

TRAQUER LE DEMON DORMANT DES SON REVEIL

DR FATMI RYM

PR OLFA BAHRI

LE 16/04/2015

25^{ÈME} CONGRÈS DE LA STPI

CAS CLINIQUE

- **Patient XY**
- **35 ans**
- **Allogreffe de CSH pour LAL en 1^{ère} rémission complète**
- **Conditionnement myéloablatif**
- **Bilan prégreffe:**
 - Sérologies HIV, HVB (Ag HBS, AC anti HBc et AC anti HBS) et HVC négatives
 - Sérologies CMV et HSV positive type IgG
- **TTT:**
 - Ciclosporine : Prévention de la GVH
 - Acyclovir : Prévention des réactivations HSV et CMV

CAS CLINIQUE : EVOLUTION POST GREFFE

	J30	J44
Fièvre	-	Isolée : 38° depuis 3J
Complications	Réaction aigue du greffon contre l'hôte (GVH) cutanée et hépatique traitée par corticothérapie 2mg/kg/j Voriconazole en prophylaxie I ^{aire} de l'AI Acyclovir-Ciclosporine	Thrombopénie (pq:105000) Lymphopénie (600) GB:5200 (PNN:4000)
Examens complémentaires	Myélogramme J30: Rémission complète	CRP<0 HC, ECBU,ER<0 Ag Aspergillaire<0 Créat: 105 umol/l B hépatique : Nle

QUELLE COMPLICATION SUSPECTEZ VOUS?

1/ Une rechute de sa maladie

2/ Une infection virale

3/Une infection fongique

4/Une infection bactérienne



QUELLE COMPLICATION SUSPECTEZ VOUS?

1/ Une rechute de sa maladie

| 0%

2/ Une infection virale

| 0%

3/Une infection fongique

| 0%

4/Une infection bactérienne

| 0%

QUELLE INFECTION VIRALE SUSPECTEZ VOUS?

1/ EBV

2/ CMV

3/VZV

4/HVB



QUELLE INFECTION VIRALE SUSPECTEZ VOUS?

1/ EBV



80%

2/ CMV



90%

3/ VZV



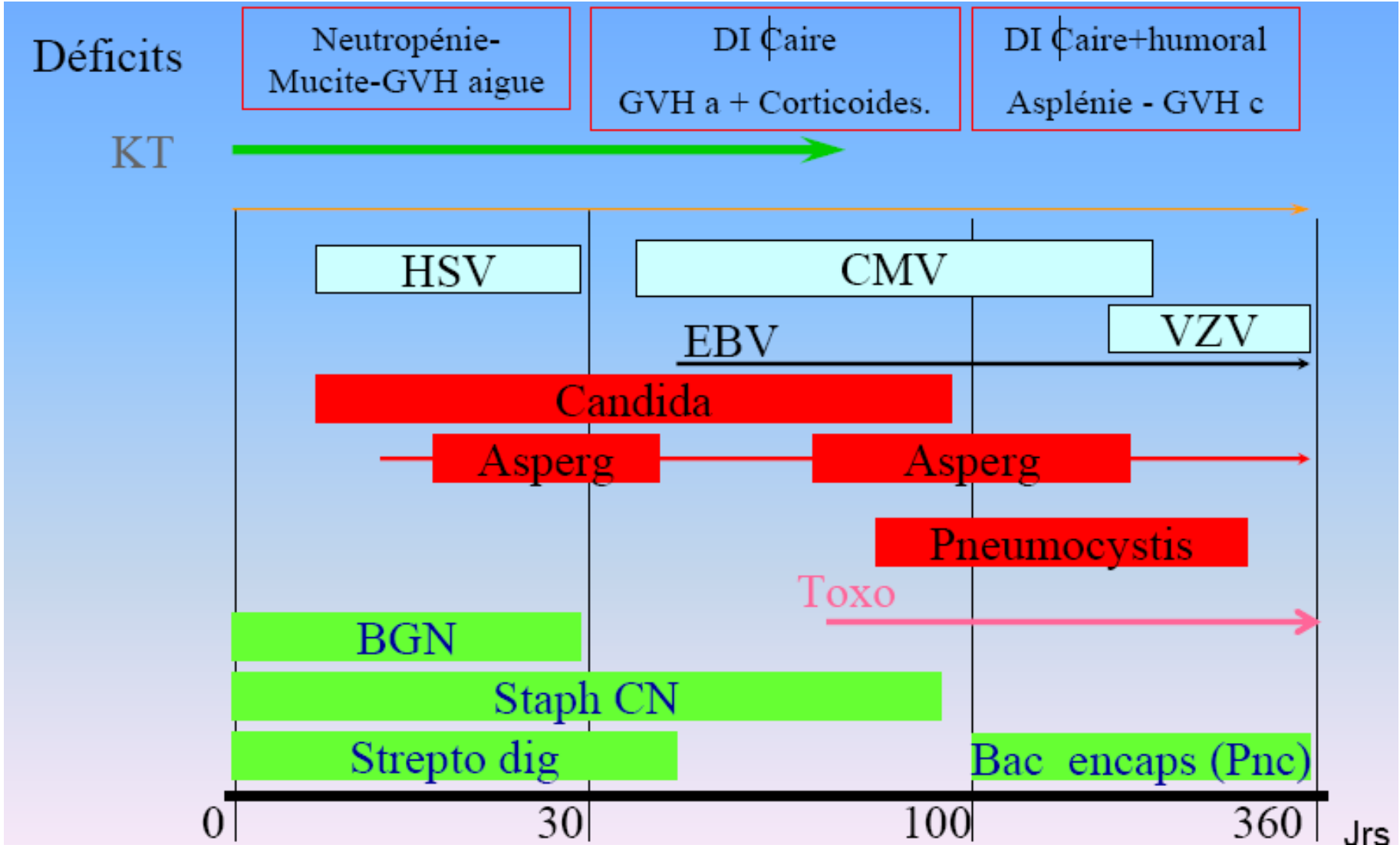
83%

4/ HVB



100%

INFECTION CMV POST ALLOGREFFE



FREQUENCE DES REACTIVATIONS CMV ET EBV POST ALLOGREFFE

- **CMV: 30 à 60%**
- **EBV: 1 à 2%**

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE REACTIVATION CMV CHEZ CE PATIENT?



