



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**TRANSPLANTATION CARDIAQUE ET RISQUE INTERMEDIAIRE D'INFECTION A
CYTOMEGALOVIRUS : EXPERIENCE LILLOISE DE 2005 A 2014**

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2016 à 16 heures

Au Pôle Recherche

Par Virginie LACROIX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Professeur André VINCENTELLI

Madame le Docteur Céline GOEMINNE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LEROY

Travail du Service de Réanimation de Chirurgie Cardio Vasculaire

Travail du Laboratoire de Virologie

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

- CGUA BO : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au bloc opératoire
- CP BO: nombre de concentrés plaquettaires administrés au bloc opératoire
- PFC BO: nombre de plasma frais congelés administrés au bloc opératoire
- CGUA J3 : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au cours des trois premiers jours
- CP J3 : nombre de concentrés plaquettaires administrés au cours des trois premiers jours
- PFC J3 : nombre de plasma frais congelés administrés au cours des trois premiers jours
- D-/R+ : Donneur CMV -/ Receveur CMV +
- D+/R+ : Donneur CMV +/ Receveur CMV +
- ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation
- CMV : Cytomégalovirus
- HLA : Human Leucocyte Antigen
- HSV : Herpes Simplex Virus
- PCR : polimerase chain reaction
- MMF : mycomofétil phénolate
- VZV : Varicelle Zona Virus

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. La greffe cardiaque en France en 2015 : états des lieux.....	2
A. Epidémiologie	2
B. Caractéristiques de la population greffée cardiaque	3
II. Le Cytomégalovirus.....	4
A. Epidémiologie	4
B. Définitions	6
C. Morbi-Mortalité liée au CMV	7
III. Les différentes stratégies préventives	7
A. Stratégie prophylactique	8
B. Stratégie préemptive.....	8
C. Les traitements de lutte anti CMV	9
IV. Justification de l'étude	10
V. Objectifs de l'étude	11
Matériel et méthodes	12
I. Lieu et patients.....	12
II. Protocole de transplantation au CHRU de Lille	13
III. Prise en charge du CMV en transplantation cardiaque au CHRU de Lille	14
V. Définition de l'infection à CMV dans notre étude.....	17
VI. Définition du score de risque d'infection à CMV	17
VII. Définition du score de gravité en réanimation.....	17

VIII. Critère de jugement principal	17
IX. Analyses statistiques	18
Résultats	19
I. Population générale	19
II. Population à risque intermédiaire d'infection à CMV	21
A. Caractéristiques générales	22
B. Caractéristiques concernant les conditions de la greffe	23
C. Caractéristiques de l'immunosuppression	24
III. Population développant une infection à CMV	24
A. Caractéristiques générales	24
B. Incidence de l'infection à CMV	26
C. Facteurs prédictifs de réplication du CMV	27
D. Analyse multivariée des facteurs de risque d'infection à CMV	30
IV. Population développant une maladie à CMV	30
A. Différents types d'atteintes de la maladie à CMV	30
B. Incidence de la maladie à CMV par année.....	31
C. Probabilité de maladie à CMV en fonction de la charge virale	32
D. Facteurs de risque de maladie à CMV	32
E. Analyse multivariée des facteurs de risque de maladie à CMV.....	35
V. Devenir des patients infectés et malades à CMV	35
Discussion	37
I. Incidence de l'infection et de la maladie à CMV	37
II. Caractéristiques de l'infection à CMV	39
III. Facteurs de risque d'infection à CMV	40
A. Transfusion de concentrés plaquettaires les 3 premiers jours post opératoires	40

B. Influence du traitement d'induction de l'immunosuppression	43
C. Le rejet	44
D. Score de gravité en réanimation.....	45
IV. Facteurs de risque de maladie à CMV	45
A. Charge virale élevée.....	45
B. Reprise chirurgicale : facteur protecteur de maladie à CMV	46
V. Finalement peu de facteurs de risque d'infection à CMV identifiés, notre méthode préemptive est elle justifiée ?	46
VI. Les enjeux du traitement prophylactique.....	48
A. Impact sur la survie.....	48
B. Lutte contre les souches résistantes	48
C. Maladie à CMV tardive.....	49
D. CMV et maladie coronaire du greffon : la controverse !	49
VII. Perspectives.....	50
A. L'avenir : les inhibiteurs m TOR.....	50
B. Vers une détection plus précoce du cytomegalovirus ?	52
C. Une autre piste de l'immunité à explorer : l'administration d'immunoglobulines	53
VIII. Limites de l'étude	54
Conclusion.....	56
Références bibliographiques.....	57

RESUME

Contexte: Le cytomégalovirus constitue un enjeu majeur dans la prise en charge du patient greffé cardiaque. La stratification du risque de séroconversion post transplantation permet de décider d'une stratégie de prévention. Au CHRU de Lille, les patients à risque intermédiaire Receveurs+ bénéficient d'un traitement préemptif. Le but de notre étude est de rechercher des facteurs de risque de séroconversion afin d'affiner la stratification du risque.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, monocentrique. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque au CHRU de Lille entre janvier 2005 et décembre 2014 receveurs + étaient analysés. Le suivi se faisait par PCR CMV ou recherche d'antigénémie pp65.

Résultats : Au total, 64 patients ont été inclus dans l'étude : 77 % présentaient une infection à CMV et 27 % une maladie à CMV. Un score de gravité élevé constituait un facteur de risque d'infection à CMV. La charge virale élevée favorisait la maladie à CMV. La transfusion de plaquettes jusque J3 post opératoire et la reprise chirurgicale étaient identifiées comme facteurs protecteurs de la maladie à CMV ($p=0,027$ et $p=0,020$ respectivement).

Conclusion: Dans cette cohorte de patients à risque intermédiaire, la stratégie préemptive était associée à un haut niveau d'infection à CMV, nous incitant à envisager une stratégie prophylactique chez ces patients bénéficiant d'un traitement d'induction par sérum anti lymphocytaire.

Mots Clefs : transplantation cardiaque ; réplication ; cytomégalovirus ; méthode préemptive.

INTRODUCTION

I. La greffe cardiaque en France en 2015 : états des lieux

A. Epidémiologie

La transplantation cardiaque est à ce jour le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale. Elle permet d'augmenter la survie des patients âgés de 18 à 60 ans de 147 mois (1).

Réalisée pour la première fois au Cap (Afrique du sud) en 1967 par le Dr. Barnard (2), la greffe cardiaque a connu un véritable essor dans les années 1980 avec l'arrivée des traitements immunosuppresseurs.

En France, 12265 patients ont pu en bénéficier depuis 1968, année de la première transplantation cardiaque enregistrée dans le logiciel CRISTAL. Au 31 décembre 2014, 4441 patients vivant avec un greffon fonctionnel (1) ont été recensés.

Le nombre total de greffe est en constante augmentation avec 3 % de patients supplémentaires en 2014 par rapport à 2013. Cinq cent soixante dix nouveaux patients ont été inscrits sur liste d'attente en 2014. L'incidence d'inscription sur liste a augmenté de 1 par million d'habitant par rapport à 2009 avec 8,6 malades inscrits par million d'habitants.

B. Caractéristiques de la population greffée cardiaque

En 2014, 39 % des patients avaient plus de 55 ans, et 5,7 % étaient des enfants. La moyenne d'âge des donneurs était de 44,2 ans. De 2009 à 2014, 50 % des patients inscrits sur liste d'attente étaient greffés dans les quatre mois avec des variabilités importantes selon les centres : l'incidence cumulée de greffe à 3 mois était de 67 % à l'hôpital Bichat, de 26 % au centre hospitalier de Toulouse et de 36 % au CHRU de Lille.

Huit pour cent des patients étaient sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou avec un cœur artificiel total au moment de la greffe, 17,2 % étaient sous assistance de courte durée type ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation). Les cardiopathies les plus fréquentes conduisant à la greffe étaient les cardiopathies dilatées (48,2 %) et les cardiopathies ischémiques (31 %) (1).

