

La STPI
En collaboration avec
La STI et l'ATP
Organise une journée scientifique sur

La Gestion du risque infectieux sous immunosuppresseurs

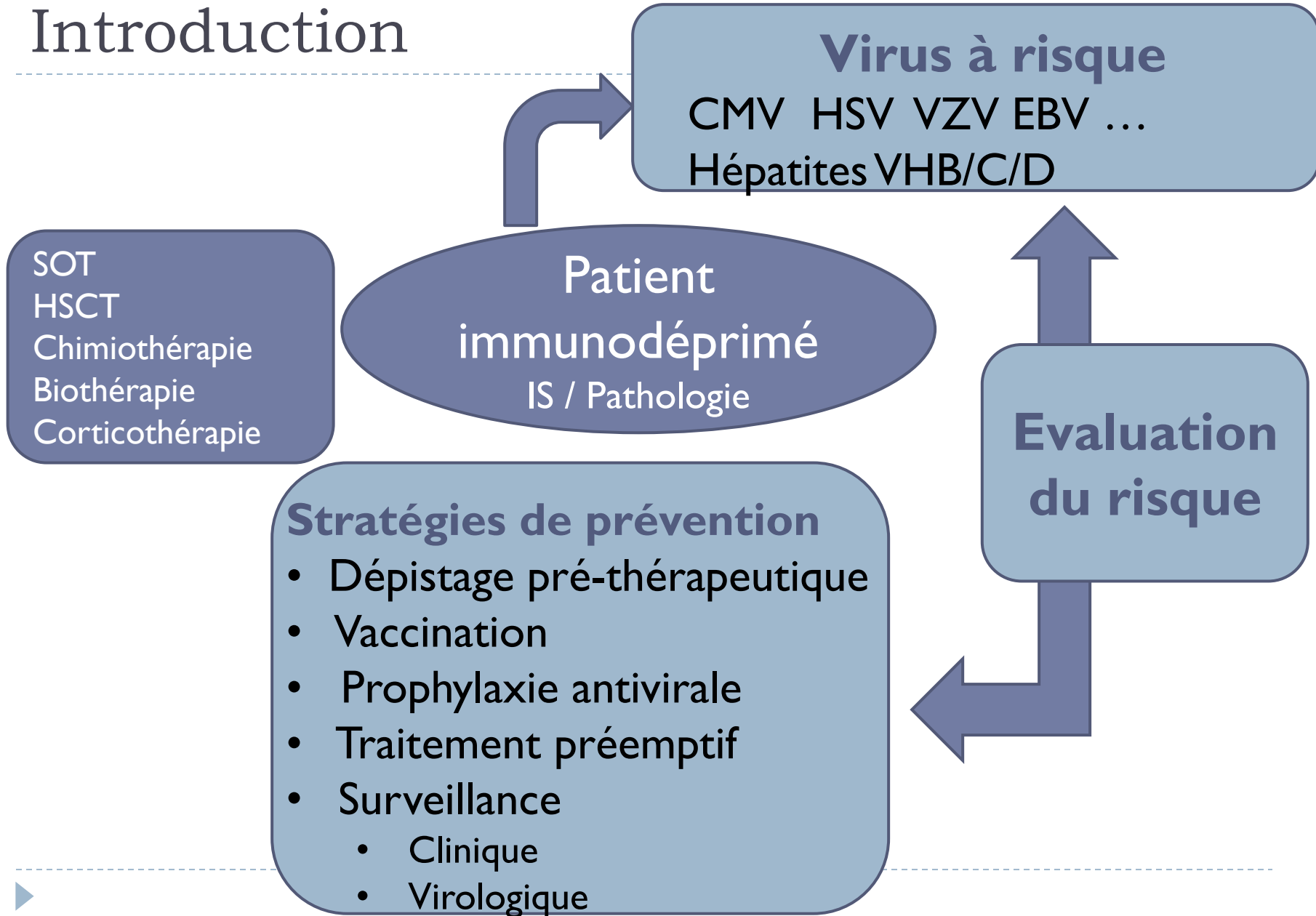
8 Janvier 2026

Complexe scientifique et social
Faculté de médecine de Sousse

Gestion du risque de réactivation
virale sous immunosuppresseurs

Boutheina Mahdi
MCA Maladies infectieuses_CHU La RABTA Tunis

Introduction



CMV



Stratification du risque

Haut risque

- Allogreffe de cellules souches (D-)
- SOT (R-/D+)
- GVH aiguë ou chronique (\geq grade II)
- Bolus corticoïdes + association IS
- Déplétion lymphocytaire

Risque intermédiaire

- Corticoïdes ≥ 20 mg/j, $> 4S$
- Associations IS : anti TNF++
- Leucémie
- Lymphome
- SOT (R+)
- Autogreffe HPC