30

1/Le statut sérologique R+

2/La réaction du greffon contre l'hôte

3/La corticothérapie à forte dose

4/La maladie sous jacente

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE DE REACTIVATION CMV CHEZ CE PATIENT?

1/Le statut sérologique R+



2/La réaction du greffon contre l'hôte



3/La corticothérapie à forte dose



4/La maladie sous jacente



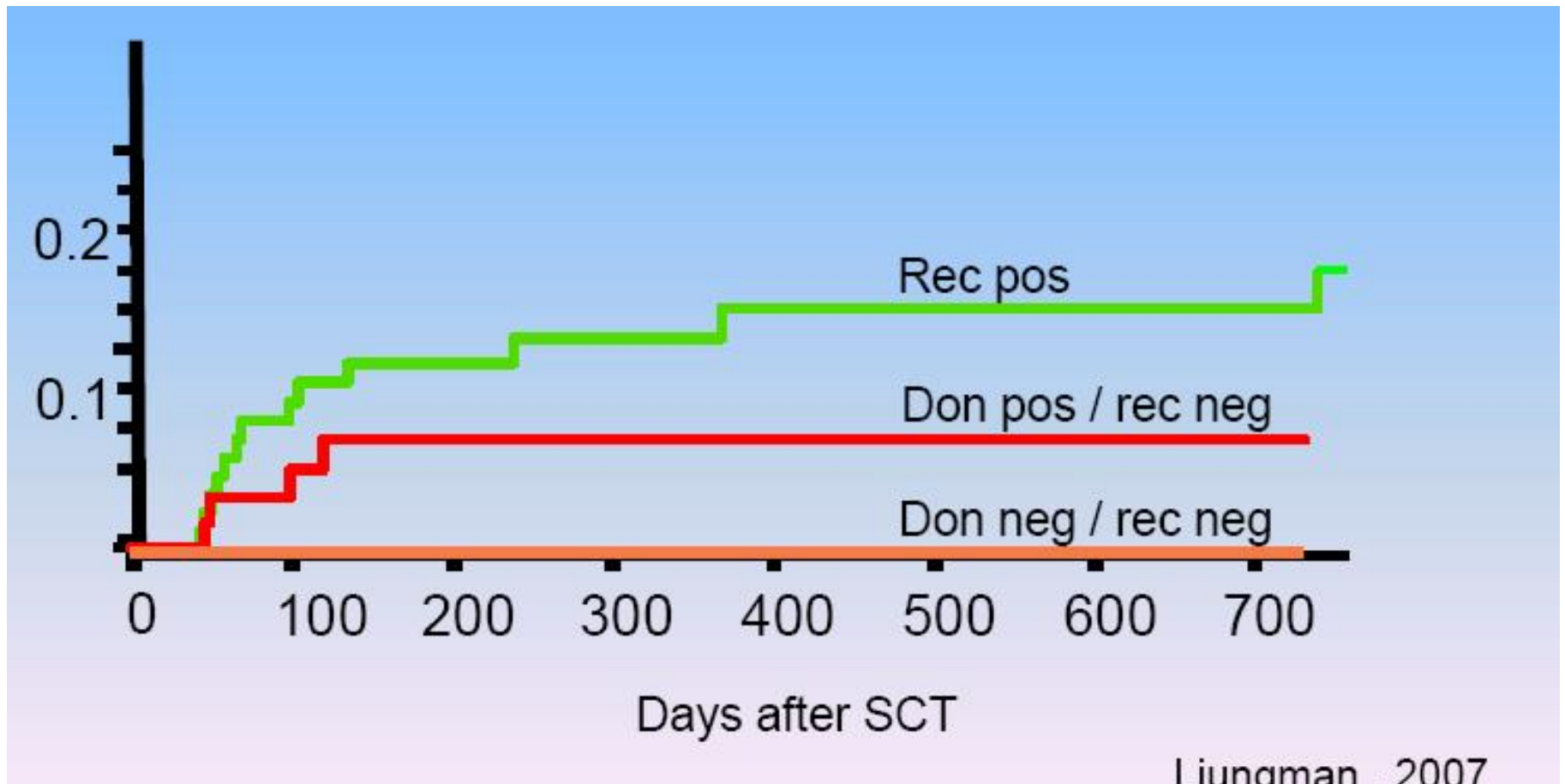
FACTEURS DE RISQUE DE REACTIVATION CMV

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

Variables	Odd 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

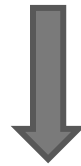
HLA, human leukocyte antigen; TBI, total body irradiation; ATG, antithymoglobulin; GVHD, graft versus host disease.

SÉROLOGIE D/R ET INFECTION CMV

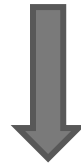


INTERACTION GVH ET CMV

GVH



Réactions cytokiniques (TNF)