Les facteurs favorisant l'accès à la greffe cardiaque étaient: le groupe sanguin (meilleur accès à la greffe pour les patients des groupes AB et B), la notion de superurgence (75 % de chance d'être greffé en superurgence 1 contre 30 % en son absence), l'âge (les enfants bénéficient d'une priorité également).

En 2014, la pénurie des greffons estimée par le nombre total de candidats à une greffe pour un greffon était de 2,1, stable par rapport à 2013. Vingt sept pourcents des donneurs en état de mort encéphalique étaient prélevés d'un greffon cardiaque, ce nombre était en augmentation de 4 % sur la période allant de 2011 à 2013.

Le nombre de malades restant inscrits sur liste d'attente au 1er janvier 2015 était de 364, en augmentation de 8 % par rapport à l'année précédente. Les malades inscrits entre 2011 et 2014 avaient 67 % de chance d'être greffés après un an d'attente et 13 % de risque de décéder.

L'incidence de sortie de liste pour aggravation de l'état médical et de décès pour 100 patients-années était de 24 %.

Après transplantation cardiaque, le taux de survie du receveur était de 75 % à 1 an, 66 % à 5 ans, 54 % à 10 ans.

Dans l'année qui suivait la greffe, les principales complications rencontrées étaient hémodynamiques (dysfonction du greffon), immunologiques (rejet hyperaigu, aigu ou chronique) et infectieuses (principalement liées à l'immunosuppression) (3). Selon Hsu *et al.*, 51 % d'entre elles étaient d'origine bactériennes, 27 % virales et 8 % fongiques. Une infection virale sur quatre était liée au cytomégalovirus (CMV) (4).

II. Le Cytomégalovirus

A. Epidémiologie

Le CMV est une des infections virales les plus fréquentes dans les suites de la transplantation cardiaque. Sa prévalence varie géographiquement allant de 60 % à 100 % dans certaines régions des pays développés (5,6). Il est pourvoyeur d'une morbidité importante et d'une mortalité non négligeable (7). Hartmann *et al.* ont observé que l'infection et la maladie à CMV étaient des facteurs de risque de rejet (risques relatifs respectifs de 1,6 et 2,5) et que l'infection à CMV, même asymptomatique, était un facteur de risque de mortalité à long terme chez les patients greffés rénaux (risque relatif de 2,79) (7).

Le CMV est un virus opportuniste appartenant à la famille des Herpesviridae (comprenant également le Varicelle Zona Virus, l'Herpes Simplex Virus, l'Epstein Barr Virus). Après une primo-infection, il persiste à l'état latent dans les ganglions nerveux. C'est lors d'une immunodépression passagère ou chronique que le virus peut alors à nouveau s'exprimer et devenir pathogène (8). Ainsi, chez le patient transplanté d'organe solide, l'infection peut se manifester sous forme (5):

- d'une primo-infection chez un receveur séronégatif avant la greffe Donneur+ / Receveur- (D+/R-) ou Donneur- / Receveur- (D-/R-);

- d'une réactivation d'une infection latente chez un receveur séropositif au décours du traitement immunosuppresseur D-/R+ également possible chez le D+/R+ ;

- d'une réinfection du receveur séropositif par une souche différente transmise par l'organe greffé (D+/R+).

L'incidence cumulée d'infection à CMV varie selon le type d'organes greffés, le statut sérologique du donneur et du receveur, la stratégie de prévention employée (stratégie prophylactique ou préemptive).

L'incidence de l'infection à CMV est comprise entre (9):

- 9 et 35 % chez les greffés cardiaques ;
- 8 à 32 % chez les greffés rénaux ;
- 22 à 29 % chez les greffés hépatiques ;
- 39 à 41 % chez les greffés pulmonaires ;
- 50 % chez les greffés pancréatiques.

L'incidence de la maladie à CMV est respectivement de (9) :

- 25 % chez les greffés cardiaques ;
- 8 % chez les greffés rénaux ;
- 29 % chez les greffés hépatiques ;
- 39 % chez les greffés pulmonaires ;
- 50 % chez les greffés pancréatiques.

B. Définitions

L'infection à CMV est définie par une PCR (polymerase chain reaction) CMV ou une antigénémie pp 65 positive (10,11). Le patient peut être, lors d'une infection à CMV, parfaitement asymptomatique.

La maladie à CMV comporte deux entités :

- le syndrome à CMV qui est défini par des signes généraux tels qu'une fièvre, une asthénie, et des signes biologiques marqués par une leuco-neutropénie et une cytolyse hépatique (12) ;
- la maladie à CMV avec invasion tissulaire qui peut comprendre des ulcérations du tube digestif, des troubles de l'hématopoïèse (thrombocytopénie, leuconeutropénie), une chorioretinite, une atteinte du système nerveux central et périphérique, une hépatite, une pneumopathie, une myocardite, une néphrite, une pancréatite (12,13).

C. Morbi-Mortalité liée au CMV

On distingue les effets directs des effets indirects de l'infection à CMV (12). Les effets directs comportent le syndrome CMV et la maladie à CMV.

Les effets indirects du virus peuvent être à l'origine d'un rejet du greffon (aigu ou chronique) (13) et du fait de ses propriétés immunomodulatrices, d'infections fongiques (pneumocystose, aspergillose), bactériennes (14), et parasitaires, d'un diabète (15), d'un lymphome post transplantation compliquant une infection à EBV (Epstein Barr virus) (16), d'une surmortalité avec un risque relatif de décès de 2,79 (7).

III. Les différentes stratégies préventives

La prévention et le traitement précoce de la maladie à CMV constituent donc un enjeu majeur en transplantation cardiaque. Des recommandations internationales réactualisées en 2013 identifient différentes méthodes de prévention selon le niveau de risque d'infection (17).

On distingue :

- la prophylaxie qui consiste à traiter de façon systématique durant 3 à 6 mois les patients receveurs à haut risque d'infection (D+/R-) ;
- la stratégie préemptive qui vise à traiter uniquement les patients présentant une PCR (polymerase chain reaction) CMV ou antigénémie pp65 se positivant dans les suites de la transplantation.

A. Stratégie prophylactique

Elle permet de prévenir les infections précoces à CMV mais également les coinfections à HSV (herpes simplex virus) et VZV (varicelle zona virus). La durée préconisée est de 3 à 6 mois (18).

De nombreuses études ont montré que la stratégie prophylactique améliorait la survie des patients. Ainsi, Kliem *et al.* ont observé qu'elle permettait d'obtenir une réduction de 65 % du risque d'infection à CMV chez des patients greffés rénaux avec une amélioration significative de la survie du greffon à 4 ans (19).

L'étude IMPACT, réalisée chez des transplantés rénaux, a également montré qu'une prophylaxie prolongée (200 jours versus 100 jours) diminuait l'incidence de la maladie à CMV (21,3 % vs. 38,7 %, $p < 0.001$) (20).

Cependant, cette stratégie engendre des coûts supplémentaires importants et est responsable de maladies à CMV tardives chez les transplantés cardiaques (risque relatif de 4,11) (21).

B. Stratégie préemptive

La stratégie préemptive diminue quant à elle l'incidence de l'infection et des maladies à CMV tardives (21). Elle est par ailleurs moins onéreuse (bien que le monitoring des PCR CMV hebdomadaires engendre également des coûts) et entraîne moins de leucopénies (21). En revanche, elle est responsable de résistances aux traitements (estimées à 2,2 %) (22), nécessite un suivi hebdomadaire des marqueurs biologiques du CMV et ne prémunit pas les patients des effets indirects du virus.

Au CHRU de Lille, un traitement curatif est débuté dans le cadre de la stratégie préemptive en cas de:

- réactivation symptomatique du CMV ;
- majoration de la charge virale malgré l'adaptation du traitement immunosuppresseur ;
- complications associées à l'infection à CMV (aspergillose, rejet à la biopsie).