Peu de risque

- Corticoïdes < 20 mg, $< 4S$
- Anti TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)
- Anti JAK
- Anti CD20
- Anti-IL (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23)
- Thiopurines (Azathioprine, 6-MP)
- Méthotrexate

Prophylaxie universelle vs préemptive

Prophylaxie universelle

Donner un antiviral à tous les patients à risque élevé

Stratégie préemptive

Surveillance régulière (PCR)
+
Traitement dès détection de réplication virale avant les signes cliniques



Prophylactic vs preemptive strategy for the prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Niv Reiss-Gindi¹ · Tomer Hoffman² · Tanya Ruderman³ · Alaa Atamna^{4,5} · Ili Margalit^{2,5} · Dafna Yahav^{2,5}

Received: 4 May 2024 / Accepted: 11 November 2024 / Published online: 22 November 2024
© The Author(s) 2024

Table 1 Characteristics of included trials

Trial ID	Type of organ	Type of patients included	No randomized	Antiviral prophylaxis	Antiviral preemptive
Reischig 2023 [27]	Kidney	D+R- , D+R+, D-R+	140	70	70
Singh 2020 [18]	Liver	D+R-	205	105	100
Witzke 2012 [16]	Kidney	D+R+, D-R+	297 ^a	146	150
Scott 2011 [17]	Liver	D+R+, D-R+, D-R-	49	24	25
Palmer 2010 [19]	Lung	D+R- , D+R+, D-R+	136	70	66
Kliem 2008 [15]	Kidney	D+R- , D+R+, D-R+	148	74	74
Khoury 2006 [4]	Kidney	D+R- , D+R+, D-R+	98	50 ^b	49
Jung 2001 [14]	Kidney	D+R- , D+R+, D-R+	70	34	36
Gane 1997 [13]	Liver	D+R- , D+R+, D-R+	304	150	154

^a One patient did not receive study medication following randomization and was excluded from the analysis

^b One patient in the prophylactic group had primary nonfunction within the first week and was excluded from the analysis

**Revue
systématique +
méta-analyse**

9 essais randomisés
(1439 patients)

Europe
Amérique du Nord

**Organes
rein, foie, poumon**



Prophylactic vs preemptive strategy for the prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Niv Reiss-Gindi¹ · Tomer Hoffman² · Tanva Ruderman³ · Alaa Atamna^{4,5} · Ili Margalit^{2,5} · Dafna Yahav^{2,5}

Table 2 Prophylaxis and preemptive management in included trials

Received: 4 May 2024 / Accepted
© The Author(s) 2024

Trial ID	Duration of prophylaxis	Monitoring in prophylaxis arm	Cutoff for preemptive therapy	Duration of preemptive	Frequency of monitoring	Timing of CMV disease follow up	Late-onset definition
Reischig 2023	3 m (6 m D+R-)	Y	≥ 1000 IU/mL	12 m	Weekly for 4 M, monthly 4–12 M	12 m	> 3 m
Singh 2020	100d	N	Any level	12 m	Weekly	12 m	3–12 m
Witzke 2012	100d	UN	≥ 400 copies/mL	12 m	1–4 W—weekly, 5–28 W—Every 3W, 29–52 W—Every 3M, then Every 6 M	12 m	> 3 m
Scott 2011	100d	Y	NS	18 m	1–12 W—weekly, then Monthly	18 m	None
Palmer 2010	12m*	Y	NS	9 m (after 3 m prophylaxis)	0–6 M—Every 2 weeks, then Monthly	13 m	> 12 m
Kliem 2008	3m	Y	≥ 400 copies/mL	12 m	W1–4—Weekly, W5–12—every 2 W, W13–24—monthly, W25–52—Every 3 M	12 m	None
Khoury 2006	100d	Y	≥ 2000 copies/mL	12 m	1–16 W—Weekly, 5, 6, 9 and 12 months	12 m	3–12 m
Jung 2001	3m	Y	≥ 400 copies/mL	12 m	0–1 M—twice weekly, 2–3 M—weekly, 4–5 M—twice monthly, 6–12 M—monthly	12 m	NS
Gane 1997	97d	Y	NS	12 m	Days 10, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 98, M4, M5, M6, M12	6 m	3–6 m