Stimulation de la réplication CMV

DEFICIT IMMUNITAIRE CD4 ET VIREMIE CMV

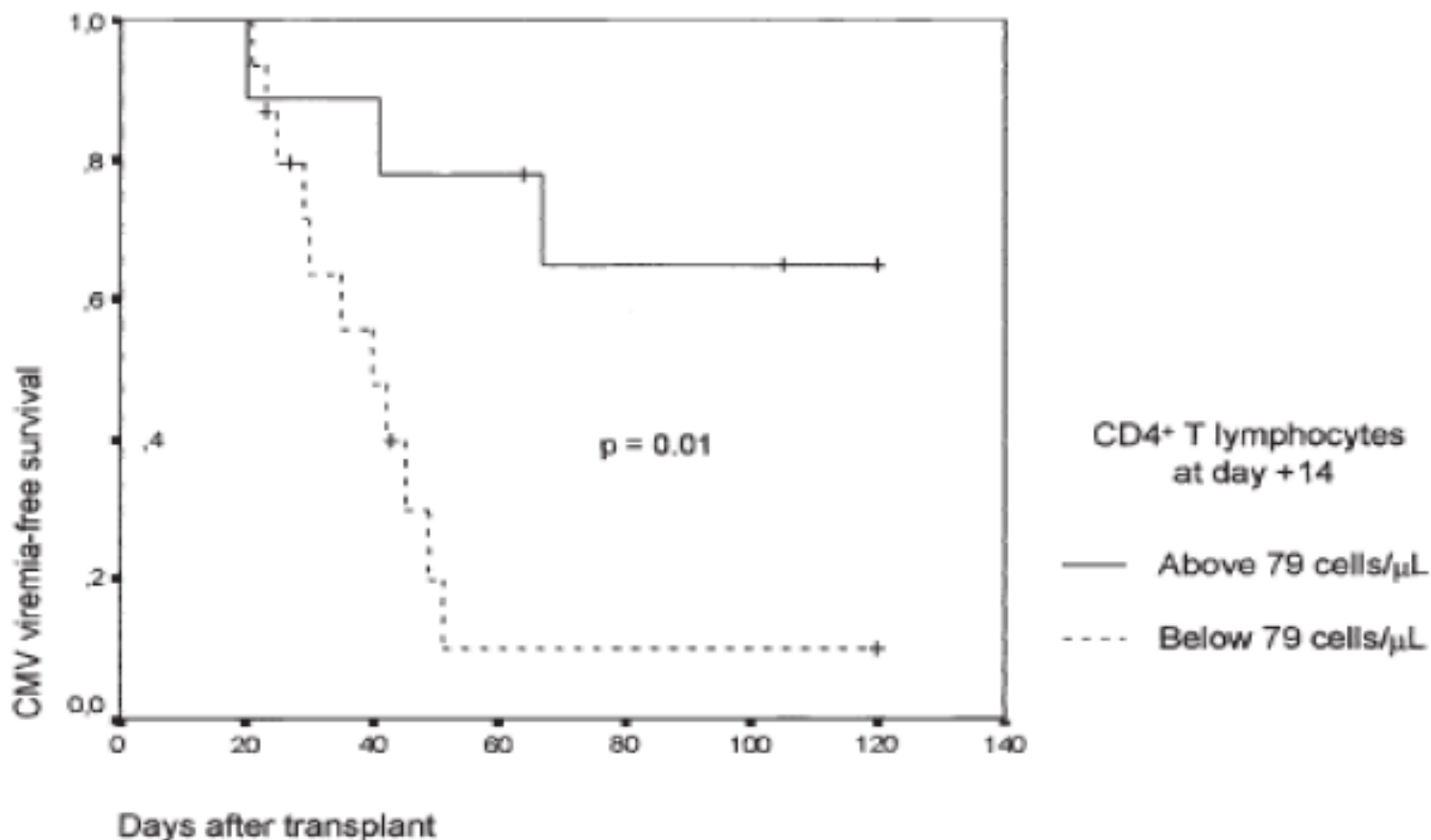


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of cytomegalovirus (CMV) viremia-free survival within the first 120 days after allogeneic stem cell transplantation by CD4⁺ T lymphocytes cell counts at day 14 posttransplant.

CAS CLINIQUE : EVOLUTION POST GREFFE

	J30	J44
Fièvre	-	38° depuis 3J
Complications	GVH cutanée et hépatique traitée par corticothérapie 2mg/kg/j Voriconazole en prophylaxie ^{aire} de l'AI Acyclovir-Ciclosporine	Thrombopénie (pq:105000) Lymphopénie (600) GB:5200 (PNN:4000)
Examen complémentaire	Myélogramme J30: Rémission complète	CRP<0 HC, ECBU,ER<0 Ag Aspergillaire<0 Créat : 105umol/l Ag CMV + 15¢

DE QUEL TYPE D'INFECTION S'AGIT-IL?



30

1/ Une infection asymptomatique à CMV

2/ Un syndrome CMV

3/ Une maladie à CMV

DE QUEL TYPE D'INFECTION S'AGIT-IL?

1/ Une infection asymptomatique à CMV



2/ Un syndrome CMV



3/ Une maladie à CMV



DÉFINITIONS

Infection asymptomatique à CMV:

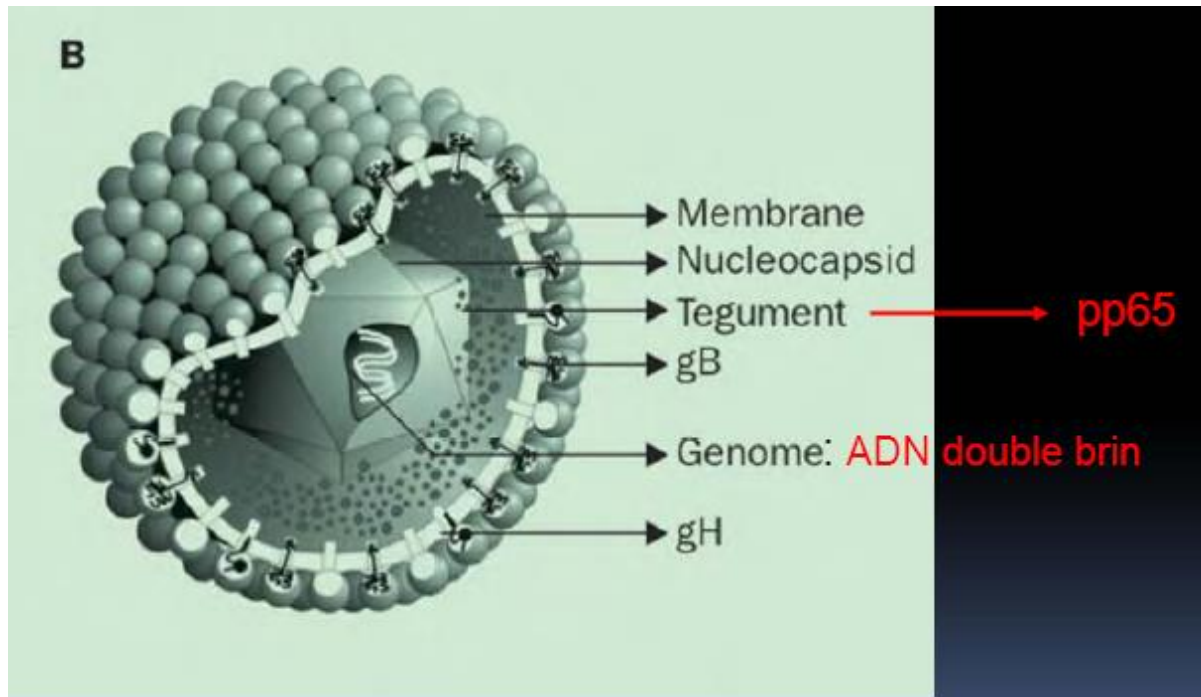
- Pas de signes cliniques
- Détection du CMV dans le sang (virémie, antigénémie, ADNémie)