C. Les traitements de lutte anti CMV

1. Ganciclovir : Cymévan®

Il s'agit d'un inhibiteur nucléosidique qui s'administre par voie intra veineuse à la posologie de 5mg/kg deux fois par jour. C'est également un anti HSV et anti VZV. Sa demi vie sérique est de 3 heures, sa liaison protéique est faible (de l'ordre de 1 à 2 %), mais il présente une bonne diffusion cellulaire. Il est éliminé par voie rénale par filtration glomérulaire (18).

2. Valganciclovir : Rovalcyte®

Le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir. Il présente une biodisponibilité orale de l'ordre de 60 %. Cet ester vanilé du ganciclovir se convertit après passage digestif. Sa posologie est de 900mg deux fois par jour (18,23). L'étude VICTOR menée chez 321 transplantés d'organes solides a permis de montrer que le valganciclovir administré par voie orale n'était pas inférieur au ganciclovir administré par voie intraveineuse (23).

3. Foscavir : Foscarnet®

C'est un analogue des pyrophosphates. Son intérêt réside dans le traitement des maladies à CMV ayant acquis une résistance au ganciclovir. Il permet également de traiter les virus HSV et VZV. Il comporte une toxicité rénale.

Ces trois traitements sont pourvoyeurs de leuconéutropénies, de thrombopénies, d'anémies et de diarrhées.

IV. Justification de l'étude

Devant la morbi-mortalité importante liée à l'infection à CMV, il semble donc nécessaire d'identifier les patients à risque d'infection. Un receveur séronégatif associé à un donneur séropositif (D+/R-) est connu pour être à très haut risque d'infection à CMV (risque relatif de 2,6) (24). Il nécessite donc un traitement prophylactique selon les recommandations de 2013, d'autant plus que l'incidence cumulée, dans la première année de la maladie à CMV, est de 47 % dans ce groupe de patients à risque élevé (5).

Les stratégies de prise en charge du CMV après transplantation cardiaque restent débattues concernant les patients à risques intermédiaires (Receveurs +). Les recommandations internationales de 2013 (17) préconisent, par manque d'études comparatives dans ce sous groupe de patients, la méthode prophylactique durant les 3 premiers mois post transplantation (recommandations faibles, de bas niveau de preuve). Les recommandations espagnoles de 2016 jugent les deux stratégies de prévention acceptables (26).

Sachant qu'au CHRU de Lille, les patients à risque intermédiaire bénéficient d'une méthode préemptive et compte tenu de l'absence d'études comparatives visant à évaluer l'efficacité d'une méthode par rapport à une autre, il nous a paru pertinent d'étudier le risque d'infection à CMV au sein de cette cohorte de patients transplantés cardiaques.

V. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était donc de rechercher des facteurs de risque péri-opératoires de réplication du CMV après transplantation cardiaque dans le groupe de patients à risque intermédiaire « receveur positif » (D-/R+ ou D+/R+).

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- D'évaluer l'impact d'une stratégie préemptive ;
- De rechercher une corrélation entre la charge virale (PCR quantitative) et les effets directs et indirects du CMV dans ce groupe de patients.

MATERIEL ET METHODES

I. Lieu et patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique réalisée dans le service de chirurgie cardio vasculaire du centre hospitalier régional et universitaire de Lille. Tous les patients présentant un risque intermédiaire d'infection à CMV (donneur - / receveur + et donneur + / receveur +) et ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque entre le 1er Janvier 2005 et le 31 décembre 2014 ont été inclus.

Ce travail a été réalisé après autorisation de la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés).

Les critères d'exclusion étaient :

- un risque élevé d'infection à CMV (donneur + / receveur -) ;
- un risque faible d'infection à CMV (donneur - / receveur -) ;
- un suivi de transplantation réalisé au CHRU de Lille avec une transplantation cardiaque réalisée dans un autre centre hospitalier ;

Les critères de non évaluation étaient l'absence de surveillance par antigénémie ou PCR dans les suites de la transplantation.

II. Protocole de transplantation au CHRU de Lille

La transplantation cardiaque est classiquement réalisée en « isogroupe », exceptée en cas de greffe en superurgence (SU). Les SU1 correspondent aux patients sous inotropes ou sous ECMO, les SU2 aux patients porteurs d'Heart Mate II avec complications thromboemboliques ou septiques. Pour chaque transfusion sanguine, les culots globulaires sont isogroupes, isorhésus, phénotypés, déleucocytés, CMV négatifs et irradiés.

Deux protocoles d'immunosuppression, avec ou sans induction, encadrent la greffe.

Les protocoles sans induction sont réservés aux patients à risque infectieux majeur et âgés de plus de 60 ans, sans facteur de risque de rejet.

Avant 2013, la majorité des patients bénéficiait d'une induction par SALL (Thymoglobulines). Depuis 2013, l'induction est réalisée par SALL ou SIMULECT.

L'induction par SALL est indiquée chez les patients à haut risque de rejet et n'ayant pas de sur-risque infectieux. Le haut risque de rejet était défini par un âge de moins de 55 ans, un mismatch HLA important entre donneur et receveur, une peau noire. La posologie du SALL est de 1,5 mg/kg à J0 et à J1. Une troisième injection est réalisée à J2 postopératoire seulement si le taux de CD3 est supérieur à 20/mm³.

L'induction par SIMULECT (Basiliximab), réalisée au CHRU de Lille depuis 2013 est indiquée chez les patients présentant un antécédent de cancer, un risque de rejet faible ainsi que chez les patients à haut risque infectieux. Il s'agit principalement de patients de plus de 55 ans, porteurs d'un Heartmate II ou d'une ECMO, en sepsis

évolutif, sans immunisation HLA, et n'ayant pas la peau noire. Une ampoule de 20 mg est administrée au bloc opératoire.

Ces deux protocoles sont complétés initialement par des injections de Solumedrol® et de Cellcept® (MMF). L'anticalcineurine est débuté quant à elle entre J3 et J5 pour le protocole SALL, et au plus tard à J3 pour le SIMULECT. Il s'agit de ciclosporine ou de tacrolimus.

Une antibioprofylaxie par Kefandol® est réalisée. Une antibiothérapie à large spectre est discutée avec les infectiologues si le patient est hospitalisé avant la greffe, selon la documentation bactériologique et fongique.

Les ganglions du donneur sont systématiquement acheminés au laboratoire d'immunologie afin de réaliser le crossmatch.

III. Prise en charge du CMV en transplantation cardiaque au CHRU de Lille

Une sérologie CMV est réalisée en pré-greffe chez le donneur et chez le receveur et reste disponible dans leur dossier CRISTAL. Un receveur est qualifié CMV + en cas de sérologie positive pour les IgG et négative pour les IgM.

La stratégie de prévention du CMV dans notre population à risque intermédiaire est préemptive. La surveillance de l'infection à CMV est réalisée selon la date de greffe soit par antigénémie, soit par PCR (polymerase chain reaction) mesurée 2 fois par semaine durant l'hospitalisation en réanimation puis lors de chaque biopsie cardiaque au cours du suivi. La première biopsie cardiaque est réalisée entre J10 et J15 pour les inductions avec du SALL et, entre J7 et J10, pour les inductions avec du SIMULECT, la seconde est réalisée trois semaines plus tard ou plus précocement en cas de suspicion de rejet. Les patients bénéficient ensuite d'une biopsie par mois pendant 6 mois puis d'une biopsie tous les deux mois pendant six mois, sous réserve d'une absence de rejet. Le suivi systématique par biopsie est ensuite interrompu au bout d'un an (toujours sous réserve d'une absence de rejet).

En cas de charge virale élevée (supérieure à 4 log 10), une antigénémie CMV peut être réalisée. Un traitement antiviral par CYMEVAN® (10mg/kg/j) ou ROVALCYTE® (900mg*2/j) est instauré en cas de :

- réactivation CMV symptomatique ;
- majoration de la charge virale malgré l'adaptation du traitement immunosuppresseur ;
- complication telle qu'une aspergillose ou un rejet à la biopsie, même en cas de PCR CMV faiblement positive.