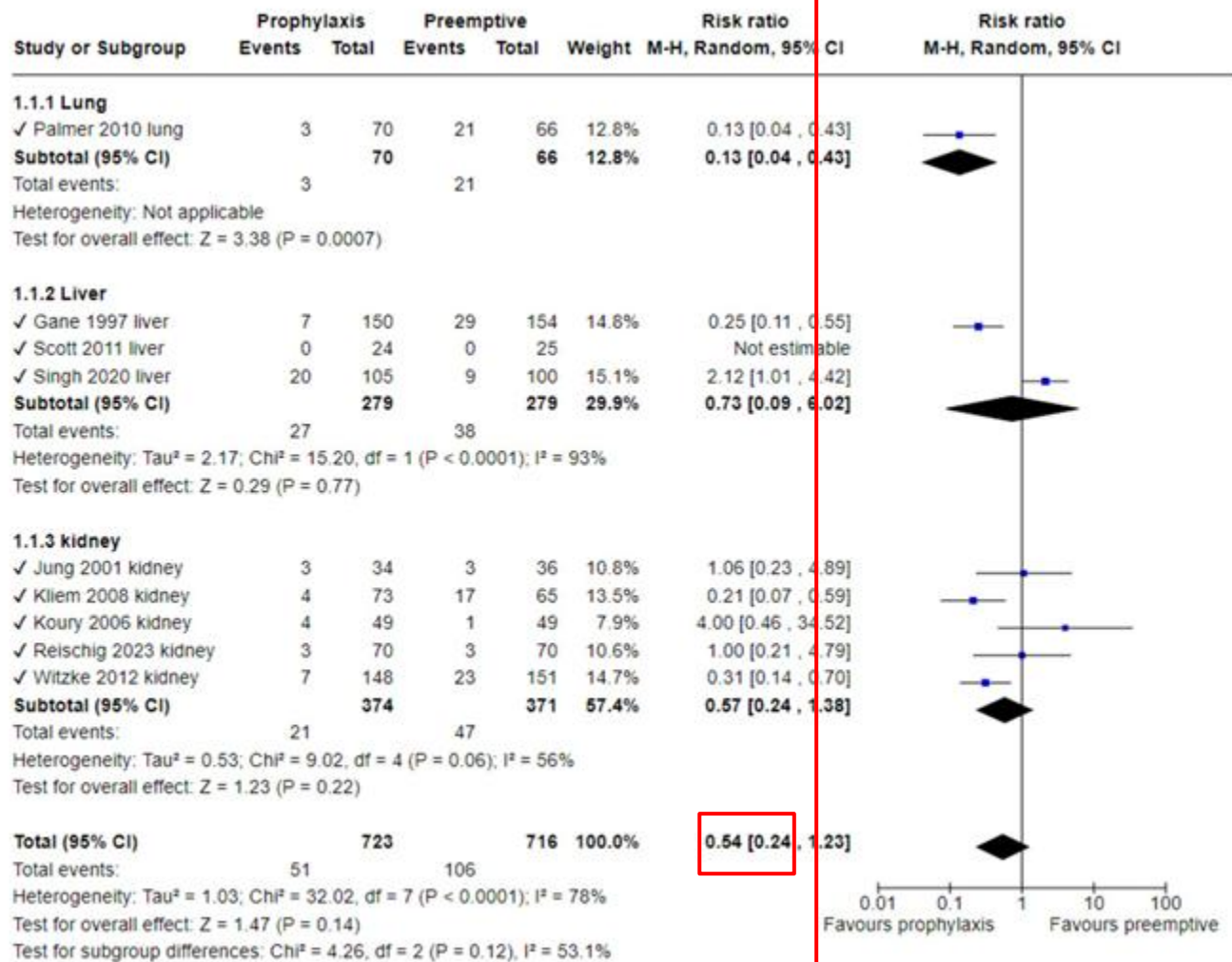


Fig.3 CMV disease

- La prophylaxie universelle **réduit de moitié** la survenue de maladie à CMV comparée à la stratégie préemptive chez les greffés d'organe solide.