Infection symptomatique à CMV

- Syndrome CMV :
 - Fièvre ≥ 2 j et Leucopénie et/ou thrombopénie
 - Détection du virus dans le sang
- Maladie CMV:
 - Localisation viscérale (pneumonie, colite, œsophagite, hépatite, SNC...)
 - Détection du virus dans le sang

LE DEMON?

- Herpesvirus 5 : Sous-famille des Betaherpes virinae
- Hébergé dans les monocytes et les progéniteurs CD34+



**QUELLES AUTRES MÉTHODES DE
QUANTIFICATION DE LA REACTIVATION
VIRALE AURAIENT PU ETRE UTILISÉES
CHEZ CE PATIENT?**



1/Sérologie CMV

2/PCR qualitative sur sang total

3/PCR quantitative sur sang total

4/PCR quantitative plasmatique

QUELLES AUTRES MÉTHODES DE QUANTIFICATION DE LA REACTIVATION VIRALE AURAIENT PU ETRE UTILISÉES CHEZ CE PATIENT?

1/Sérologie CMV



67%

2/PCR qualitative sur sang total



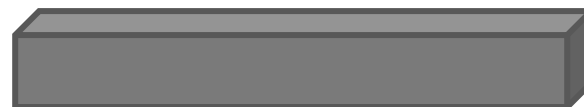
80%

3/PCR quantitative sur sang total



93%

4/PCR quantitative plasmatique



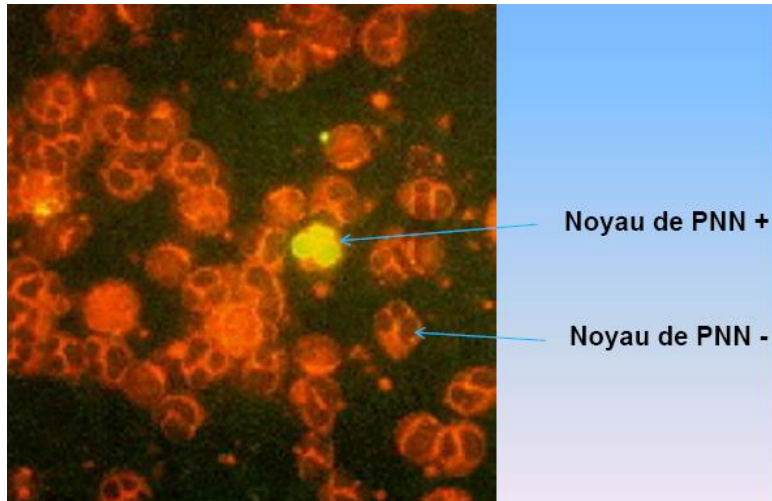
100%

SURVEILLANCE CMV POST-GREFFE DE CSH : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ECIL 2008-2009

Surveillance par méthodes quantitatives : PCR, antigénémie

- ≥ 1 fois/Semaine \rightarrow J100
- Au delà de J100 :
 - Greffe de sang de cordon
 - Immunodépression intense
 - GVH

ANTIGÉNÉMIE pp65



- Immunofluorescence: AC anti Agpp65
- Nb de ϕ infectées / 200000 leucocytes
- Valeur seuil de positivité : **1 ϕ / 2 10^6**

Limites

- Technique: Prélèvement et préparation des lames < 6 h*
- Faussement négative chez les patients neutropéniques**

*Landry ML et al, JCM 1995

**Lugert et al, Diag Microbiol Inf Dis, 2009

PCR EN TEMPS RÉEL : AVANTAGES

- **Technique actuellement maîtrisée et standardisée**
- **Applicable à tous types de prélèvements (Sang et tissus)**
- **Délai de résultats : 3 h après extraction**
- **Se positive plus tôt que l'Ag (14 j)**
- **Demeure positive plus longtemps (10j)**

PCR: SEUIL DE POSITIVITÉ POUR TT PREEMPTIF

Immuno-suppression	CMV doubling time	Risk Groups	CMV Plasma DNA Level to Start PET at FHCRC*	CMV Whole Blood DNA Level to Start PET at Karolinska Institute**
High	Short	Allograft - High-dose steroids* - T cell depletion - Anti-T cell antibodies - CD34 selection	> 100 copies/mL	1000 copies
		Allograft - Low dose steroids - No T cell depletion or anti T cell antibodies	> 500 copies/mL > or 5-fold ↑ †	1000 copies
Low	Long	Allograft - after day 100	> 1000 copies/mL > or 5-fold ↑ †	1000 copies if GVHD Other individual assessment based on ‡

* Assays performed weekly or twice weekly (highest risk); limit of detection 25 copies/mL
 * 1 mg per kg of prednisone or higher
 † If initial level is less than threshold
 ** Assays performed weekly, limit of detection 50 copies/mL

CAS CLINIQUE : CETTE RÉACTIVATION CMV NÉCESSITE UN TRAITEMENT?

