Wilcoxon test.

**Table 1. CMV UL97 mutations that confer increased GCV IC50**

Codon	Amino acid		Instances <sup>a</sup>	Mutant/wt	References
	Wild-type	Mutant		GCV IC50 ratio	
Point mutations					
460	M	I	7	5	[75]
460	M	V	11	8.3	[69]
520	H	Q	4	10	[101]
591	A	V	2	1.3	[68]
592	C	G	10	2.9	[69]
594	A	G		14	[102]
594	A	T	1	2.7	[68]
594	A	V	23	8.3	[69]
595	L	F	3	16	[64]
595	L	S	18	9.2	[69]
595	L	W	2	5.1	[68]
596	E	G	1	2.3	[68]
599	K	T		5.3	[103]
603	C	W	2	8	[84]
607	C	F	1	1.9	[68]
607	C	Y	1	13	[104]
In-frame deletion mutations <sup>b</sup>					
590-593 <sup>c</sup>			1	3-10	[5]
595				13	[105]
595-603				8.4	[106]
600			1	1.9	[68]
601-603				15	[107]

<sup>a</sup>Number of instances in one large series of 76 GCV-resistant isolates.

<sup>b</sup>All three bases of specified codon(s) deleted.

<sup>c</sup>This is the same mutation as deletion of 591-594.

Table 2. UL97 mutations conferring MBV resistance

Codon	Amino acid		Instances <sup>a</sup>	Mutant/wt IC50 Ratio		References
	Wild-type	Mutant		MBV	GCV	
353	V	A	6	15	1.0	[90,96]
397	L	R	2	>200	1.6	[6,90]
409	T	M	6	81	0.9	[90]
411	H	L	1	69	0.7	[96]
411	H	N	1	9	1.0	[96]
411	H	Y	3	12	0.5	[96]

<sup>a</sup>Number of times independently selected under MBV in cell culture.

**Table 1:** Summary of qualitative results for 35 panels reported

Sample no.	Expected results copies/mL ( $\log_{10}$ )	Overall qualitative results (n = 35) No. of panel results (%)		
		Neg	Pos-NQ	Pos-Q
02	0.00	34 (97)	0	1 (3)
09 <sup>2</sup>	0.00	33 (94)	0	1 (3)
07	2.00	26 (74)	6 (17)	3 (9)
08	3.00	4 (11)	4 (11)	27 (77)
04	4.00	0	1 (3)	34 (97)
11	4.00	0	2 (6)	33 (94)
03	5.00	0	0	35 (100)
12	5.00	0	0	35 (100)
06	6.00	0	0	35 (100)
10 <sup>1</sup>	2.78	13 (37)	9 (26)	13 (37)
05 <sup>1</sup>	3.89	0	1 (3)	34 (97)
01 <sup>1</sup>	3.97	0	0	35 (100)

# La présence de mélanges de souches peut être un obstacle à la détection des résistances

- Les souches testées sont le plus souvent les souches circulantes. Les souches mutées peuvent être sélectionnées au site de l'infection (poumon+++, SNC).
- Les infections peuvent être dues à des souches multiples, parfois de génotype différent
- Les souches mutées minoritaires peuvent ne pas être détectées, voire être perdues lors de l'isolement viral
- Chez un patient multitraité peuvent coexister des souches résistantes à différents antiviraux

# Influence des mutations sur la sélection des résistances

- Les mutations de UL97 sont les premières à apparaître (> 3 mois de traitement)
  - Elles confèrent un niveau de résistance modéré au GCV (CI50 < 30 $\mu$ M)
  - Et diminuent peu ou pas la capacité répliquative du virus mutant
  - Maribavir??
- Les mutations de UL54 apparaissent plus tardivement (6-9 mois)
  - Elles confèrent un niveau de résistance élevé
  - Mais diminuent la capacité répliquative du virus