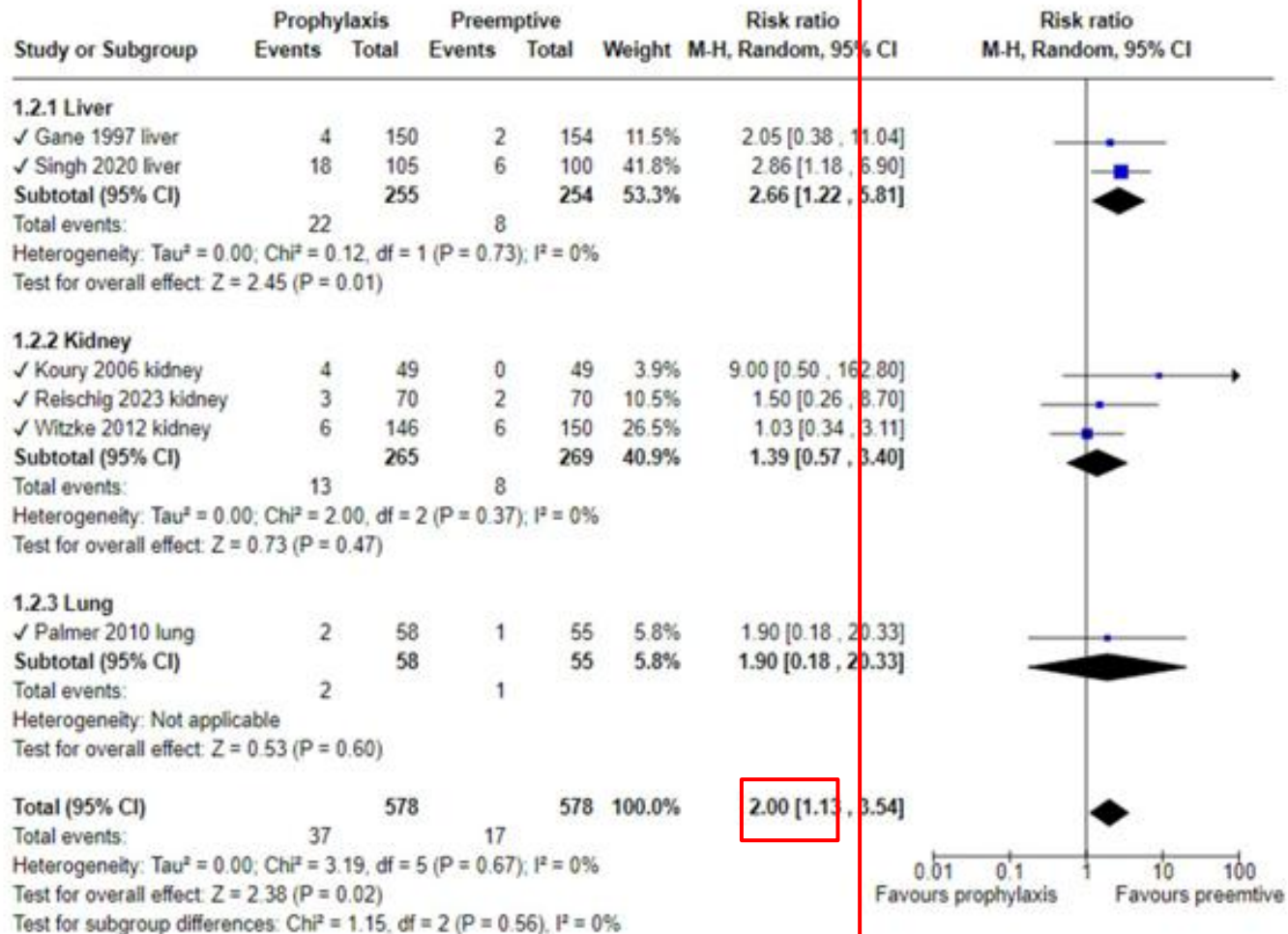


Fig. 4 Late CMV disease

- ▶ Le risque de maladie à CMV tardive **double** avec la prophylaxie

Prophylactic vs preemptive strategy for the prevention of CMV disease in solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Niv Reiss-Gindi¹ · Tomer Hoffman² · Tanya Ruderman³ · Alaa Atamna^{4,5} · Ili Margalit^{2,5} · Dafna Yahav^{2,5}

Received: 4 May 2024 / Accepted: 11 November 2024 / Published online: 22 November 2024
© The Author(s) 2024

Results Nine trials have met inclusion criteria, five of them included kidney transplant recipients, all compared val/ganciclovir universal prophylaxis versus preemptive approach. Universal prophylaxis resulted in lower probability of CMV infection (relative risk [RR] 0.44, 95% confidence interval [CI] 0.33–0.58), yet the impact on CMV disease was insignificant (RR 0.54, 95% CI 0.24–1.23), in neither SOT recipients in general nor among D+R– subgroup (RR 0.93, 95% CI 0.37–2.32). Late-onset CMV disease rates were lower with preemptive approach. Sensitivity analysis according to allocation concealment and blinding showed similar results for CMV disease. No significant differences were demonstrated for the outcomes of mortality, bacterial or fungal infection or graft related outcomes. Acute kidney injury was significantly more common with prophylaxis (RR 1.79, 95% CI 1.12–2.89).

Conclusion Preemptive approach is a reasonable approach for CMV prevention in SOT recipients, if feasible. Strategies for combining the preemptive with prophylaxis strategies, as well as immune monitoring, should be investigated.

Keywords Solid organ transplant · CMV · Prophylaxis · Preemptive · Mortality



Deux stratégies

Prophylaxie universelle

- ↓ infections à CMV pendant les 3 premiers mois
- ↑ risque de CMV tardif
- ↑ risque d'insuffisance rénale aiguë

Stratégie préemptive

- Efficace, moins toxique
- Logistique lourde
- PCR régulière



Deux stratégies combinées

Prophylaxie
universelle

**Stratégie
combinée**

Stratégie
préemptive

- ↓ infections à haut risque pendant les 3 premiers mois
- ↑ risque de complications
- ↑ risque d'insuffisance rénale aiguë

**Durant la période à haut
risque
Prophylaxie +PCR/ S
100 jours post-greffe
Switch vers PET à la
restauration de l'immunité**

efficace, moins toxique
historique lourde
PCR régulière



Stratification du risque

Haut risque

- Allogreffe de cellules souches (D-)
- SOT (R-/D+)
- GVH aiguë ou chronique (\geq grade II)
- Bolus corticoïdes + association IS
- Déplétion lymphocytaire