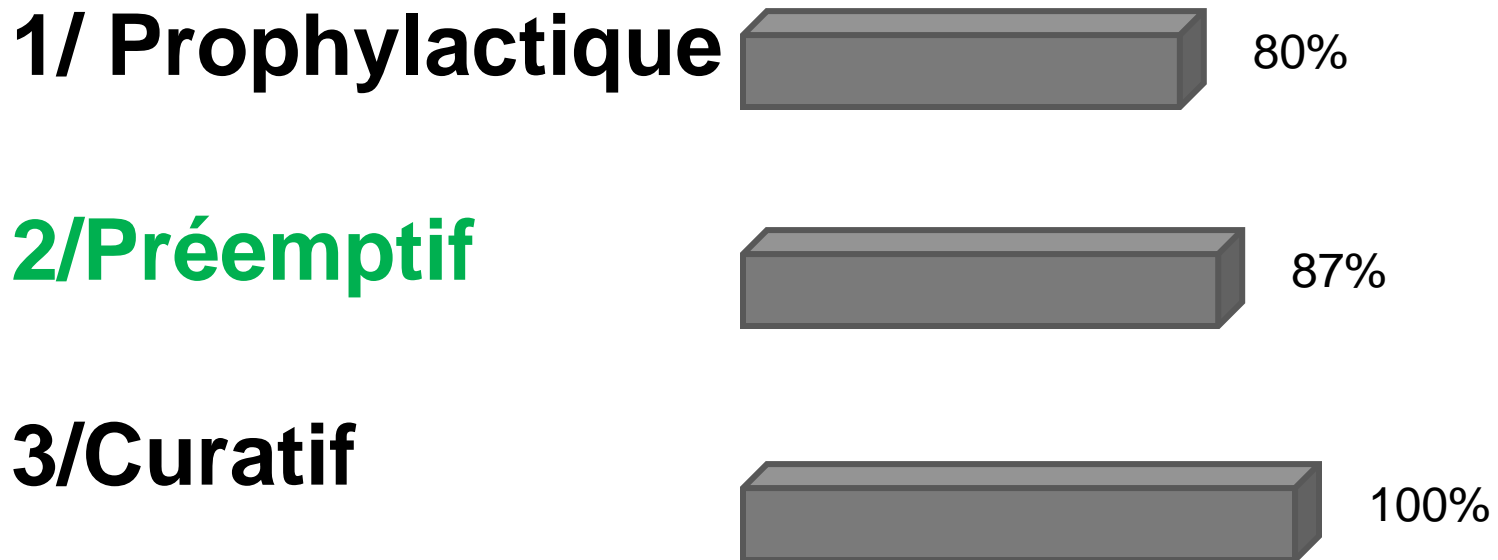


1/ Prophylactique

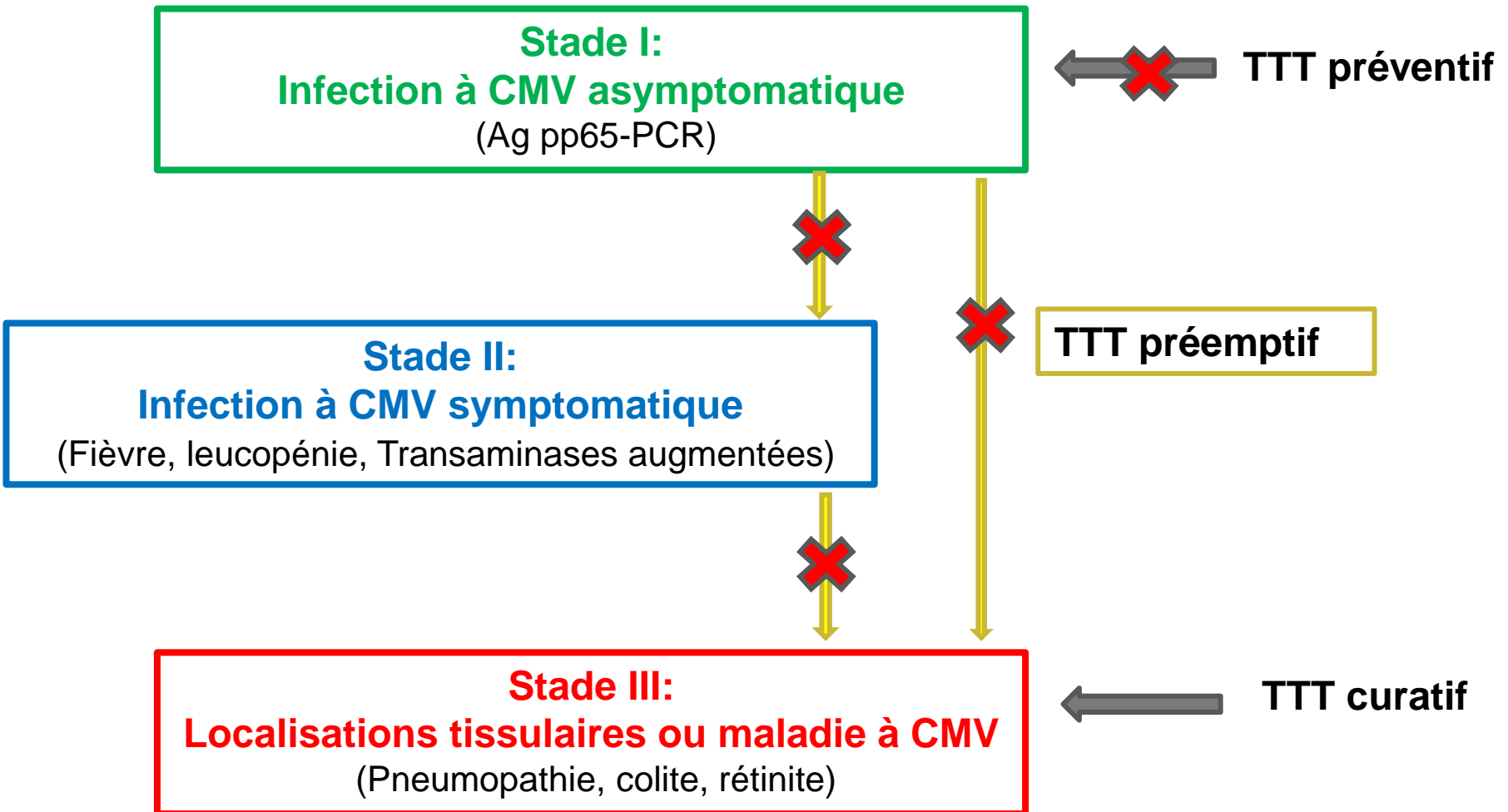
2/Préemptif

3/Curatif

CAS CLINIQUE : CETTE RÉACTIVATION CMV NÉCESSITE UN TRAITEMENT?



STRATEGIES DE TRAITEMENT ANTIVIRAL



QUEL TRAITEMENT PRÉEMPTIF INSTAUREZ VOUS EN 1ÈRE LIGNE



30

1/ Acyclovir

2/Cidofovir

3/Ganciclovir

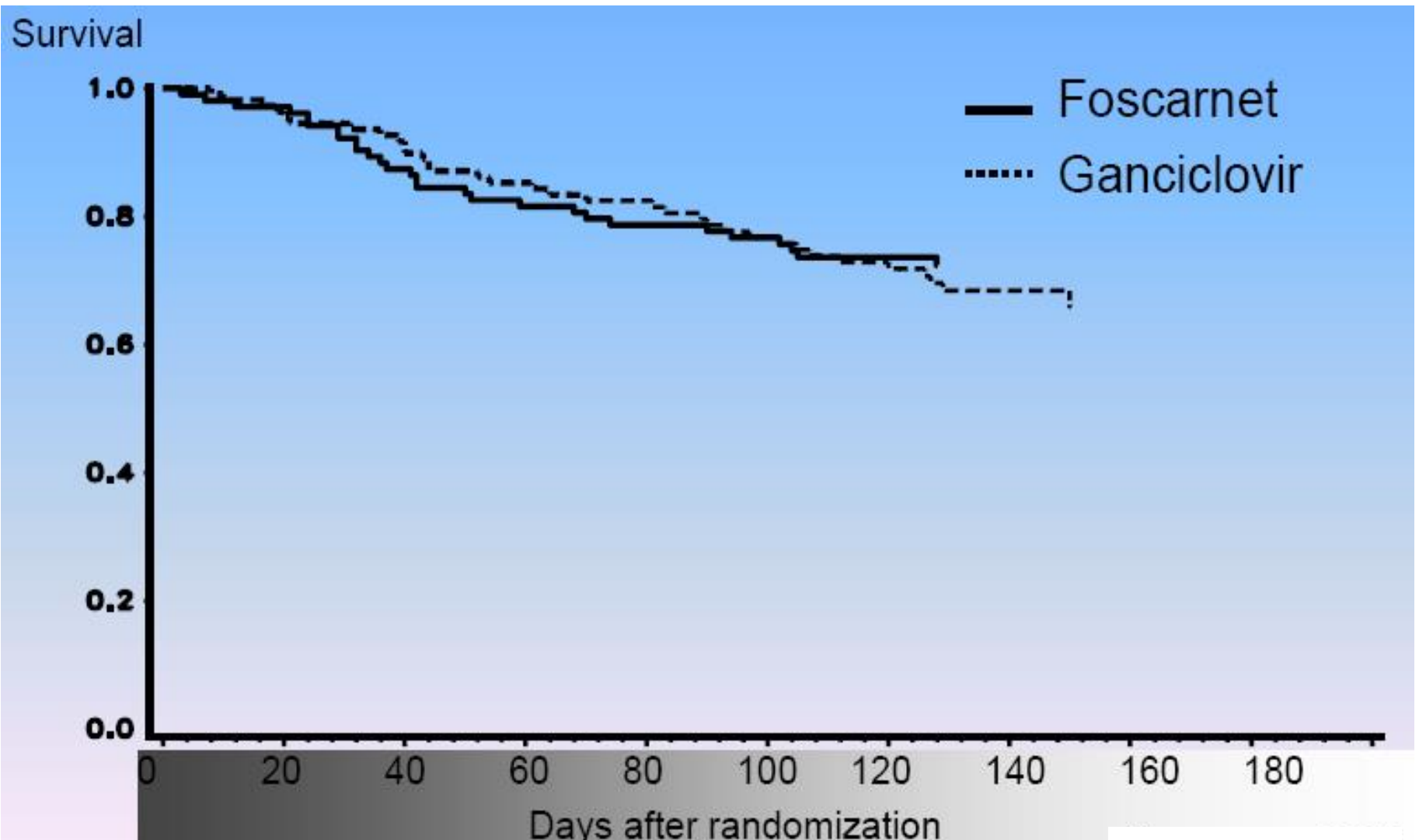
4/Foscarnet

5/Valganciclovir

QUEL TRAITEMENT PRÉEMPTIF INSTAUREZ VOUS EN 1ÈRE LIGNE



QUEL ANTIVIRAL EN PREEMPTIF



Lunjman, 2007

MOLECULES ANTI-CMV

Molécules	Effets secondaires	Dose charge	Dose d'entretien
Ganciclovir (Cymevan®)	Cytopénies (Cl si Pq<25 000/mm ³ ou PNN<500/mm ³)	5 mg/kgx2/j	5 mg/kg/j
Valganciclovir (Roalcyte®)	Cytopénies Diarrhée	900mg/j	450mg/j
Foscarnet (Foscavir®)	Néphrotoxicité: (Cl créat < 0,4 ml/kg/min ou Créat > 250µmol/l) Troubles électrolytiques : hypo (Ca, P, K, Mg)	90 mg/kgx2/j	90 mg/kg/j
Cidofovir (Vistide®)	Néphrotoxicité (Protéinurie, glycosurie, insuffisance rénale)	5mg/Kg/S	5mg/Kg/2S