Avant  
traitement

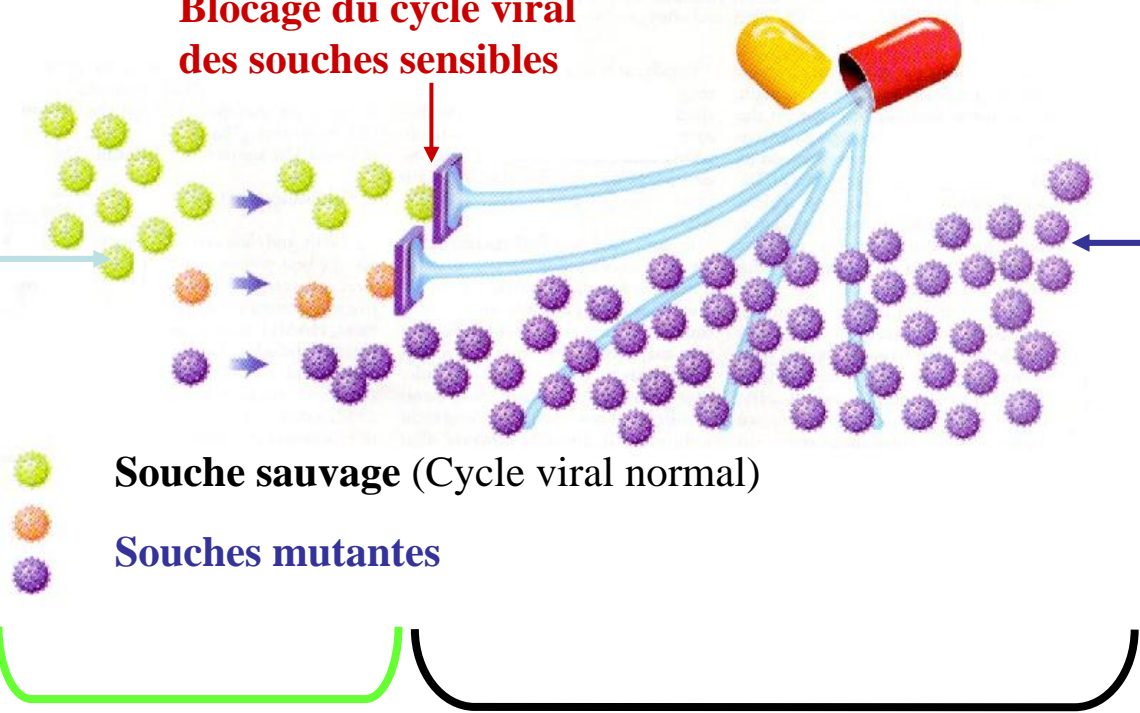
Traitement

Après  
traitement

**Blocage du cycle viral  
des souches sensibles**

**Prédominance  
de la souche  
sauvage**

**Prédominance  
de la souche  
résistante**

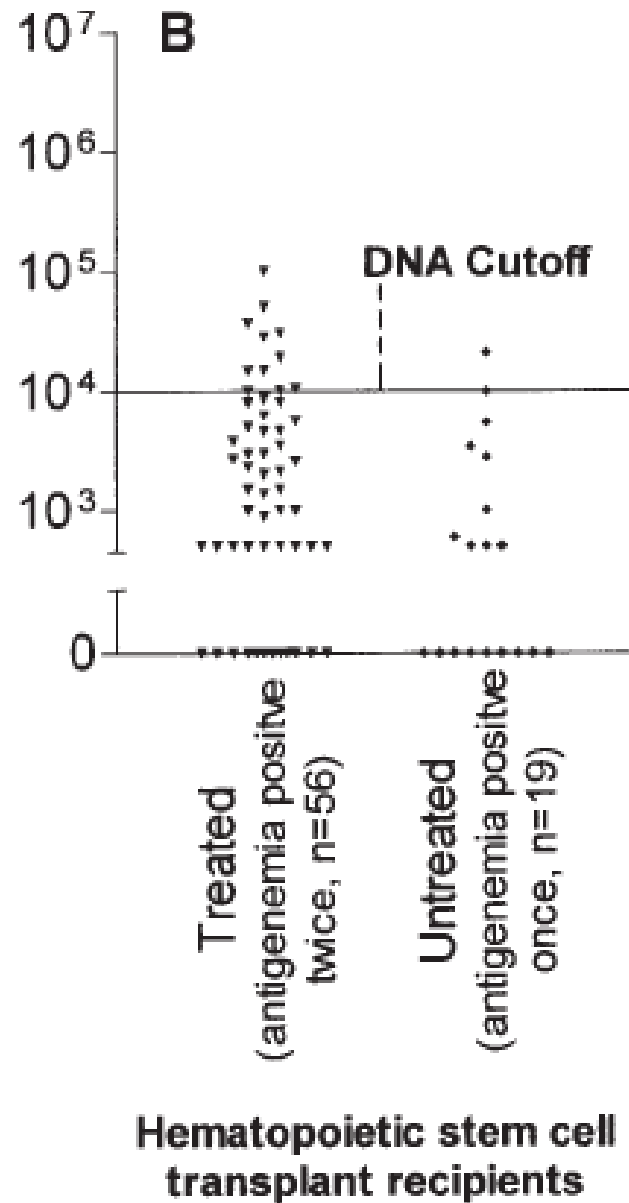
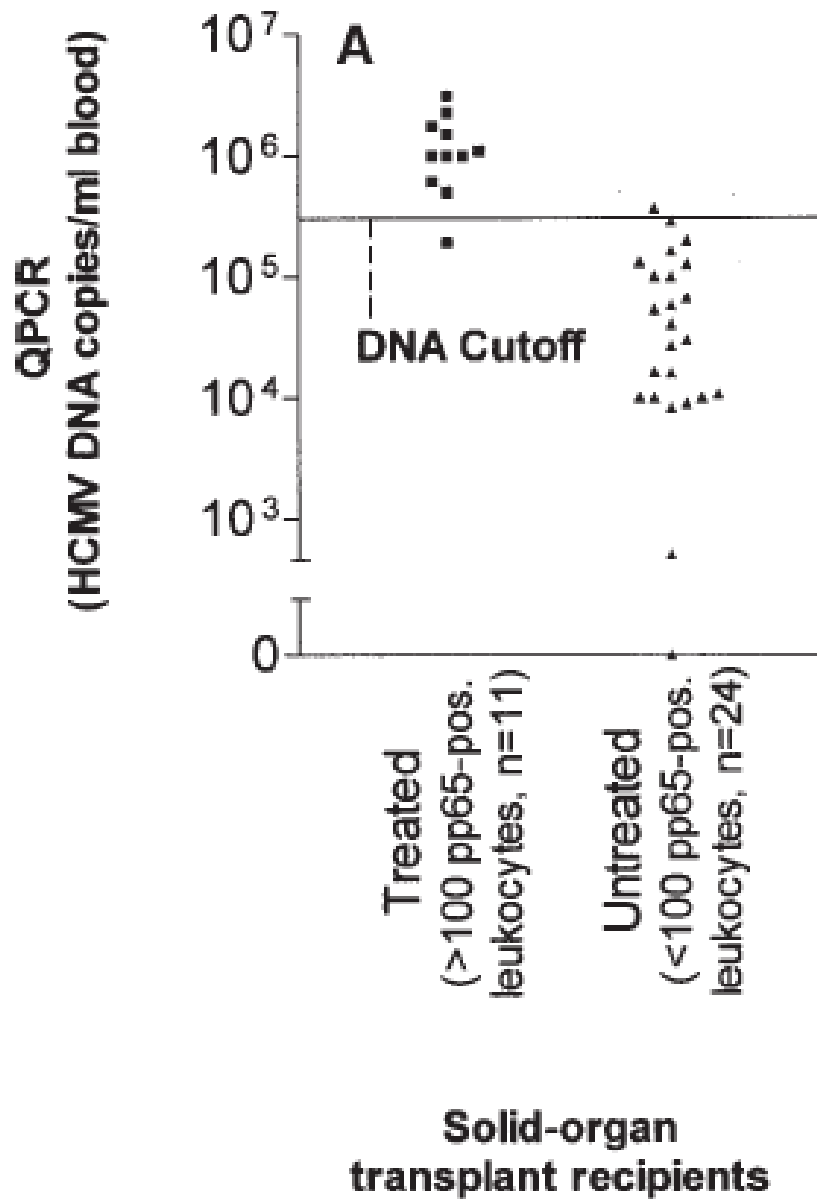


Souche sauvage (Cycle viral normal)