Risque intermédiaire

- Corticoïdes ≥ 20 mg/j, $> 4S$
- Associations IS : anti TNF++
- Leucémie
- Lymphome
- SOT (R+)
- Autogreffe HPC

Peu de risque

- Corticoïdes < 20 mg, $< 4S$
- Anti TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)
- Anti JAK
- Anti CD20
- Anti-IL (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23)
- Thiopurines (Azathioprine, 6-MP)
- Méthotrexate

Stratification du risque

Haut risque

- Allogreffe de cellules souches (D-)
- Greffe d'organes solides
- GVH aiguë ou chronique (\geq grade II)
- Déplétion lymphocytaire :
ATG, alemtuzumab



Prophylaxie antivirale
Traitement de référence :
Valganciclovir / Ganciclovir


Letermovir

D+/R-

6 mois

\geq 6-12 mois : pm, intestin

Letermovir

- ▶ Greffe de cellules souches allogéniques (allo-HCT)
 - ▶ Alternative pour les greffes rénales D+/R–, SOT R–
 - ▶ Inhibe le complexe terminase du CMV
 - ▶ Posologie : 480 mg/j (240 mg si ciclosporine associé)
 - ▶ Début : 7 jours après greffe
 - ▶ 6 mois post-greffe
-
- 

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

- Multicentrique
- Randomisée, en double aveugle
- les patients ≥ 18 ans ayant reçu une allogreffe de CSH
- PCR CMV – J5 av traitement
- Etude de phase 3

565 receveurs d'allo-HSCT

Letermovir 480 mg/j vs placebo

Durée du traitement : **S 14** post-greffe

Suivi : jusqu'à la S 48

Critère principal : maladie CMV ou virémie nécessitant traitement préemptif jusqu'à S24

Letermovir

Efficacité+++

- ▶ A S14
 - ▶ Letermovir : 19,1 %
 - ▶ Placebo : 50 %
($p < 0,001$)
- ▶ A S24
 - ▶ Letermovir : 37,5 %
 - ▶ Placebo : 60,6 %
($p < 0,001$)

Tolérance

- ▶ Pas de néphrotoxicité
- ▶ Pas de myélotoxicité
- ▶ E I
 - ▶ Vomissements 18,5 %
 - ▶ Œdèmes périphériques 14,5 %
 - ▶ FA/flutter 4,6 %
 - ▶ Myalgies 5,1 %





HHS Public Access

Author manuscript

Biol Blood Marrow Transplant. Author manuscript; available in PMC 2021 June 12.

Published in final edited form as:

Biol Blood Marrow Transplant. 2019 February ; 25(2): 369–381. doi:10.1016/j.bbmt.2018.09.038.

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Francisco M. Marty^{1,2,*}, Drew J. Winston³, Roy F. Chemaly⁴, Kathleen M. Mullane⁵, Tsiporah B. Shore⁶, Genovefa A. Papanicolaou⁷, Greg Chittick⁸, Thomas M. Brundage⁸, Chad Wilson⁸, Marion E. Morrison⁸, Scott A. Foster⁸, W. Garrett Nichols⁸, Michael J. Boeckh^{9,10} SUPPRESS Trial Clinical Study Group[†]

- ▶ **Le brincidofovir n'est pas recommandé** pour la prophylaxie du CMV après allogreffe de CSH :
 - ▶ Pas de bénéfice clinique net
 - ▶ Toxicité digestive importante
 - ▶ Pas d'amélioration de la survie

- ▶ **Letermovir** : la référence actuelle pour la prophylaxie CMV post-allogreffe

Stratification du risque

Haut risque

- Allogreffe de cellules souches (D-)
- SOT (R-/D+)
- GVH aiguë ou chronique (\geq grade II)
- Bolus corticoïdes + association IS
- Déplétion lymphocytaire

Risque intermédiaire

- Corticoïdes ≥ 20 mg/j, $> 4S$
- Associations IS : anti TNF++
- Leucémie
- Lymphome
- SOT (R+)
- Autogreffe HPC

Peu de risque

- Corticoïdes < 20 mg, $< 4S$
- Anti TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)
- Anti JAK
- Anti CD20
- Anti-IL (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23)
- Thiopurines (Azathioprine, 6-MP)
- Méthotrexate

Stratification du risque

Risque intermédiaire

Surveillance
PCR CMV / S
Durée: 6mois
Traitement
antiviral dès
positivité
significative

-Corticoïdes
≥ 20 mg/j, > 4S
-Associations
IS : anti TNF++
-Leucémie
-Lymphome
-SOT R+