IV. Données recueillies

Les données recueillies étaient :

- Les caractéristiques générales du receveur : âge, sexe, Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), stade NYHA, le type de cardiopathie motivant la greffe, les facteurs de risque cardiovasculaires du patient (hypertension artérielle, diabète, obésité (définie par un BMI supérieur à 30 kg/m²), dyslipidémie, tabagisme actif ou sevré, antécédent de coronaropathie) ;
 - Les caractéristiques du donneur : âge, sexe, statut CMV ;
 - Les caractéristiques de la greffe : temps d'attente sur liste de greffe, caractère urgent ou non de la greffe, présence ou non d'une ECMO ou d'un HeartMate II en pré-greffe, état de choc, durée d'ischémie froide ;
 - Les caractéristiques de l'immunosuppression telles que l'immunisation HLA, le résultat du crossmatch réalisé a posteriori, les traitements immunosuppresseurs utilisés ;
 - le nombre de culots globulaires unité adulte (CGUA), de concentrés plaquettaires (CP), et de plasma frais congelés (PFC) administrés en per opératoire et durant les trois premiers jours postopératoires ;
 - la notion de reprise post opératoire, de dysfonction du greffon, de sepsis défini selon les critères du consensus international (25) ou de choc septique ;
 - la présence d'une insuffisance rénale en post opératoire, la durée de l'ECMO en réanimation, la notion de rejet et la durée d'hospitalisation.

V. Définition de l'infection à CMV dans notre étude

L'infection à CMV est définie par une PCR positive (supérieure à 500 copies) ou par une antigénémie positive (supérieure à 50 polynucléaires infectés pour 200000 cellules). Dans notre étude, la charge virale est considérée comme faible si elle est comprise entre 1 et 10 fois la norme et élevée au delà de 11 fois la norme.

VI. Définition du score de risque d'infection à CMV

Nous avons défini un score composite de risque d'infection à CMV regroupant 4 items : lymphopénie en réanimation, sepsis avant positivation, rejet avant positivation, SALL.

VII. Définition du score de gravité en réanimation

Nous avons également défini un score composite de gravité en réanimation qui comporte 5 items : ECMO en réanimation, ventilation prolongée (supérieure ou égale à 21 jours), dysfonction primaire du greffon, choc septique, épuration extra rénale.

VIII. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude est la mise en évidence d'une répllication à CMV, définie par une PCR positive (supérieure à 500 copies) ou une antigénémie

positive (supérieure à 50 polynucléaires infectés pour 200000 cellules) apparues de novo durant la première année post greffe chez les patients à risque intermédiaire d'infection à CMV : D+/R+, D-/R+.

IX. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de moyenne et d'écart-type ou de médiane et d'intervalle interquartiles selon les différentes variables analysées. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie bio statistique du CHRU de Lille. Les résultats ont été jugés statistiquement significatifs pour un $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Population générale

Cent quarante neuf patients suivis au CHRU de Lille ont bénéficié d'une transplantation cardiaque entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2014. Quatre vingt deux patients ont été exclus de l'étude : 28 patients (19 %) en raison d'un risque élevé d'infection à CMV (donneur + / receveur -) ; 35 patients (23 %) en raison d'un risque faible d'infection à CMV (donneur - / receveur -) (Figure 1).

Au total, 64 patients appartenant au groupe à risque intermédiaire ont été analysés : 32 donneur + / receveur +, 32 donneur - / receveur +.

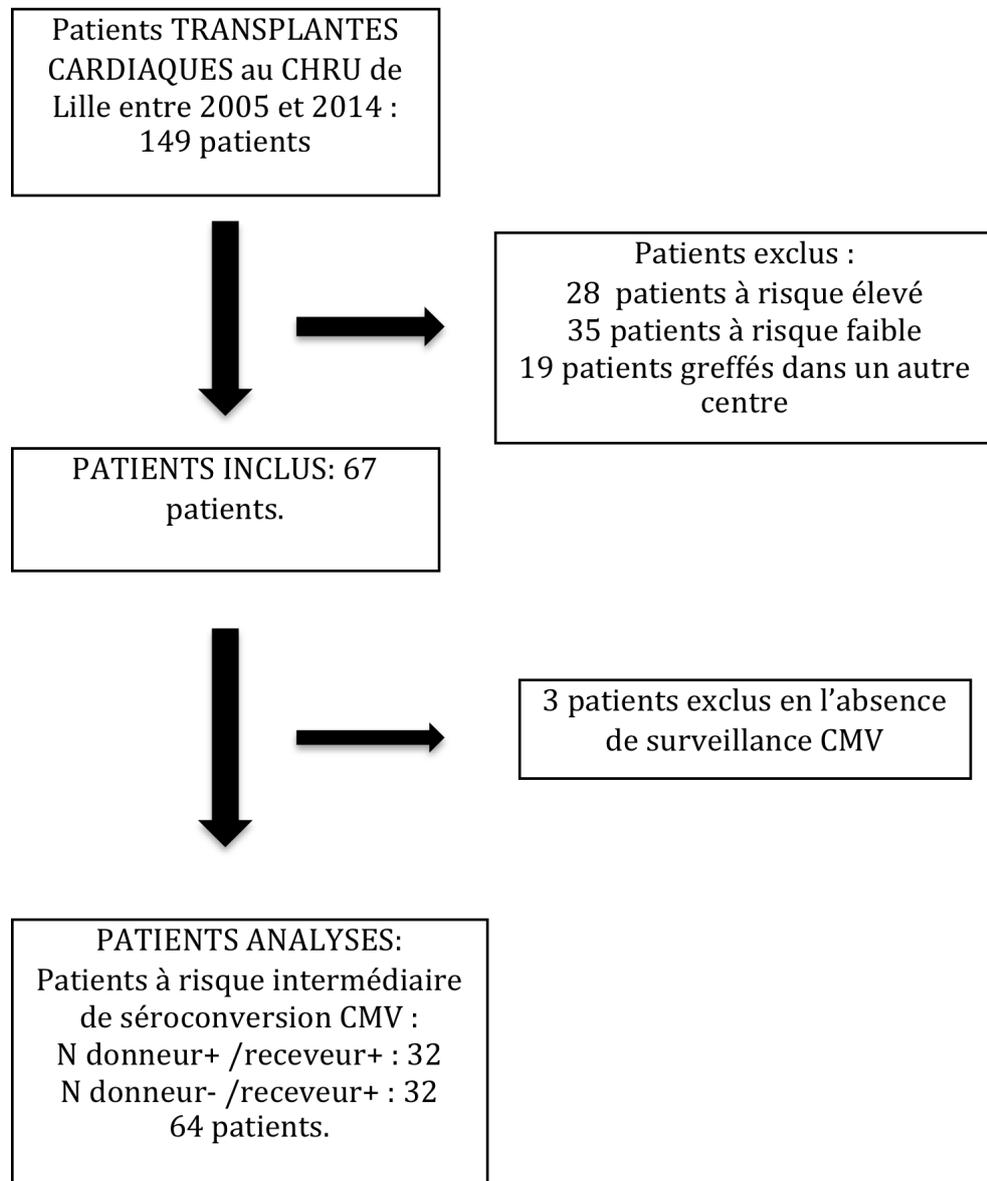


Figure 1 : Diagramme de flux analysant la population étudiée

II. Population à risque intermédiaire d'infection à CMV

L'âge moyen des receveurs + était de 48 ans (\pm 14). Le sex-ratio était de 2,3. Les cardiopathies dilatées et ischémiques étaient les principales étiologies motivant la greffe, avec respectivement 41 % et 25 % des patients (Tableau I).

L'Euroscore médian était de 20,1.

L'âge moyen des donneurs était de 40 ans (\pm 13), avec un sex-ratio de 1,5.