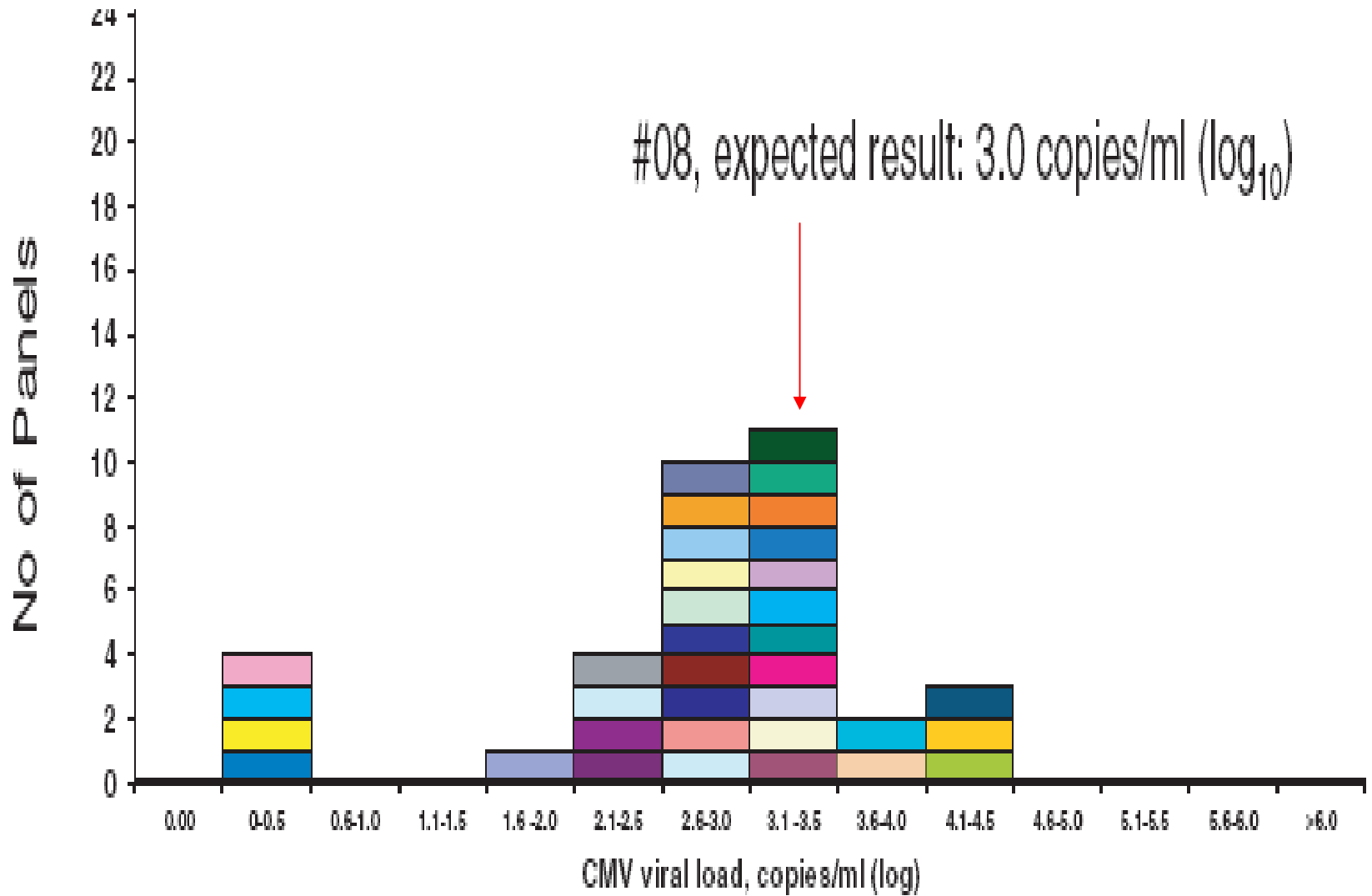
Souches mutantes

Réplication virale =>  
mutations +/- favorables

Sélection







# Cytomégalo­virus et grossesse

Sensibilité, spécificité de la culture virale et de la PCR

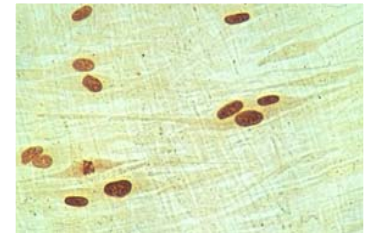
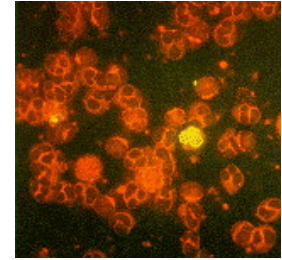
Étude	Culture		PCR	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
Gouarin et al. [28]	72,4	98,4	72,4	96,9
Enders et al. [72]	71,4	100	81,1	97,9
Azam et al. [68]	77			
Liesnard et al. [67]			97,7	100
Lazarotto et al. [71]			100	73,3
Guerra et al. [73]	62,5	100	100	67,3
Nigro et al. [70]	57,1	100	100	96,9
Grangerot-Keros et al. [22]	80	100	80	100
Bodeus et al. [66]	74,6		72,7	
Lazarotto et al. [74]	50	100	50	100

# Quelles Stratégies diagnostiques en transplantation

- Prouver qu'il existe une réplication dans le sang

PCR quantitative > Antigénémie > Culture

Connaître les limites de la PCR dans le sang



-Prouver qu'il existe une réplication dans les organes suspects

-d'être endommagé par le virus :