Tests d'immunité cellulaire spécifique

-
- ▶ Tests d'immunité cellulaire spécifique CMV (CMV-CMI)
 - ▶ Evaluer la réponse immunitaire Cell spécifique du CMV
 - ▶ Production d'INF γ ou activation cellulaire
 - ▶ Stimuler in vitro les LymphT par des Ag CMV
 - ▶ QuantiFERON-CMV®
 - ▶ ELISpot CMV
 - ▶ Déterminer la fin de prophylaxie **Ne remplace pas la PCR**



Stratification du risque

Haut risque

- Allogreffe de cellules souches (D-)
- SOT (R-/D+)
- GVH aiguë ou chronique (\geq grade II)
- Bolus corticoïdes + association IS
- Déplétion lymphocytaire

Risque intermédiaire

- Corticoïdes ≥ 20 mg/j, $> 4S$
- Associations IS : anti TNF++
- Leucémie
- Lymphome
- SOT (R+)
- Autogreffe HPC

Peu de risque

- Corticoïdes < 20 mg, $< 4S$
- Anti TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept)
- Anti JAK
- Anti CD20
- Anti-IL (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23)
- Thiopurines (Azathioprine, 6-MP)
- Méthotrexate

HSV



HSV

- ▶ HSV-1 et HSV-2 : état latent (ganglions sensitifs)
- ▶ L'immunodépression cellulaire (T CD4/CD8)
 - ▶ principal facteur de réactivation
- ▶ Chez l'immunodéprimé, les réactivations
 - ▶ plus fréquentes
 - ▶ plus sévères
 - ▶ plus prolongées
 - ▶ extensives, nécrotiques, viscérales



Greffe d'organe solide

- ▶ Formes parfois sévères
- ▶ Atteintes : muqueuses, œsophage, poumon, SNC

- **Prophylaxie recommandée**



Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)



Situation	Risque
HSCT allogénique	Très élevé
HSCT autologue	Modéré

- Réactivation HSV : les **30 premiers jours**

→ Prophylaxie antivirale systématique recommandée



Chimiothérapie

▶ **Risque élevé**

- ▶ hémopathies malignes : leucémies aiguës

**Prophylaxie
recommandée
HSV
ChT intensive**

▶ **Patients à risque intermédiaire**

- ▶ lymphome, myélome
- ▶ Surveillance clinique

Risque variable selon

- intensité
- durée de la neutropénie
- type d'hémopathie maligne



Immunosuppresseurs

Corticoïdes ≥ 20 mg/j et $> 4S$, azathioprine, méthotrexate, MMF, ciclosporine, tacrolimus

- ▶ **Risque modéré**
- ▶ Réactivation surtout **cutanée**
- ▶ Risque \uparrow si association de plusieurs agents

- ▶ **Pas de prophylaxie systématique**
- ▶ Traitement curatif précoce si symptômes



Biothérapies

- ▶ Anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept)
 - ▶ Risque HSV : **faible à modéré**
 - ▶ Surtout HSV-1 orolabial
- ▶ Anti-CD20 (rituximab)
 - ▶ Risque ↑ (déplétion B + altération immunité humorale)
 - ▶ Cas décrits d'HSV sévères et disséminés
- ▶ Anti JAK (tofacitinib, baricitinib)
 - ▶ Risque surtout **VZV**, mais HSV possible
- **Pas de prophylaxie systématique**
- Surveillance clinique + traitement précoce



Recommandations

▶ **Prophylaxie antivirale**

- ▶ SOT
- ▶ HSCT (allo \pm auto selon contexte)
- ▶ Chimiothérapie intensive
- ▶ Non recommandée en routine sous biothérapies ou immunosuppression modérée
- ▶ Surveillance clinique +++



HSV

▶ Prophylaxie

- ▶ Aciclovir 400 mg x2/j PO
- ▶ ou Valaciclovir 500 mg x2/j PO

▶ Traitement curatif

- ▶ Forme légère : PO
- ▶ Forme sévère/disséminée : Aciclovir IV 5–10 mg/kg/8h



HSV

- ▶ **Résistance à l'aciclovir**

- ▶ Rare mais ↑ chez immunodéprimés sévères
- ▶ Suspecter si non-réponse >7 jours
- ▶ Foscavir
- ▶ Cidofovir



HSV

- ▶ **Durée**
 - ▶ **Greffes allogéniques , SOT**
 - ▶ 1 an post-transplantation
 - ▶ > 1an si immunosuppression prolongée ou GVH
 - ▶ **Chimiothérapie intensive**
 - ▶ pendant toute la période de neutropénie / IS profonde
- ▶ **Biothérapies avec autres agents IS**
 - ▶ jusqu'à plusieurs mois après fin du traitement



VZV



Vaccin anti varicelle

- ▶ **VZV négatif**
 - ▶ Chimiothérapie intensive
 - ▶ Biothérapies (anti-TNF, anti-CD20, anti-IL...)
 - ▶ Corticothérapie prolongée à dose immunosuppressive
 - ▶ Greffe d'organe solide ou de CSH
 - ▶ Traitement immunosuppresseur (azathioprine, MMF, MTX)