DUREE DU TTT PRÉEMPTIF

- **TTT attaque:**
 - Durée: 14 jours
 - Pas de modification thérapeutique à J7 qq soit le résultat de l'ag
- **TTT entretien:**
 - Après J14 si charge virale encore détectable

CAS CLINIQUE EVOLUTION POST GREFFE

	J30	J44 (J1 TT Ganciclovir)	J51 (J7 TT Ganciclovir)
Fièvre	-	38° depuis 3J	
Complications	GVH cutanée et hépatique traitée par corticothérapie 2mg/kg/j Voriconazole en prophylaxie laire de l'AI Acyclovir-Ciclosporine	Thrombopénie (pq:105000) Lymphopénie (600) GB:5200 (PNN:4000)	
Examens complémentaires	Myélogramme J30: Rémission complète	CRP<0 HC, ECBU,ER<0 Ag Aspergillaire<0 Créat: 105 umol/l Ag CMV + 15ç	Ag CMV + 22ç

AUGMENTATION DE LA VIRÉMIE J7 TT



Que faire ?

1/ Augmenter les doses de Cymevan

2/ Associer un autre antiviral

3/ Suspecter une résistance et switcher vers un autre antiviral

4/ Recontrôler l'Ag pp56 à J14 de TTT

AUGMENTATION DE LA VIRÉMIE J7 TT

Que faire ?

1/ Augmenter les doses de Cymevan



2/ Associer un autre antiviral



3/ Suspecter une résistance et switcher vers un autre antiviral



4/ Recontrôler l'Ag pp56 à J14 de TTT



SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Charge virale à interpréter avec prudence

- **Augmentation possible de l'ag pp65 sous GCV en début de TTT**

Suspicion de résistance

- **Persistance ou aggravation des signes cliniques**
- **Stabilité ou augmentation de la charge virale à la fin du traitement**

CAS CLINIQUE EVOLUTION POST GREFFE

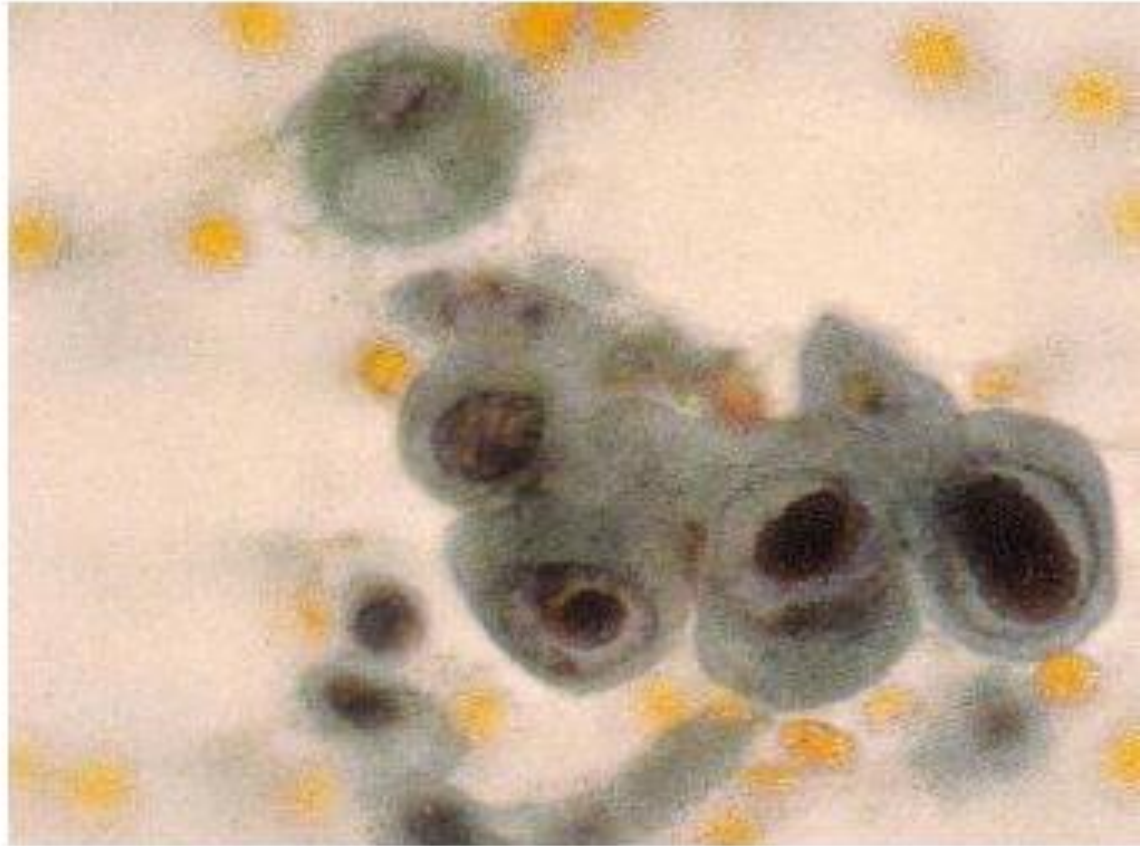
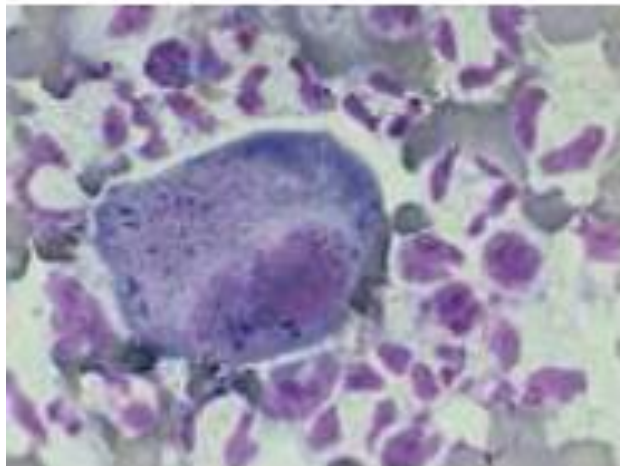
	J30	J44 (J1 TT Ganciclovir)	J51 (J7 TT Ganciclovir)	J58 (J14 TT Ganciclovir)
Fièvre	-	38° depuis 3J	-	-
Complications	GVH cutanée et hépatique traitée par corticothérapie 2mg/kg/j Voriconazole en prophylaxie l'aire de l'AI Acyclovir-Ciclosporine	Thrombopénie (pq:105000) Lymphopénie (600) GB:5200 (PNN:4000)	-	-
Examens complémentaires	Myélogramme J30: Rémission complète Taux de CD4 : 60/μl	CRP<0 HC, ECBU,ER<0 Ag Aspergillaire<0 Créat: 105 umol/l Ag CMV + 15ç	Ag CMV + 22ç	Ag CMV <0