sensibilité PCR qualitative ou quantitative > culture >  
immunohistochimie

spécificité : examen anatomopathologique important

---

**Suspicion de résistance** (*Eid et al, Clin Transplant 2008, 22, 162*)

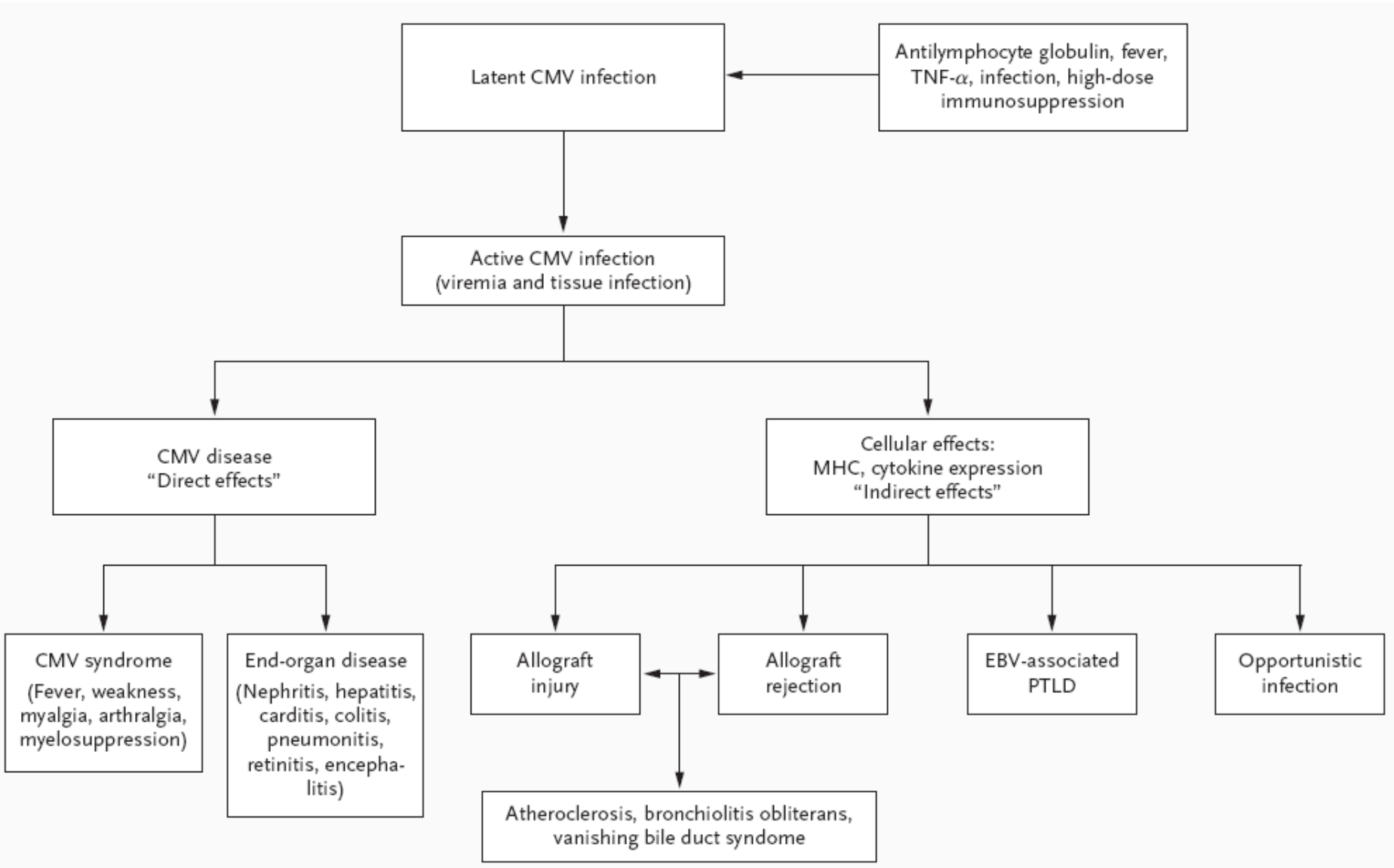
**Suspicion clinique chez 14% des receveurs  
d'allogreffe d'organe faisant une PI après prophylaxie**

**Résistance prouvée chez 6%**



**Discordance entre évolution de la charge virale et  
la persistance des lésions coliques**

TABLE 1. CMV disease in solid-organ transplant recipients

Organ transplanted	Frequency of CMV disease (%) <sup>a</sup>	Organ predisposed to infection
Kidney	8–32	
Liver	22–29	Liver
Heart	9–35	
Kidney-pancreas	50	Pancreas
Small bowel	22	Intestine
Heart-lung	39–41	Lung