Le temps d'attente moyen sur liste de greffe était de 170 jours (\pm 295) (Tableau II). Trente six pour cent des greffes étaient réalisées dans le cadre d'un redux et 59 % dans un contexte de superurgence (SU). Quinze pour cent des patients étaient porteurs d'une ECMO en prégreffe, 16 % d'un Heart Mate II.

Quatre vingt sept pourcents des patients bénéficiaient d'un protocole d'induction par SALL (Tableau III).

A. Caractéristiques générales

	Infection à CMV n=49 (77 %)	Pas d'infection à CMV n=15 (23 %)	p	Population totale n=64
Age du receveur (année) : moyenne (±écart type)	45 (± 14)	52 (± 13)	0,745	48 (± 14)
Sexe masculin du receveur	26 (63 %)	19 (83 %)	0,521	45 (70 %)
Euroscore : moyenne (± écart type)	22 (± 12)	24 (± 14)	0,317	22 (± 13)
NYHA 4 receveur	18 (44 %)	13 (56 %)		31 (49 %)
Cardiopathie receveur				
Cardiopathie dilatée	15 (38 %)	10 (48 %)		25 (41 %)
Cardiopathie hypertrophique	7 (18 %)	1 (5 %)		8 (13 %)
Cardiopathie valvulaire	3 (8 %)	2 (10 %)		5 (8 %)
Cardiopathie ischémique	8 (20 %)	7 (33 %)		15 (25 %)
Cardiopathie autre	7 (18 %)	1 (5 %)		8 (13 %)
obésité receveur	6 (15 %)	4 (21 %)	0,23	10 (16 %)
Diabète receveur	6 (15 %)	2 (8 %)	1	8 (13 %)
Age du donneur (année) : moyenne (± écart type)	41 (± 13)	39 (± 14)		40 (± 13)
Sexe masculin du donneur	26 (63 %)	16 (70 %)		42 (66 %)
Donneur CMV +	23 (56 %)	9 (39 %)	0,237	32 (50 %)

Tableau I : Caractéristiques de notre population

B. Caractéristiques concernant les conditions de la greffe

	Infection CMV n=49 (77 %)	Pas d'infection CMV n=15 (23 %)	Population totale n=64	p
Temps d'attente sur liste de greffe (jours) : moyenne (±écart type)	150 (±251)	207 (±368)	170 (±295)	0,86
redux	13 (32 %)	10 (43 %)	23 (36 %)	0,764
Superurgence (SU TOTALE)	26 (63 %)	12 (52 %)	38 (59 %)	0,245
ECMO pré greffe	6 (15 %)	3 (14 %)	9 (15 %)	0,42
HMII pré greffe	5 (11 %)	5 (33 %)	10 (16 %)	0,101
Durée ischémie froide (minutes) : moyenne (± écart type)	163 (± 65)	176 (± 70)	167 (± 66)	0,475

Tableau II : Conditions de réalisation de la greffe

C. Caractéristiques de l'immunosuppression

	Infection CMV n=49 (77 %)	Pas d'infection CMV n=15 (23 %)	p	Population totale n=64 (%)
Immunsation HLA				
classe 1	8 (47 %)	1 (17 %)	0,67	9 (29 %)
classe 2	2 (12 %)	0 (0 %)	1	2 (9 %)
SALL	36 (88 %)	19 (86 %)	1,000	55 (87 %)
Crossmatch négatif	38 (100 %)	20 (100 %)		58 (100 %)
Régime d'immunosuppression				
Ciclosporine	21 (51 %)	19 (90 %)		40 (65 %)
Tacrolimus	24 (58 %)	6 (29 %)		30 (48 %)
Corticoides	41 (100 %)	21 (100 %)		62 (100 %)
Azathioprine	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)
MMF	41 (100 %)	20 (95 %)		61 (98 %)

Tableau III : Caractéristiques de l'immunosuppression

III. Population développant une infection à CMV

A. Caractéristiques générales

Au total, 77 % des patients à risque intermédiaire présentaient une infection à CMV (virémie) durant leur hospitalisation, soit près des 4/5 de notre population. Cinquante six pour cent étaient D+/R+, 44 % étaient D-/R+.

Le délai moyen d'apparition de la virémie à CMV était de 19 jours. Cinquante quatre pour cent des patients s'infectaient durant le premier mois d'hospitalisation (Figure 2). Le traitement curatif s'articulait autour deux molécules: le ganciclovir pour 25 % des patients

et le valganciclovir pour 58 % d'entre eux. Cinquante cinq pour cent des patients bénéficiaient d'un traitement curatif. La durée du traitement variait de 2 à 24 semaines (tableau IV).

	Patients infectés CMV	Population totale en %
	n= 49	77 %
Délai d'apparition de la virémie, jours, moyenne +/- SD	19 (\pm 9)	
Traitement curatif	27	55 %
Traitement anti CMV		
Ganciclovir	10	25 %
Valganciclovir	23	58 %
foscarnet	1	3 %
Durée du traitement :		
15 jours	2	9 %
21 jours	2	9 %
42 jours	5	22 %
84 jours	4	18 %
168 jours	1	4 %

Tableau IV : Caractéristiques de l'infection à CMV (virémie à CMV)

Au sein de notre population à risque intermédiaire, 54 % des patients développaient leur virémie au cours du 1er mois post transplantation.

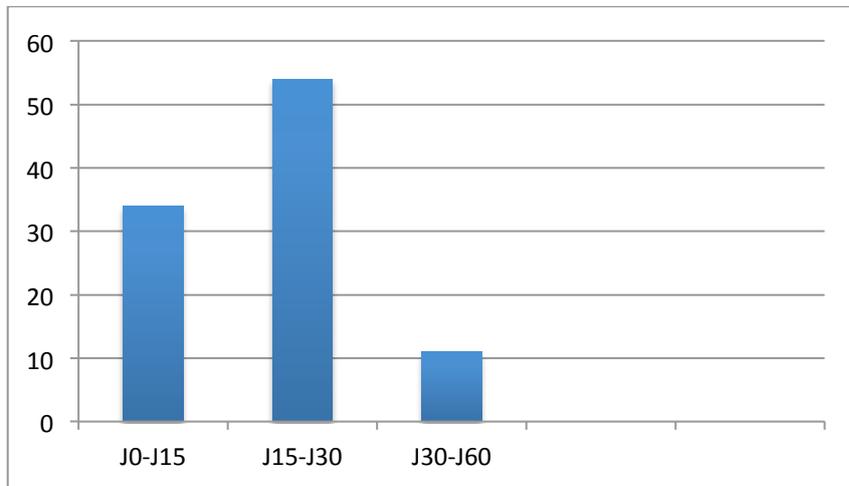


Figure 2: délai d'apparition de l'infection à CMV en pourcentages

B. Incidence de l'infection à CMV

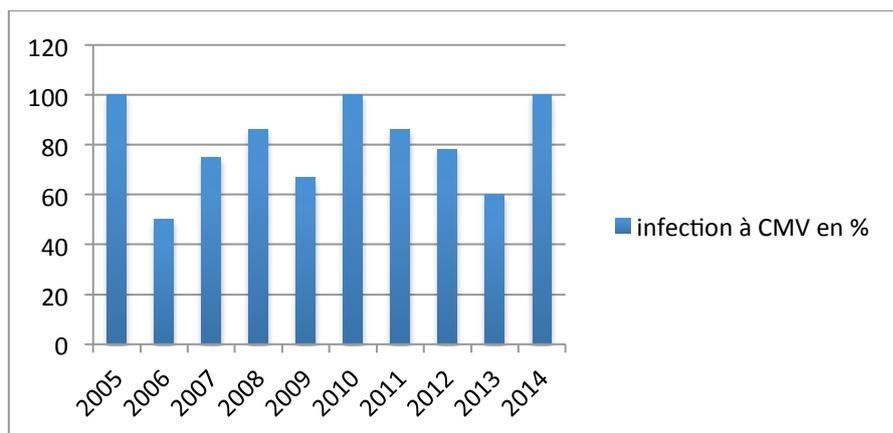


Figure 3: incidence de l'infection à CMV en pourcentages par année

C. Facteurs prédictifs de réplication du CMV

Les caractéristiques préopératoires du receveur telles que l'âge, le sexe, l'Euroscore, le stade NYHA, le type de cardiopathie motivant la greffe, les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, obésité, dyslipidémie, tabagisme actif ou sevré, antécédent de coronaropathie), un état de choc, n'étaient retrouvés comme facteurs de risque d'infection à CMV (Tableau I).