CAS CLINIQUE : EVOLUTION POST GREFFE

J95 : Le patient est en dégression de Corticoïde : 0,3mg/Kg/J

- Consulte pour : Vomissements avec épigastralgies
- Examen: sensibilité épigastrique , GVH contrôlée sur le plan cutané
- FOGD : Gastrite antrale congestive avec ulcérations
- La biopsie n'a pas montré de signe de GVH mais a mis en évidence des cellules à inclusions faisant suspecter une maladie à CMV.

BIOPSIE DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE



Cellules de grande taille avec inclusions caractéristiques (noyau + cytoplasme).

CAS CLINIQUE : EVOLUTION POST GREFFE



30

Quel examen biologique demanderiez vous pour confirmer ce diagnostic?

1/Hybridation In situ

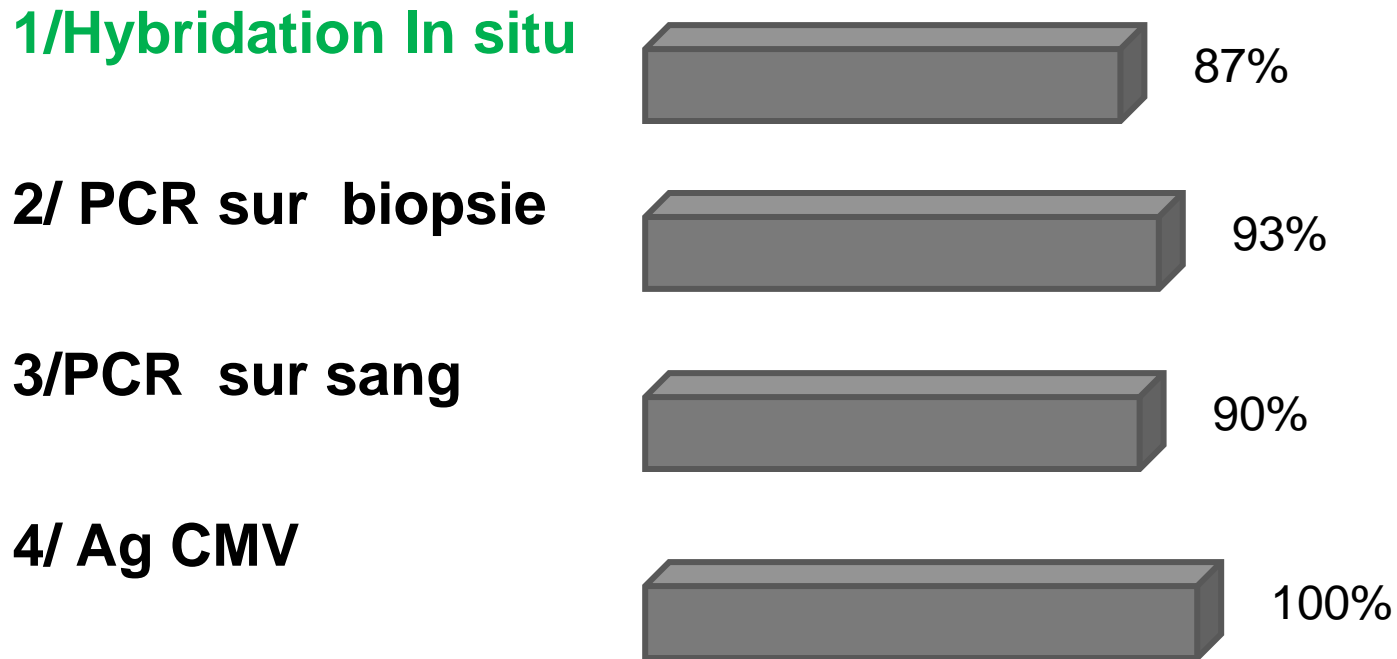
2/ PCR sur biopsie

3/PCR sur sang

4/ Ag CMV

CAS CLINIQUE : EVOLUTION POST GREFFE

Quel examen biologique demanderiez vous pour confirmer ce diagnostic?



Ganciclovir x 21 J

(FOS en 2^{ème} ligne)

B

CONCLUSIONS

- **Réactivation CMV post allogreffe de CSH : 40 à 80 %**
- **Période de risque : J30-J100 (voire J240)**
- **FR: Statut R+, GVHD, Corticothérapie...**
- **Dépistage précoce systématique de la réactivation CMV par Ag PP65 ou PCR jusqu'à J100 voir au-delà si immunodépression sévère**
- **TTT préemptif de la réactivation CMV permet de réduire l'incidence de la maladie à CMV**

TRAQUER LE DEMON DORMANT DES SON REVEIL

Réactivation
Asymptomatique



Maladie à CMV



Diagnostic précoce
TTT préemptif

MERCI