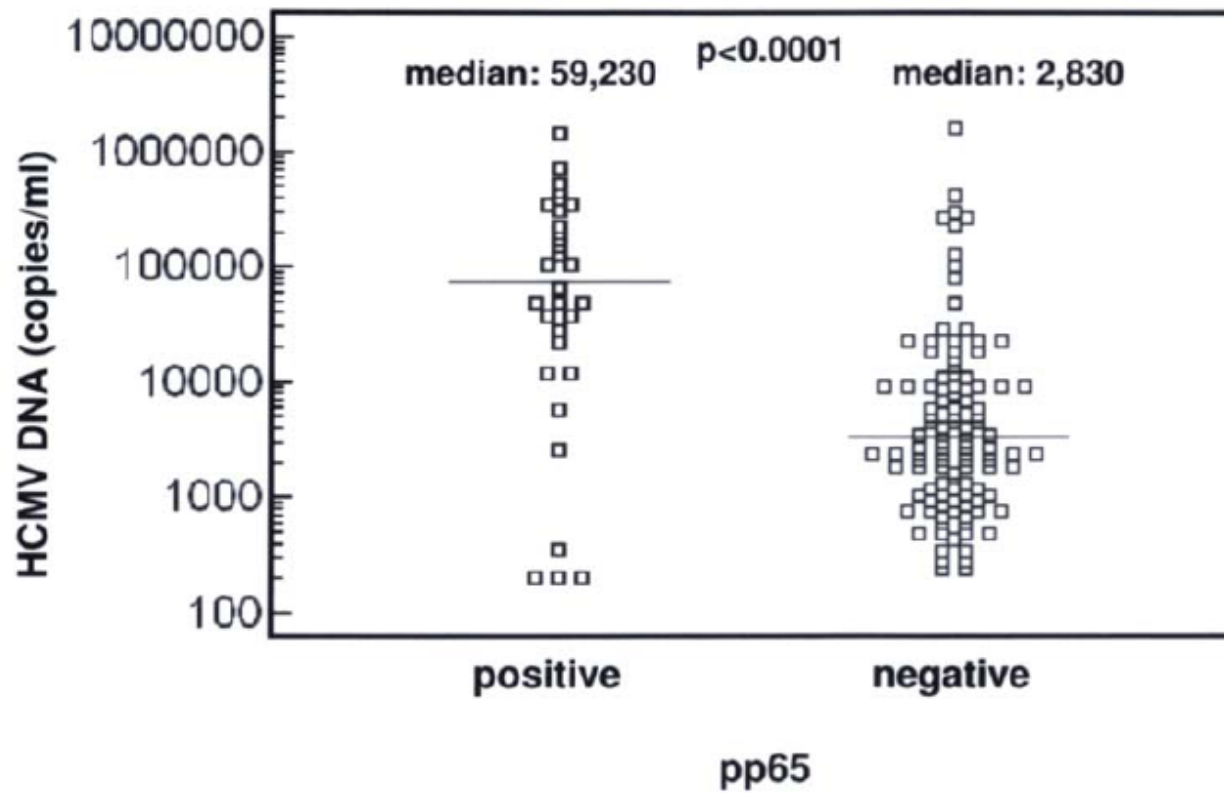


## Organ transplant recipients    HIV-positive individuals\*

 <b>Overall CMV disease</b>	20–40%	50–70% at autopsy
 <b>CMV manifestations</b>		
Pneumonitis	5–15%	?
Fever/constitutional symptoms	20–30%	?
Gastrointestinal tract	10–20%	5–15%
Hepatitis	10–50%	5%
Retinitis	<1%	15–40%
CNS	<1%	10–15%

\*CD4 <50 cells/mm<sup>3</sup>.

*Table 1: Comparison of clinical manifestations of CMV disease in different groups of immunocompromised patients*



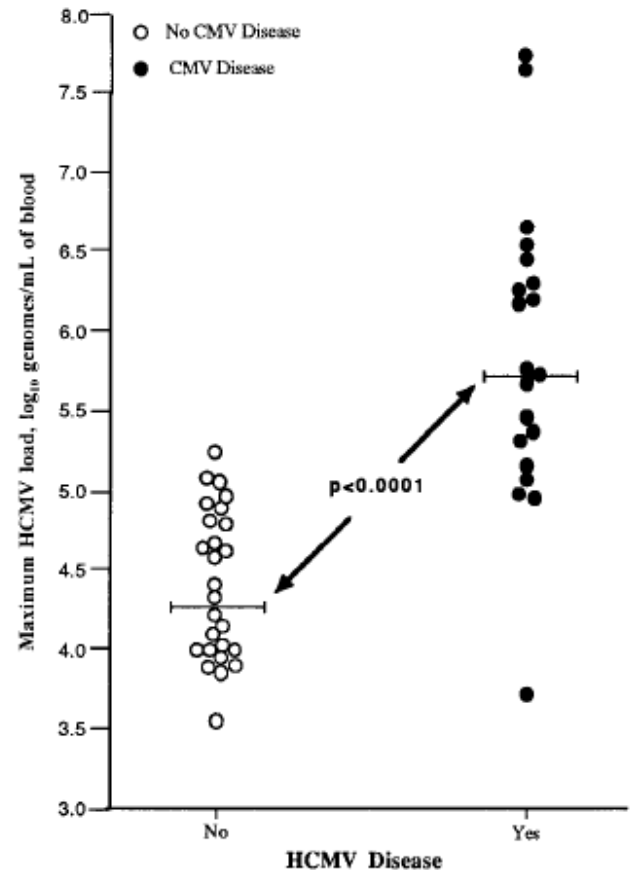


	OR for disease (95% CI)	p
<b>Univariate</b>		
Initial CMV load	1.39 (1.22–1.58)	0.0001
Peak CMV load	1.55 (1.34–1.81)	0.0001
Rate of change of CMV load	2.04 (1.44–2.88)	0.0001
<b>Multivariate model 1</b>		
Initial CMV load	1.28 (1.06–1.53)	0.01
Rate of change in CMV load	1.52 (1.06–2.17)	0.02
<b>Multivariate model 2</b>		
Peak CMV load	1.58 (1.28–1.95)	0.0001
Rate of change in CMV load	1.45 (1.01–2.09)	0.04
<b>Multivariate model 3</b>		
Initial CMV load	0.77 (0.56–1.05)	0.1
Peak CMV load	1.92 (1.37–2.68)	0.0001
Rate of change in CMV load	1.65 (1.07–2.52)	0.02

**Table 2: Univariate and multivariate logistic-regression analyses relating factors of initial CMV load, peak CMV load (both per 0.25 log<sub>10</sub> genomes/mL increase) and rate of change in CMV load (per 0.1 log<sub>10</sub> genomes/mL per day increase) to the development of CMV disease**

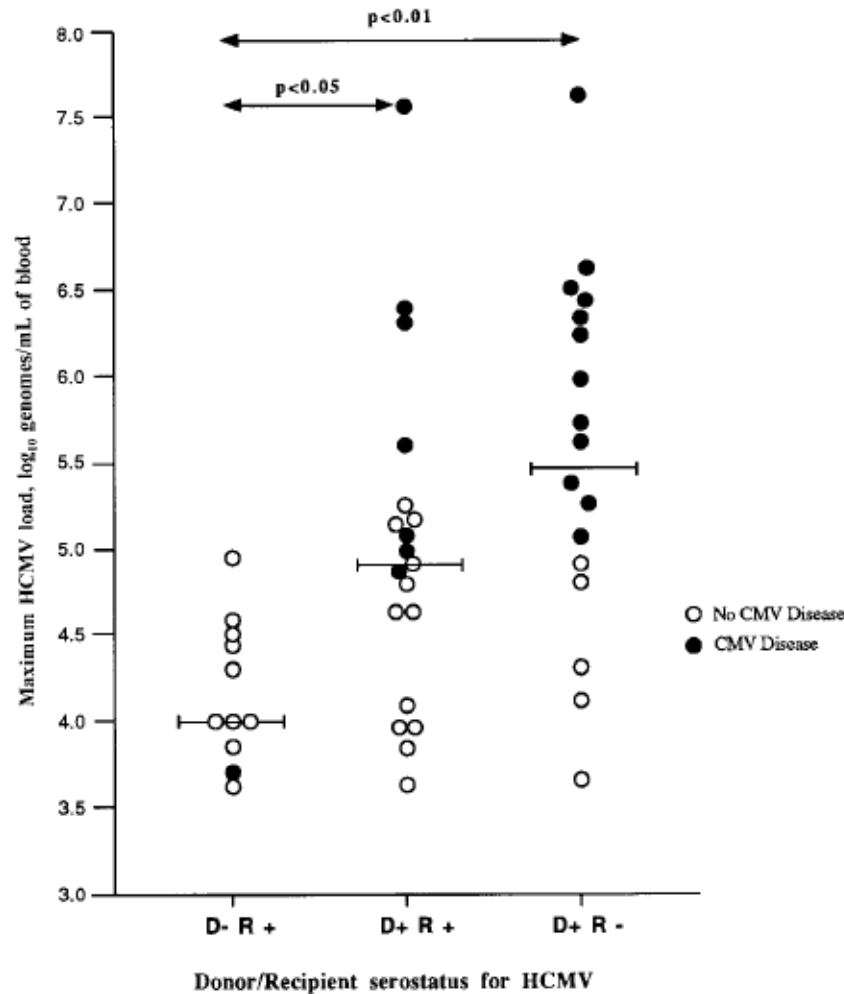
# Surveiller et prédire l'apparition de la maladie