Il n'était pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les conditions de réalisation de la greffe (notion de redux, antécédent de Heart Mate II ou d'ECMO, durée d'ischémie froide) et les caractéristiques du donneur (âge, sexe, statut CMV) (Tableau I et II).

La durée d'hospitalisation en réanimation ainsi que les complications postopératoires (reprise chirurgicale, dysfonction du greffon, sepsis, insuffisance rénale postopératoire, présence d'une ECMO en réanimation, transfusion de produits sanguins labiles durant les trois premiers jours, rejet aigu ou subaigu, durée de séjour en réanimation) n'étaient pas non plus identifiées comme étant des facteurs de risque d'infection à CMV (tableau V).

En revanche, on observait une tendance selon laquelle l'administration de plaquettes jusqu'au 3^{ème} jour post opératoire et la reprise chirurgicale étaient des facteurs protecteurs de l'infection à CMV.

Le score de gravité en réanimation comportant 5 items (ECMO en réanimation, ventilation prolongée (supérieure ou égale à 21 jours), dysfonction primaire du greffon, choc septique, épuration extra rénale) était corrélé à une augmentation du risque d'infection à CMV (Tableau V).

	Virémie + n (%)	Virémie – n (%)	Population totale	p
n	41 (64 %)	23 (36 %)	64 (100 %)	
Age receveur : moyenne \pm écart type	45 (\pm 14)	52 (\pm 13)	48 (\pm 14)	0,745
Euroscore : moyenne (\pm écart type)	22 (\pm 12)	24 (\pm 14)	22 (\pm 12)	0,7096
Diabète Receveur	6 (15 %)	2 (8 %)	8 (13 %)	
Immunisation HLA				
Classe 1	8 (47 %)	1 (17 %)	9 (39 %)	
Classe 2	2 (12 %)	0 (0 %)	2 (9 %)	
SALL	36 (88 %)	19 (86 %)	55 (87 %)	1,000
superurgence	26 (63 %)	12 (52 %)	38 (59 %)	0,245
Temps d'attente sur liste de greffe (jours) : moyenne (\pm écart type)	150 (\pm 251)	207 (\pm 368)	170 (\pm 295)	0,86
redux	13 (32 %)	10 (43 %)	23 (36 %)	0,764
ECMO pré greffe	6 (15 %)	3 (14 %)	9 (15 %)	0,42
HMIII pré greffe	5 (11 %)	5 (33 %)	10 (16 %)	0,101
Durée ischémie froide (minutes) : moyenne (\pm écart type)	163 (\pm 65)	176 (\pm 70)	167 (\pm 66)	0,475
Etat de choc chez le receveur au moment de la greffe	21 (51 %)	13 (59 %)	34 (54 %)	0,57
Donneur CMV +	23 (56 %)	9 (39 %)	32 (50 %)	0,237
Infection chez le donneur			16 (25 %)	
CGUA BO, moyenne (\pm écart type)	2,6 (\pm 3,4)	3,4 (\pm 6)	2,8 (\pm 4,4)	0,9483
CP BO, moyenne (\pm écart type)	0,9 (\pm 1,2)	1 (\pm 1,7)	0,9 (\pm 1,4)	0,277
PFC BO, moyenne (\pm écart type)	2,6 (\pm 3,2)	4 (\pm 5,4)	3,1 (\pm 4,0)	0,373
CGUA J3, moyenne (\pm écart type)	4,2 (\pm 4,3)	6,2 (\pm 9,2)	4,8 (\pm 6,4)	0,130
CP J3, moyenne (\pm écart type)	1,3 (\pm 1,3)	1,8 (\pm 2,6)	1,5 (\pm 1,8)	0,097
PFC J3, moyenne (\pm écart type)	3,2 (\pm 3,6)	6 (\pm 8,1)	4,1 (\pm 5,6)	0,147

type)				
Charge virale élevée	11 (35 %)	0 (0 %)	11 (29 %)	0,084
reprise	13 (34 %)	12 (57 %)	25 (42 %)	0,054
Dysfonction primaire du greffon	2 (5 %)	5 (22 %)	7 (11 %)	
Rejet en réanimation	4 (67 %)	2 (33 %)		0,605
Choc septique en réanimation	3 (7 %)	4 (17 %)	7 (11 %)	
Sepsis avant positivité	16 (41 %)	9 (43 %)	25 (42 %)	0,543
Insuffisance rénale en réanimation	31 (76 %)	19 (82 %)	50 (78 %)	0,489
ECMO en réanimation	1 (3 %)	3 (14 %)	4 (7 %)	
Durée d'hospitalisation en réanimation: en jours, moyenne \pm écart type	29 (\pm 31)	22 (\pm 21)	27 (\pm 28)	0,612
Score de gravité en réanimation	0,9 (\pm 0,9)	1,3 (\pm 1,3)		0,038
Score de risque du CMV	1,5 (\pm 0,8)	1,6 (\pm 0,9)		0,441

Tableau V: Analyse univariée des facteurs prédictifs de réplique CMV durant l'hospitalisation

Euroscore : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (en %); CGUA BO : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au bloc opératoire, CP BO: nombre de concentrés plaquettaires administrés au bloc opératoire, PFC BO: nombre de plasma frais congelés administrés au bloc opératoire, CGUA J3 : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au cours des trois premiers jours, CP J3 : nombre de concentrés plaquettaires administrés au cours des trois premiers jours, PFC J3 : nombre de plasma frais congelés administrés au cours des trois premiers jours.

D. Analyse multivariée des facteurs de risque d'infection à CMV

A noter que le score de gravité n'apparaissait plus comme facteur prédisposant d'infection à CMV après analyse multivariée (Tableau VI).

	p	Odd Ratio	Intervalle de confiance
SALL	0,999	1,000	0,018-55,436
Concentrés Plaquettaires J3	0,898	1,092	0,281-4,243
Score de gravité en réanimation	0,755	0,575	0,018-18,457
reprise	0,606	3,049	0,044-211,300

Tableau VI : analyse multivariée des facteurs de risque d'infection à CMV

IV. Population développant une maladie à CMV

Nous avons analysé d'une part la probabilité de développer une maladie à CMV en fonction de la charge virale, et d'autre part étudier les facteurs de risque de maladie à CMV parmi ces patients infectés.

A. Différents types d'atteintes de la maladie à CMV

Parmi les 49 patients ayant développé une infection à CMV dans les suites de la transplantation, 35 % se compliquaient d'une maladie à CMV (soit 27 % de notre population à risque intermédiaire).

L'atteinte à CMV avait une répercussion hématologique dans 100 % des cas (Figure 3). Six patients (35 %) présentaient une atteinte multiviscérale (Figure 3).