- ▶ **Schéma**
 - ▶ **2 doses à 4 semaines d'intervalle**
 - ▶ **Dernière dose \geq 4 semaines** avant le début de l'immunosuppression



Prophylaxie antivirale

▶ Indications

- ▶ Greffe allogénique de CSH /autologue
- ▶ SOT
- ▶ Chimiothérapie intensive

▶ Molécules

- ▶ **Aciclovir ; Valaciclovir**
- ▶ Efficacité démontrée ↓ du risque de réactivation (HR ≈ 0,16).
- ▶ **Durée : Jusqu'à 12 mois post-greffe**
- ▶ Pas d'argument solide pour >1 an en routine



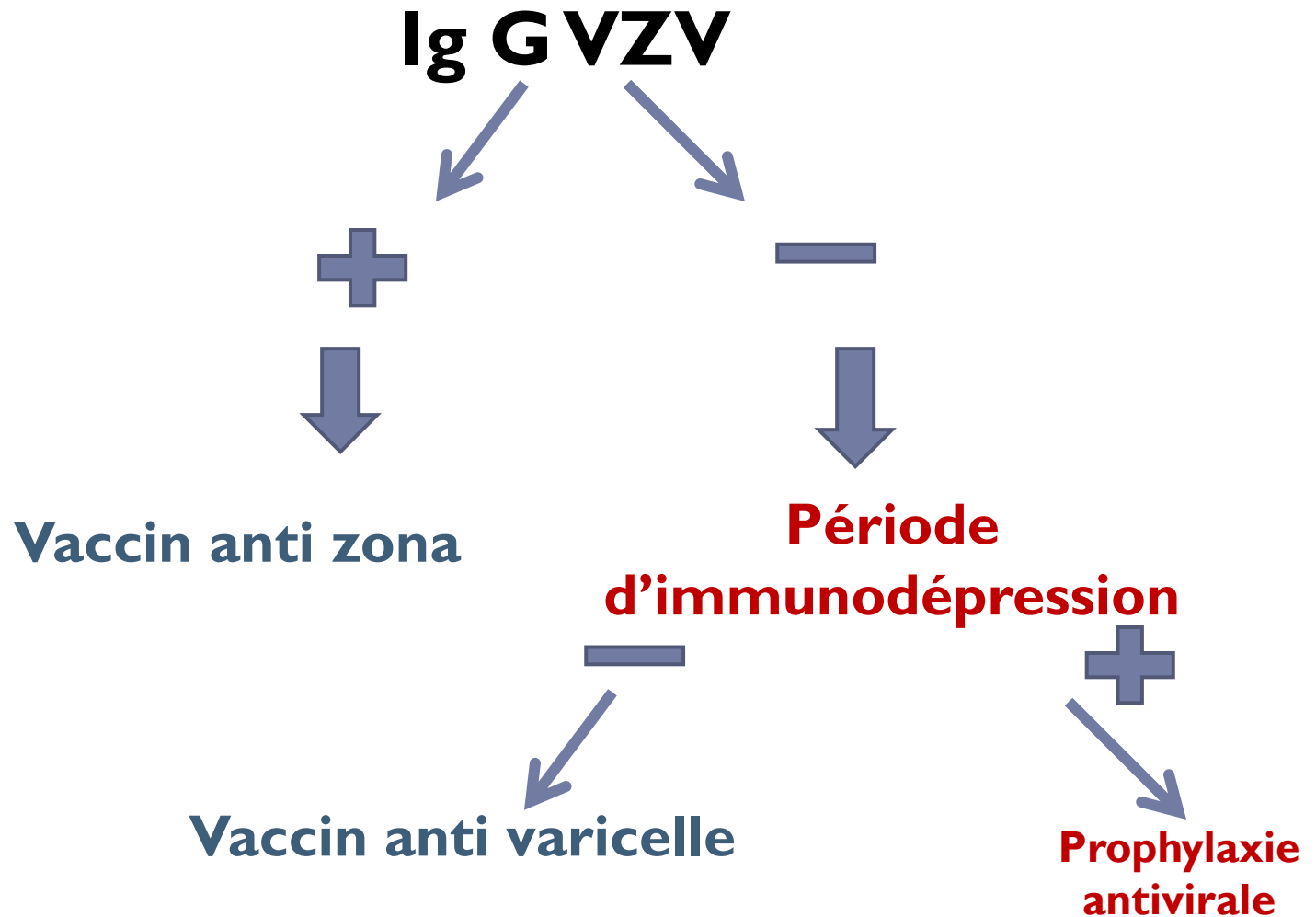
Vaccin anti zona

- ▶ Vaccin recombinant (Shingrix®), non vivant
 - ▶ 2 doses , 1-2 mois d'intervalle
 - ▶ Indications : toute immunodépression, haut risque
 - ▶ Recommandé avant traitement
 - ▶ Pendant l'immuodépression