- Importance de la charge virale
  - relation entre le niveau de la charge virale maximale et le risque de faire une maladie



# Surveiller et prédire l'apparition de la maladie

- Importance de la charge virale
  - variation selon le statut sérologique du donneur et du receveur



**Table 1.** Risk factors for cytomegalovirus (CMV) disease relapse in 52 patients.

Factor	No relapse ( <i>n</i> = 40)	Relapse ( <i>n</i> = 12)	<i>P</i>
Virus load at onset, log <sub>10</sub> copies/mL	4.82 ± 4.94 (4.67; 2.86–5.66)	4.73 ± 4.67 (4.65; 3.79–5.22)	NS
Time to clear CMV, days <sup>a</sup>	17.2 ± 9.3 (16; 5–43)	33.8 ± 11.6 (30; 21–47)	.002
Virus load half-life, days	3.17 ± 3.35 (1.94; 0.72–18.2)	8.83 ± 6.30 (6.61; 1.23–19.7)	.001
Virus load cleared (%)	39 (97.5)	5 (41.7)	<.001
Received steroid bolus for rejection (%)	17 (42.5)	4 (33.3)	NS
D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> CMV serostatus pretransplant <sup>b</sup> (%)	9 (22.5)	4 (33.3)	NS
Received antilymphocyte globulin therapy (%)	15 (37.5)	3 (25.0)	NS

SOT

Primary CMV infection

Treatment indicated at CMV DNA load (copies/ml) of:

- Any detectable load

CMV reactivation

Treatment indicated at CMV DNA load (copies/ml) of:

- $10^4$  or higher, preceded by a tenfold increase per week
- $10^5$  or higher

SCT

first CMV episode

Treatment indicated at CMV DNA load (copies/ml) of:

- $10^3$  or higher receded by a tenfold increase per week
- $10^4$  or higher

next CMV episode

Treatment indicated at CMV DNA load (copies/ml) of:

- $10^4$  or higher, preceded by a tenfold increase per week
- $10^5$  or higher

TABLE 2. Sensitivities and specificities of different threshold levels of CMV DNA load in plasma<sup>a</sup>

Group	Threshold CMV DNA level (copies/ml) in plasma as reference	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Optimal CMV DNA level <sup>b</sup> (% sensitivity, % specificity)
SCT recipients	10 <sup>2</sup>	98	48	1.00 × 10 <sup>4</sup> (83, 82)
	10 <sup>3</sup>	98	56	
	10 <sup>4</sup>	83	82	
SOT recipients	10 <sup>2</sup>	99	72	5.37 × 10 <sup>3</sup> (87, 90)
	10 <sup>3</sup>	98	78	
	10 <sup>4</sup>	80	93	
SCT and SOT recipients	10 <sup>2</sup>	99	66	1.00 × 10 <sup>4</sup> (81, 90)
	10 <sup>3</sup>	98	72	
	10 <sup>4</sup>	81	90	

<sup>a</sup> ROC analysis was performed by using the outcome of more than three positive cells in the pp65 antigenemia test as the value indicating which category should be considered positive. SOT and SCT recipients were considered as one group as well as separately.

<sup>b</sup> Values are numbers of copies per milliliter.

**Table 1.** Risk factors for cytomegalovirus (CMV) disease relapse in 52 patients.

Factor	No relapse ( <i>n</i> = 40)	Relapse ( <i>n</i> = 12)	<i>P</i>
Virus load at onset, log <sub>10</sub> copies/mL	4.82 ± 4.94 (4.67; 2.86–5.66)	4.73 ± 4.67 (4.65; 3.79–5.22)	NS
Time to clear CMV, days <sup>a</sup>	17.2 ± 9.3 (16; 5–43)	33.8 ± 11.6 (30; 21–47)	.002
Virus load half-life, days	3.17 ± 3.35 (1.94; 0.72–18.2)	8.83 ± 6.30 (6.61; 1.23–19.7)	.001
Virus load cleared (%)	39 (97.5)	5 (41.7)	<.001
Received steroid bolus for rejection (%)	17 (42.5)	4 (33.3)	NS
D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> CMV serostatus pretransplant <sup>b</sup> (%)	9 (22.5)	4 (33.3)	NS
Received antilymphocyte globulin therapy (%)	15 (37.5)	3 (25.0)	NS