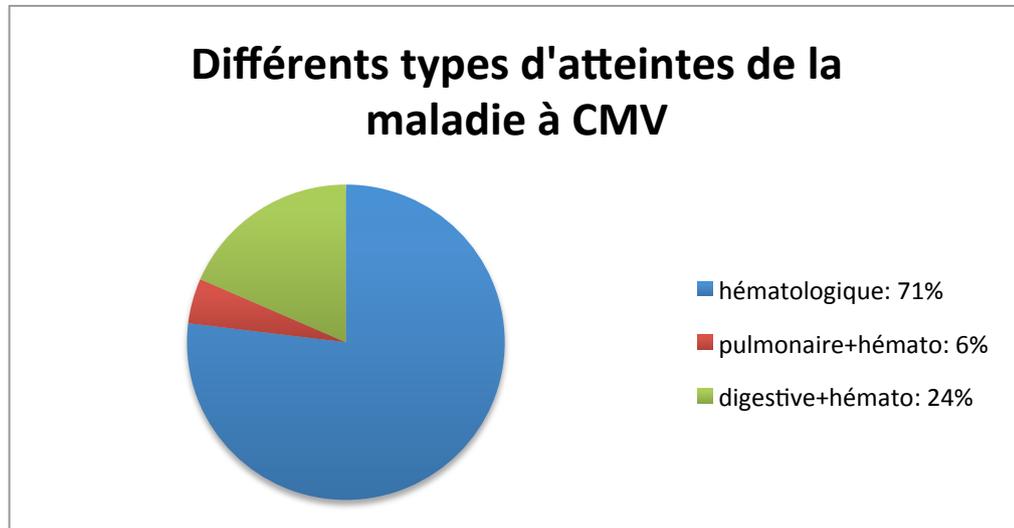


Figure 3 : Différents types d'atteintes de la maladie à CMV

B. Incidence de la maladie à CMV par année

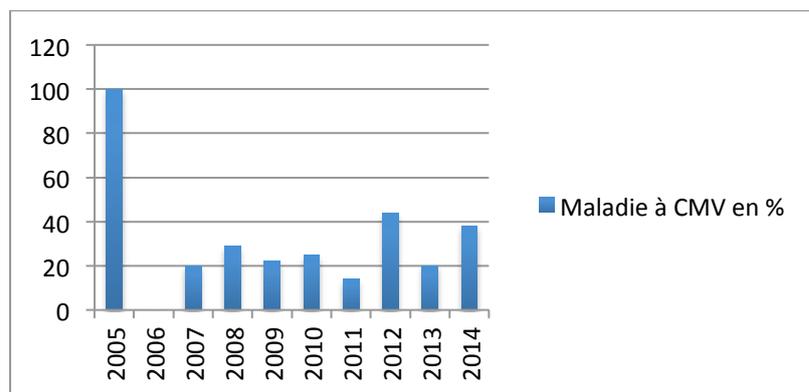


Figure 4: incidence de la maladie à CMV en pourcentages par année

C. Probabilité de maladie à CMV en fonction de la charge virale

Les patients développant une maladie à CMV avaient une charge virale élevée dans 67 % des cas ($p = 0,007$) (Figure 5).

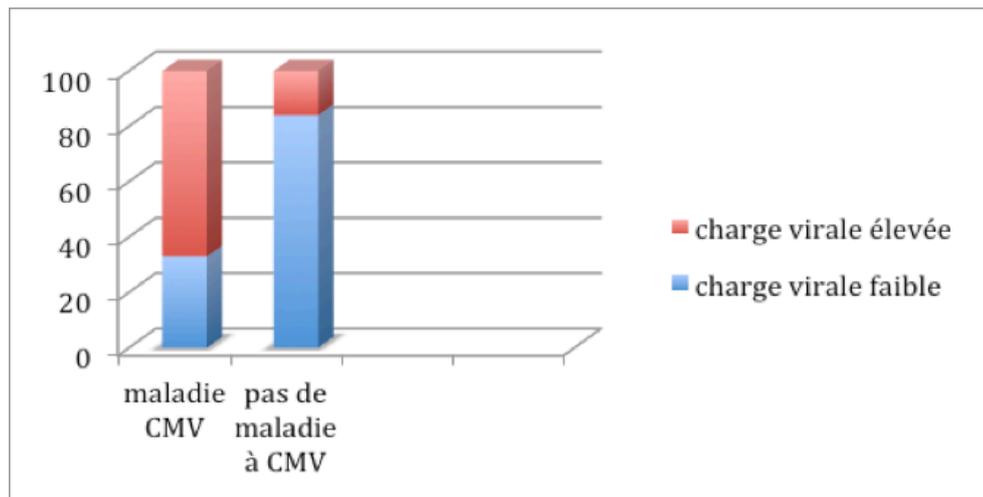


Figure 5 : Probabilité de maladie à CMV en fonction de la charge virale

D. Facteurs de risque de maladie à CMV

La transfusion de plaquettes au cours des trois premiers jours post opératoires protégeait de la maladie à CMV (1,8 concentrés plaquettaires en moyenne contre 0,7 chez les patients malades, p à 0,027).

L'existence d'une reprise chirurgicale était également retrouvée comme facteur protecteur de maladie à CMV (41 % versus 18 % avec p à 0,020).

L'âge, l'Euroscore, l'immunisation HLA, un traitement d'induction par SALL, la notion de greffe en superurgence, l'état de choc pré greffe n'apparaissaient pas comme des facteurs de risque significatifs de la maladie.

Le statut sérologique CMV du donneur, la notion de sepsis avant virémie à CMV, l'insuffisance rénale post opératoire, la présence d'une ECMO en réanimation, le rejet aigu ou subaigu, la durée de séjour en réanimation n'influençaient pas le risque de maladie à CMV (tableau VII).

Le scores de gravité en réanimation n'était pas prédictif de maladie à CMV.

	Patients infectés à CMV	Maladie à CMV n (%)	Pas de maladie CMV n (%)	p
n	49 (100 %)	17 (35 %)	32 (65 %)	
Age receveur : moyenne ± écart type	47 ± 14	48 ± 14	47 ± 14	0,67
Sexe Masculin	33 (67 %)	10 (59 %)	23 (72 %)	0,236
Euroscore : moyenne (± écart type)	9 ± 8	23 ± 13	22 ± 10	0,34
SALL	43 (88 %)	14 (82 %)	29 (91 %)	0,671
Superurgence	27 (55 %)	9 (53 %)	18 (56 %)	1
Redux				0,769
Heart Mate II				1
Etat de choc chez le receveur au moment de la greffe	25 (51 %)	9 (53 %)	16 (50 %)	1
Donneur CMV +	27 (55 %)	11 (65 %)	16 (50 %)	0,257
Charge virale élevée	11 (22 %)	8 (67 %)	3 (16 %)	0,007
CGUA BO, moyenne (± écart type)	2,3 ± 3,2	2,2 ± 3	2,3 ± 3,4	0,610
CP BO, moyenne (± écart type)	0,8 ± 1,1	0,6 ± 1	0,9 ± 1,2	0,185
PFC BO, moyenne (± écart type)	2,6 ± 3,1	2,5 ± 2,3	2,6 ± 3,4	0,959
CGUA J3, moyenne (± écart type)	3,8 ± 4,3	3,3 ± 3,6	4 ± 4,7	0,458
CP J3, moyenne (± écart type)	1,2 ± 1,3	0,7 ± 1	1,4 ± 1,3	0,027
PFC J3, moyenne (± écart type)	3,2 ± 3,7	2,5 ± 2,3	3,6 ± 4,3	0,404

reprise	16 (33 %)	3 (18 %)	13 (41 %)	0,020
Choc septique en réanimation	3 (7 %)	1 (6 %)	2 (6 %)	1
Sepsis avant positivation	18 (37 %)	7 (47 %)	11 (35 %)	0,53
Insuffisance rénale en réanimation	31 (76 %)	13 (76 %)	24 (75 %)	1
ECMO en réanimation	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	1
Rejet avant infection CMV	14 (30 %)	3 (19 %)	11 (35 %)	0,32
Durée totale d'hospitalisation en réanimation: en jours, moyenne (\pm écart type)	27 \pm 29	26 \pm 25	28 \pm 32	0,736
Score de gravité en réanimation	0,78 \pm 0,89	0,63 \pm 0,74	0,84 \pm 0,96	0,30
Score de risque du CMV	1,45 \pm 0,79	1,57 \pm 0,93	1,4 \pm 0,72	0,754

Tableau VII : analyse univariée des facteurs de risque de maladie à CMV

Euroscore : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (en %); CGUA BO : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au bloc opératoire, CP BO: nombre de concentrés plaquettaires administrés au bloc opératoire, PFC BO: nombre de plasma frais congelés administrés au bloc opératoire, CGUA J3 : nombre de culots globulaires unité adulte administrés au cours des trois premiers jours, CP J3 : nombre de concentrés plaquettaires administrés au cours des trois premiers jours, PFC J3 : nombre de plasma frais congelés administrés au cours des trois premiers jours.

