

CMV EN GREFFE RENALE

Rédacteurs : Nathan KASRIEL

Relecteur : Hélène FRANCOIS, Adrien FLAHAULT et Dany Anglicheau

1. Points clés – à ne pas manquer

Primo-infection : traitement en urgence

Y penser devant toute fièvre du greffé rénal

2. Physiopathologie

Herpès virus strictement humain, transmis par sécrétions, voie sexuelle, périnatale et greffes. Latent dans les cellules CD34+ et monocytes, il se réactive en contexte d'immunosuppression, augmentant la morbi-mortalité chez les greffés.

3. Définition

3.1. Infection à CMV

L'infection à CMV est définie comme l'isolement du virus ou de protéines virales ou d'acides nucléiques dans tout échantillon de liquide ou de tissu.

3.2. Syndrome CMV

≥ 1 critère biologique	○ PCR CMV sur sang total ○ PCR CMV sur plasma ○ Antigénémie pp65 (plus utilisée à l'heure actuelle)
<u>ET</u> ≥ 2 critères cliniques	○ Fièvre ≥38 °C ≥ 2 jours sans autre cause identifiée ○ Douleurs musculaires / courbatures générales, maux de tête, asthénie nouvelle ou accrue ○ Leucopénie <3500/μL ○ Neutropénie <1500/μL ○ ≥5 % de lymphocytes atypiques ○ Thrombopénie <100 000/mm³ ○ Cytolyse : ASAT/ALAT >2N

3.3. Maladie à CMV

Maladie prouvée à CMV	a) Symptômes cliniques appropriés b) Mise en évidence du CMV dans le tissu de l'organe concerné par : - o Des altérations cytopathiques dues au CMV - o La détection de l'Ag CMV par immunohistochimie
Maladie possible à CMV	a) Symptômes cliniques appropriés b) Taux élevés d'ADN viral détectés par PCR dans le tissu de l'organe concerné
Rétinite à CMV	Seule localisation clinique pour laquelle les symptômes et/ou signes sont suffisamment caractéristiques pour permettre un diagnostic de maladie avérée. Test de détection du CMV tissulaire non nécessaire.

4. Facteurs de risques

- **Discordance sérologique entre le donneur (D) et le receveur (R) du rein**
 - o Haut risque : D+/R- (primo infection)
 - o Risque intermédiaire : R+ (réactivation)
 - o Faible risque : D-/R- (primo infection)
- Induction par sérum antilymphocytaire
- Belatacept
- Mismatch HLA entre D et R
- Rejet
- Certains polymorphismes génétiques

5. Clinique

Atteintes d'organes les plus fréquentes :

- **Digestif** : Colite
- **Hépatite**
- **Atteinte hématologique**
- **Respiratoire** : pneumopathie

Divers autres organes peuvent être atteints :

- Néphrite
- Encéphalite
- Cholécystite
- Pancréatite
- Rétinite, ...

Recherche systématique de co-infections bactériennes (fréquentes, impactant le pronostic vital).

6. Diagnostic et examens complémentaires

Quand l'évoquer ? Fièvre, diarrhée, anomalies du bilan hépatique, cytopénies et atteinte respiratoire basse particulièrement évocatrices.

Examens complémentaires :

- **PCR CMV sanguine**
- **Prélèvements tissulaires** : non réalisés de manière systématique. À discuter au cas par cas en cas de doute diagnostique.

7. Prise en charge

Un traitement antiviral direct doit être instauré dès le diagnostic posé en cas de :

- **Primo-infection à CMV**, y compris asymptomatique
- **Syndrome ou Maladie à CMV**

Devant une infection à CMV asymptomatique chez le receveur séropositif, le traitement sera discuté eu cas par cas.

Le traitement de 1^{ère} intention comprend :

- **VALGANCICLOVIR** *per-os* 900mg 2 fois par jour (à adapter à la fonction rénale)
- Ou **GANCICLOVIR** IV 5 mg/kg/12h (à adapter à la fonction rénale) à privilégier si :
 - o Atteinte d'organe grave engageant le pronostic vital / fonctionnel
 - o Colite à CMV profuse (biodisponibilité non assurée).
 - o *Il pourra secondairement être relayé par voie orale en cas d'évolution favorable.*

Suivi :

- PCR CMV sanguine hebdomadaire
- NFS (*toxicité médullaire du traitement*).

Durée de traitement :

- Minimum 15 jours
- N'arrêter qu'après 1 PCR CMV ultrasensible sanguine négative ou 2 PCR CMV à plus de 5 jours d'intervalle dont les résultats sont inférieurs au seuil de quantification.