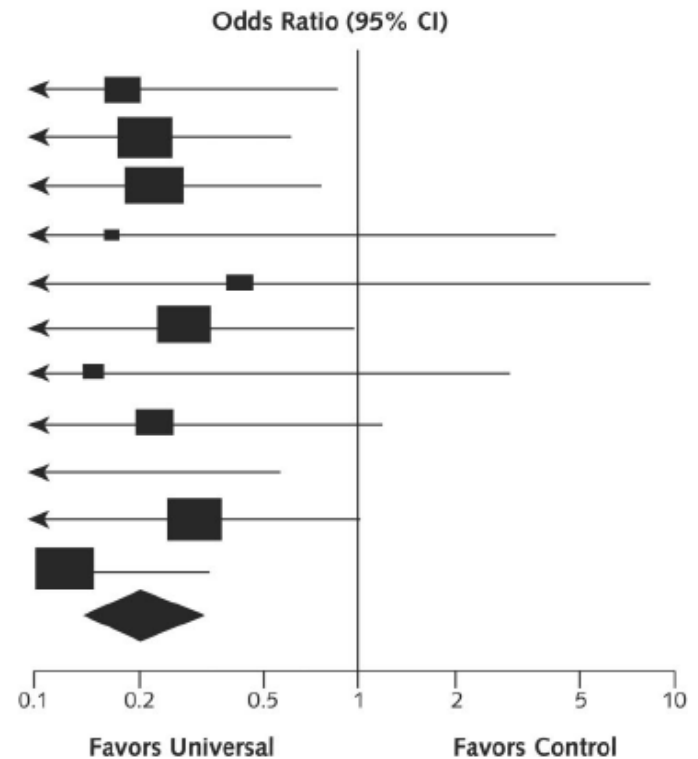


# Prévenir la maladie

- Prophylaxie en cas de greffe d'organe

CMV Organ Disease—Universal Prophylaxis Trials

Study, Year (Reference)	Odds Ratio	95% CI		Patients with CMV Organ Disease/ Total Patients, n/n	
		Lower Limit	Upper Limit	Universal Prophylaxis Group	Control Group
Balfour et al., 1989 (59)	0.18	0.04	0.89	acv 2/53	9/51
Merigan et al., 1992 (32)	0.22	0.08	0.62	gcv 5/76	18/73
Saliba et al., 1993 (36)	0.23	0.07	0.76	acv 4/60	14/60
Rostaing et al., 1994 (60)	0.17	0.01	3.78	acv 0/19	2/18
Kletzmayr et al., 1996 (33)	0.43	0.02	7.63	acv 1/22	1/10
Pouteil-Noble et al., 1996 (37)	0.29	0.09	0.95	acv 6/24	14/26
Brennan et al., 1997 (61)	0.15	0.01	3.10	gcv 0/19	3/23
Gavaldà et al., 1997 (34)	0.50	0.13	1.89	acv 4/37	7/36
Gane et al., 1997 (62)	0.07	0.01	0.56	gcv 1/150	13/154
Barkholt et al., 1999 (35)	0.31	0.10	0.97	acv 7/28	14/27
Lowance et al., 1999 (14)	0.12	0.04	0.34	vacv 4/306	31/310
Overall effect	0.20	0.13	0.31	34/794	126/788



# Prévenir la maladie

- Prophylaxie en cas de greffe de moelle

**Table 10: Randomized comparison of oral valaciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of CMV disease after allogeneic bone marrow transplantation<sup>63</sup>**

Study details	Randomized, open-label, multicentre			
Study population	168 CMV-seropositive allogeneic bone marrow transplant patients			
Intervention	IV aciclovir (500 mg/m <sup>2</sup> every 8 h) from Day 0 until engraftment. Then, randomization to oral valaciclovir (2 g four times daily) or IV ganciclovir (5 mg/kg every 12 h for 1 week, then 6 mg/kg once daily for 5 days per week) until Day 100			
Key results	Valaciclovir, <i>n</i> =83	Ganciclovir, <i>n</i> =85	<i>P</i> value	
	CMV infection	10 (12%)	16 (19%)	NS
	CMV disease	2 (2.4%)	1 (1.2%)	NS

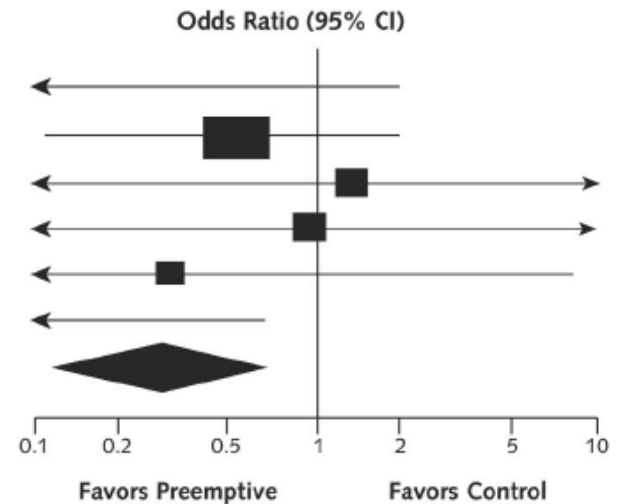
CMV, cytomegalovirus; IV, intravenous; NS, not significant.

# Prévenir la maladie

- Traitement pré-emptif en cas de greffe d'organe

CMV Organ Disease—Preemptive Trials

Study, Year (Reference)	Odds Ratio	95% CI		Patients with CMV Organ Disease/ Total Patients, n/n	
		Lower Limit	Upper Limit	Preemptive Group	Control Group
Conti et al., 1995 (63)	0.10	0.00	2.04	gcv 0/22	3/18
Hibberd et al., 1995 (64)	0.55	0.12	2.60	gcv 3/64	4/49
Brennan et al., 1997 (65)	1.43	0.08	24.81	gcv 1/15	1/21
Rayes et al., 2001 (66)	1.00	0.06	16.76	gcv 1/30	1/30
Paya et al., 2002 (67)	0.31	0.01	7.99	gcv 0/35	1/34
Sagedal et al., 2003 (68)	0.04	0.00	0.76	gcv 0/42	8/38
Overall effect	0.28	0.11	0.69	gcv 5/208	18/190



# Prévenir la maladie

- Traitement pré-emptif en cas de greffe de moelle

**Table 11: Randomized multicentre trial of foscarnet versus ganciclovir for pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation<sup>69</sup>**

Study details	Prospective, randomized, open-label, multicentre			
Study population	213 allogeneic blood or marrow stem cell transplant patients			
Intervention	2 weeks with either IV foscarnet (60 mg/kg) or IV ganciclovir (5 mg/kg) administered every 12 h. If CMV infection remained detectable, patients received an additional 2 weeks of IV foscarnet (90 mg/kg) or ganciclovir (6 mg/kg) given once daily for 5 days per week			
Key results	End points	Foscarnet, n=110	Ganciclovir, n=103	P value
	Probability of event-free survival at Day 180	66%	73%	NS
	CMV disease at Day 180	5 (4.5%)	5 (4.8%)	NR
	Overall mortality	29 (26%)	23 (22%)	NR

CMV, cytomegalovirus; IV, intravenous; NS, not significant; NR, not reported.