- ▶ Zostavax : contre indiqué



Stratégie de prévention VZV



EBV



EBV

- ▶ PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder)
- ▶ Patients à haut risque
 - ▶ Surveillance clinique et virologique/S +++
 - ▶ Pas de vaccination
 - ▶ Pas de traitement antiviral efficace
 - ▶ Rituximab (anti-CD20)

Moghadamnia et al. *Virology Journal* (2025) 22:11
<https://doi.org/10.1186/s12985-025-02623-y>

Virology Journal

REVIEW

Open Access

Impact of antiviral prophylaxis on EBV viremia and posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis



Marjan Moghadamnia^{1,2} , Khadijeh Delroba³, Shima Heidari³, Zahra Rezaie³ and Simin Dashti-Khavidaki^{3,4*} 

HHV6



HHV6

- ▶ PAS de prophylaxie antivirale systématique recommandée
- ▶ Propylaxie CMV **ne prévient pas** la réactivation HHV-6

- ▶ Virémie HHV-6 fréquente sans traduction clinique
- ▶ Absence de seuil consensuel pour traitement préemptif

- ▶ La prévention repose essentiellement sur
 - ▶ Identification des patients à haut risque
 - ▶ Surveillance préemptive : J+10 et J+40 post-greffe
 - ▶ Traitement précoce des formes cliniques: Ganciclovir IV, Foscavir



JCV



JCV

- ▶ Pas de prophylaxie anti virale
- ▶ Pas de vaccination
- ▶ Surveillance clinique+++
- ▶ IRM cérébrale : permet la détection précoce de lésions
- ▶ Optimiser ART en cas d'infection rétrovirale
- ▶ Anticorps anti-JCV pour évaluer le risque de LEMP
 - ▶ index anti-JCV

Index anti-JCV	Risque LEMP
< 0,9	Faible
0,9 – 1,5	Intermédiaire
> 1,5	Élevé

Grippe et covid 19



Stratégie de prévention

Grippe

- ▶ Mesures barrières+++
- ▶ Vaccination >2 semaines avant Greffe ou IS
- ▶ Prophylaxie antivirale post exposition
 - ▶ Oseltamivir : 75mg/j
- ▶ Surveillance clinique +++
- ▶ Diagnostic et ttt précoce

Covid 19

- ▶ Mesures barrières+++
- ▶ Vaccination >2 semaines avant Greffe ou IS
 - ▶ Pas de prophylaxie antivirale
 - ▶ pré exposition
 - ▶ post exposition
- ▶ Surveillance clinique+++
- ▶ Diagnostic et traitement précoce
 - ▶ Paxlovid (Nirmatrelvir/ritonavir)
 - ▶ Remdesivir IV



Stratégie de prévention

- ▶ Mesures barrières+++
- ▶ Vaccination >2 semaines avant Greffe ou IS
- ▶ Prophylaxie antivirale postexposition
 - ▶ Oseltamivir : 75mg/j
- ▶ Surveillance clinique +++
- ▶ Diagnostic précoce
 - ▶ Paxlovid (Nirmatrelvir/ritonavir)



Classe IS	CMV	HSV-1/2	VZV	EBV	Risque
Thiopurines (AZA, 6-MP)	-	-	Vaccination	Surveillance	EBV : LNH rare
Méthotrexate	-	-	Vaccination	Surveillance	Risque faible
Anti-IL	-	-	Vaccination	Surveillance	Risque faible
Anti-JAK	-	-	Vaccination	Surveillance	Zona +++
Anti-CD20Rituximab	-	-	Vaccination	Surveillance	EBV
Corticoïdes fortes (≥20 mg >4 sem)	PCR	Surveillance	Surveillance vaccination	Surveillance	Risque intermédiaire ↑ association
Association IS Anti-TNF	PCR	Surveillance	Surveillance vaccination	Surveillance	Risque intermédiaire CMV colique
Chimiothérapie hémato	PCR	Surveillance	Surveillance Vaccination	Surveillance	↑ si lymphopénie
Déplétion T	Prophylaxie	Surveillance	Vaccination	Surveillance	Risque élevé
Allogreffe CSH	Prophylaxie	Surveillance	Vaccination	Surveillance	Risque élevé
Greffe d'organe solide	Prophylaxie	Surveillance	Vaccination	Surveillance	Risque élevé

Conclusion

- ▶ Identifier les patients à risque
- ▶ Risque : degré d'immunodépression cellulaire
- ▶ Prophylaxie : ciblée, non systématique
- ▶ Surveiller les formes atypiques chez l'immunodéprimé
- ▶ Vaccination
- ▶ Traitement précoce : réduit morbidité et complications



Merci pour votre attention