8. Cas particulier de l'infection/maladie réfractaire

!! Concertation avec un centre expert en cas d'infection à CMV réfractaire recommandée

Définitions :

Infection/maladie à CMV réfractaire	Absence de diminution de la PCR CMV sanguine de $>1 \log_{10}$ après ≥ 15 jours de traitement bien conduit à dose adaptée
Infection/maladie à CMV résistante	Infection à CMV réfractaire + mutation génétique de la souche virale responsable d'une diminution de la sensibilité à un ou plusieurs antiviraux.

Conduite à tenir :

- **Recherche de résistance** si stagnation de la PCR CMV_{sanguine} après 15 jours de traitement bien conduit.
- **Diminution de la charge immunosuppressive** quelle que soit les modalités (↘ résiduelles d'anticalcineurines, ↘ / arrêt antimétabolites, relai inhibiteur mTor)
- **Traitement de seconde ligne** par Maribavir ou Foscarnet

9. Stratégies de prévention

Les deux types de stratégies sont à l'heure actuelle d'efficacité comparable sur la survenue de maladies à CMV avec nécessité de traitement. Le choix est guidé par la préférence du centre et la faisabilité.

	Prophylaxie VGCv	Prophylaxie LET	Thérapie préemptive
Infection/DNAmie CMV précoce	Rare	Rare	Fréquent
Prévention de la maladie à CMV	Bonne efficacité	Bonne efficacité	Bonne efficacité
CMV tardif (infection/maladie)	Fréquent	Fréquent	Rare
Résistance à l'agent utilisé	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent (avec tests hebdomadaires)
Facilité de mise en œuvre	Facile	Facile	Plus difficile
Prévention des autres virus herpétiques	Prévient HSV, VZV	Ne prévient pas	Ne prévient pas
Autres infections opportunistes	Peut prévenir	Inconnu	Inconnu
Coûts	Coût du médicament	Coût du médicament significatif	Coût de la surveillance
Sécurité	Myélosuppression	Interactions médicamenteuses	Moins de toxicité médicamenteuse
Prévention du rejet	Peut prévenir	Inconnu	Inconnu
Survie du greffon	Peut améliorer	Inconnu	Peut améliorer

9.1 Stratégie de prophylaxie universelle

Principe : Antiviral direct à posologie préventive instauré dans les 7 premiers jours post-greffe.

Pour les patients à risque intermédiaire (cf 4) : VALGANCICLOVIR 900mg / jour à adapter à la fonction rénale

Pour les patients à haut risque (cf 4) :

- VALGANCICLOVIR 900mg/ jour
- Ou chez les D+/R- LETERMOVIR 480mg/jour (240mg/jour si association avec la ciclosporine).

Durée :

- Selon le risque sérologique
- De 3 mois pour un risque intermédiaire à 6 mois pour les patients à haut risque.

Précautions / surveillance :

VALGANCICLOVIR	- NFS régulière (myélotoxicité) - Fonction rénale pour adaptation
LETERMOVIR	- Diminuer la dose de TACROLIMUS d'environ 50% à l'instauration du traitement - Association à une prophylaxie par VALACICLOVIR (prévention récurrence HSV et VZV).

9.2 Stratégie préemptive

Principe :

- Surveillance hebdomadaire de la PCR CMV sanguine
- Traitement antiviral curatif le cas échéant. Le seuil de traitement n'est pas consensuel.
- **Pour les patients à haut risque**, initier un traitement dès la positivité de la PCR CMV sanguine devant le haut risque d'évolution vers une maladie à CMV.
- **Pour les patients à risque intermédiaire**, le seuil dépend du centre. Il peut être retenu à titre d'exemple sur PCR sur sang total le seuil de 5000 IU/mL

9.3 Stratégie immuno-guidée

L'évaluation de la réponse cellulaire au CMV quelle que soit la technique (ELISA, ELISpot, ICS, coloration MHC-multimère) est actuellement implémentable en pratique clinique :

- **Sa positivité à partir de J14 post-greffe** chez le patient à **risque intermédiaire** autorise l'arrêt de la stratégie de prévention, quel que soit le régime d'induction utilisé
- **Sa positivité à partir de M1 post-greffe** chez le patient à **risque intermédiaire** dans le cadre d'une **stratégie préemptive** permet de sursoir à un traitement antiviral en cas de positivité d'infection à CMV asymptomatique

10. Bibliographie

Ljungman P et al. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. Clin Infect Dis. 2024

Kotton CN, et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. Transplantation. 2025