- Ganciclovir IV
- Foscarnet IV
- Valganciclovir
  - 15 patients
  - suivi médian
    - PCR 52 j (37-427)
    - Ag CMV 74 j (37-427)
  - Début ttt VGCV 56 j (37-429)
  - 11/11 PCR neg à 28 j (mediane 6j)
  - 0/11 maladies à CMV
  - 6/11 rechute

Reuser, Blood 2002

Busca, Transpl Infect Dis 2007

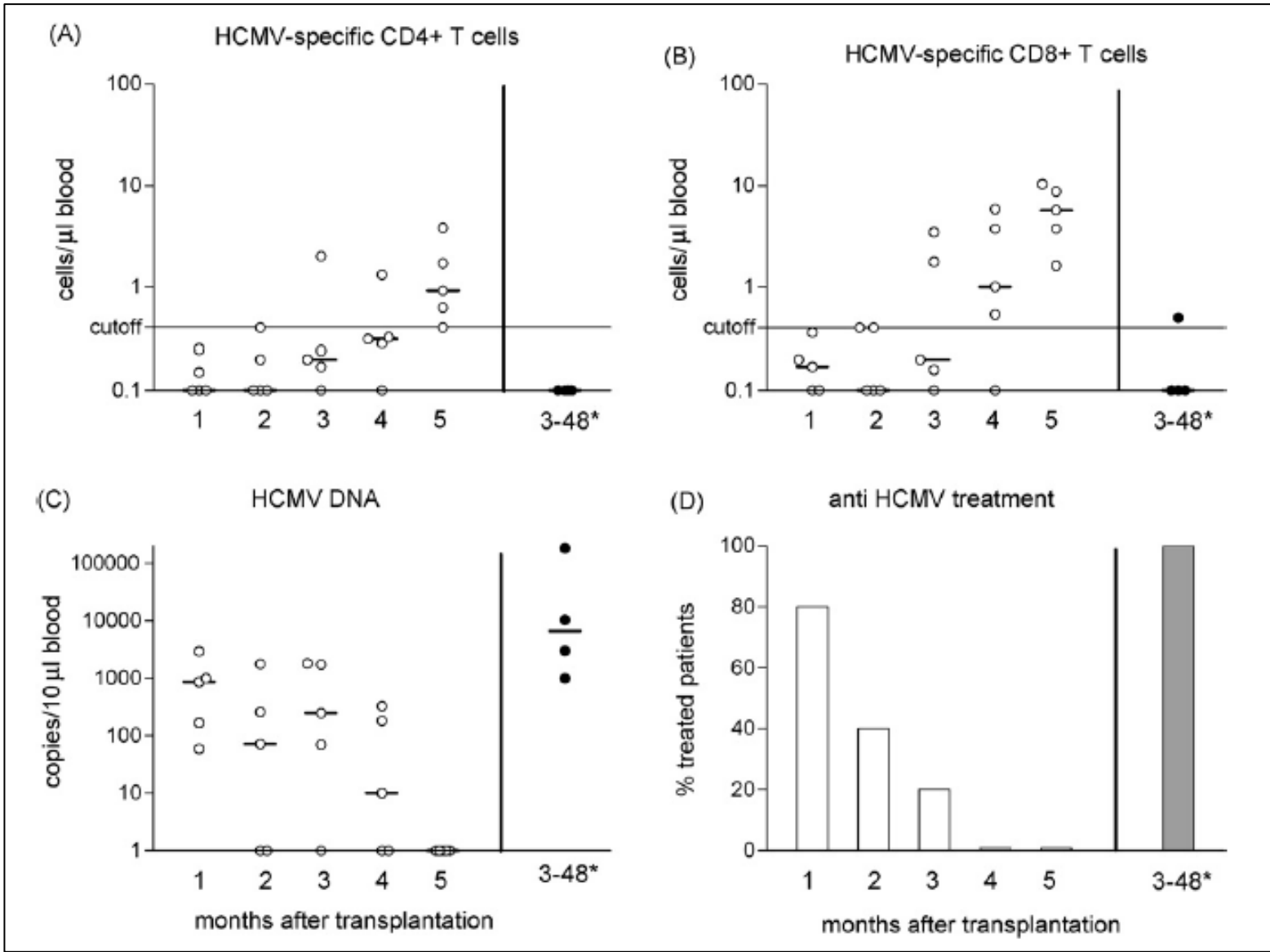
**Table 1. Incidence of cytomegalovirus (CMV) UL97 mutations in solid-organ transplant recipients at the end of study-drug prophylaxis (day 100) and for those patients with suspected CMV disease up to 12 months after transplantation.**

Category	Mutations at the end of study-drug prophylaxis (day 100) in patients who received		Mutations in patients with suspected CMV disease who received	
	Valganciclovir (n = 239)	Ganciclovir (n = 125)	Valganciclovir (n = 239)	Ganciclovir (n = 125)
Patients with suspected CMV disease	...	...	109	51
No. of samples available for testing	198	103	55	33
No. of CMV UL97 DNA PCR-positive samples	8	17	47	32
No. of CMV UL97 DNA PCR-positive samples with mutations	2	5	10	6
Mutations present (no.)				
Known wild-type polymorphisms	H469Y (1)	Q449K (1)	Q449K (2), H469Y (6)	H469Y (2), D605E (1)
Novel mutations	Y617H (1)	A427V (1), M550I (1)	A582V (1), A674T (1)	P405L (1)
Known resistance mutations	...	A594V (1), C607Y (1) <sup>a</sup>	...	C592G (1), C607Y (1) <sup>a</sup>
Incidence of known UL97 resistance mutations (%)	0/198 (0)	2/103 (1.9)	0/55 (0)	2/33 (6.1)

# Résistance aux antiviraux

- Principalement mutations dans la région UL97 et UL54
  - Incidence variable mais modérée
  - Suivi 225 SOT D+/R-
    - VGCV
    - 65 (29%) maladie CMV
    - 4 (14%) mutations UL97/54 (Eid, Clin Transplant, 2008)

# Intérêt du Monitoring Immunologique anti CMV?



## . Valganciclovir GCV

. 2 cas durant tt préemptif en CSH (*Marfori , 2008*)

. 11 cas après prophylaxie (4), préemptif( 3) curatif (4)  
7 maladies, 4 asymptomatiques (*Bouteleau, 2009 Antiviral Res*)

.13 patients après rechute d'un tt préemptif GCV ou VGCV  
résistance avec GCViv mais pas avec VGCV

(*Alice T, J Antimicrobiol Chemother 2009*)