E. Analyse multivariée des facteurs de risque de maladie à CMV

La transfusion de plaquettes dans les trois premiers jours et la reprise chirurgicale n'étaient plus des facteurs protecteurs de la maladie à CMV statistiquement significatifs après analyse multivariée.

La charge virale élevée n'était pas un facteur de risque de maladie à CMV en analyse multivariée (Tableau VIII).

	p
Concentrés plaquettaires J3	0,999
Score de gravité en réanimation	1,000
reprise	0,998
Charge virale CMV élevée	0,998
EER en réanimation	1,000
SALL	1,000

Tableau VIII : analyse multivariée des facteurs de risque de maladie à CMV

V. Devenir des patients infectés et malades à CMV

La deuxième partie de notre travail s'est intéressée au devenir à la fois des patients infectés et malades à CMV. A noter un taux élevé de décès dans le groupe « pas d'infection à CMV », certainement lié au décès précoce du patient qui n'a pas le temps de développer une infection CMV.

Les patients infectés à CMV semblent également présenter davantage de rejets que les non infectés ($p=0,389$) (Tableau IX).

	Infection à CMV	Pas d'infection CMV	p
Rejet du 2 au 12 ^{ème} mois	35 (78 %)	5 (63 %)	0,389
Traitement rejet	6 (16 %)	3 (19 %)	
Sepsis du 2 au 12 ^{ème} mois	5 (11 %)	2 (25 %)	0,283
Infections fongiques	3 (7 %)	1 (13 %)	0,491
Infections virales autres que CMV	5 (11 %)	1 (13 %)	1,000
Maladie coronaire du greffon	3 (7 %)	2 (29 %)	0,133
décès	6 (13 %)	8 (58 %)	0,002

Tableau IX : devenir des patients infectés à CMV

On observait de manière non significative un nombre d'infections fongiques et virales (autres que le CMV) plus élevées chez les patients qui contractaient une maladie à CMV (Tableau X)

	Maladie à CMV	Pas de maladie à CMV	p
Rejet du 2 au 12 ^{ème} mois	12 (75 %)	28 (76 %)	1,000
Sepsis du 2 au 12 ^{ème} mois	3 (19 %)	4 (11 %)	0,419
Infections fongiques	2 (13 %)	2 (5 %)	0,575
Infections virales autres que CMV	3 (19 %)	3 (8 %)	0,351
Maladie coronaire du greffon	1 (6 %)	4 (8 %)	1,000
décès	3 (18 %)	11 (26 %)	0,737

Tableau X : devenir des patients malades CMV

DISCUSSION

Notre étude retrouve 77 % d'infections et 27 % de maladies à CMV chez les patients à risque intermédiaire de séroconversion transplantés cardiaques.

Le score de gravité en réanimation est un facteur de risque d'infection à CMV.

Une charge virale élevée augmente le risque de maladie à CMV et de façon surprenante, la reprise chirurgicale et la transfusion de concentrés plaquettaires dans les trois premiers jours post opératoires apparaissent comme des facteurs protecteurs dans notre analyse univariée.

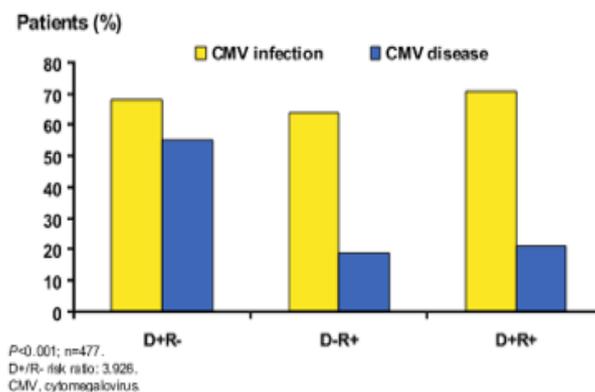
I. Incidence de l'infection et de la maladie à CMV

Notre étude montre que près de 4/5 des patients à risque intermédiaire font une infection à CMV, et que 1/4 d'entre eux présentent une maladie à CMV. Dans une étude prospective réalisée en 2015, portant sur 378 transplantés cardiaques, Durante-Mangoni *et al.* rapportent que 77 % de leur cohorte traitée de manière préemptive présentaient une infection à CMV (27).

En 2012, toujours chez les greffés cardiaques, mais de façon rétrospective cette fois ci, Mendes-Eirin *et al.* retrouvent une incidence plus faible avec 46 % d'infections à CMV chez les patients receveurs +, et 3,6 % de maladies à CMV. Cependant, les patients bénéficiaient dans cette étude d'une stratégie prophylactique le 1er mois, suivie d'une méthode préemptive (28).

L'infection à CMV semble donc plus fréquente chez les patients à risque intermédiaire lorsqu'une stratégie préemptive est adoptée avec un taux de maladie à CMV proche de celui retrouvé chez les patients à haut risque (D+/R-). Les 27 % de maladies à CMV retrouvées dans notre travail correspondent aux pourcentages retrouvés chez les patients greffés cardiaques à risque élevé (28).

D'autre part, le statut sérologique du donneur CMV + n'est pas identifié comme un facteur de risque. Dans notre travail, 56 % des patients présentant une virémie sont D+/R+, contre 44 % de D-/R+, ce qui concorde avec la littérature. En effet, chez les greffés rénaux, Hartmann et al ne retrouvent pas de différence selon le statut sérologique du donneur au sein des patients à risque intermédiaire (7).



CMV infection and disease in different subgroups. The light-colored bars indicate the percentage of all patients (n=477) who developed CMV infection during the first 100 days posttransplantation relative to the serostatus (CMV IgG) of the donor and the recipient before the transplantation. The dark-colored bars indicate the percentage of patients (n=477) who developed CMV disease during the same period. The incidence of CMV disease posttransplantation was significantly higher among D+/R- patients as compared with D-/R+ and D+/R+ patients.

Figure 6: incidence de l'infection et de la maladie à CMV en fonction du statut sérologique du donneur (7)

II. Caractéristiques de l'infection à CMV

Nous retrouvons chez nos patients à risque intermédiaire un délai d'apparition court de la virémie à CMV avec une moyenne de 19 jours. Le monitoring du CMV réalisé deux fois par semaine (par antigénémie ou PCR) permet une détection précoce des virémies.

Dans notre cohorte, 54 % des patients s'infectent durant le premier mois d'hospitalisation. C'est bien plus que dans le travail de Durante-Mangoni *et al.* qui retrouvent chez les greffés cardiaques traités en préemptif une infection chez seulement 47,8 % des patients au cours des 2 premiers mois (27). Ceci pourrait être lié à leur méthode de détection essentiellement réalisée par antigénémies pp65.

Par ailleurs, notre travail montre que 55 % des patients présentant une infection à CMV bénéficient d'un traitement curatif. Bien que les patients positivent leur PCR, l'adaptation thérapeutique est parfois la règle. En effet, il suffit parfois de moduler l'immunosuppression pour voir les marqueurs biologiques du CMV se négativer et ainsi ne plus avoir à les traiter avec un antiviral. Il faut bien sûr dans ce cas précis que le patient reste parfaitement asymptomatique. L'éducation thérapeutique du patient à chaque consultation constitue la pierre angulaire de la gestion du CMV. Ce dernier est informé qu'au moindre syndrome grippal, une consultation en urgence et une PCR CMV doivent être réalisées.

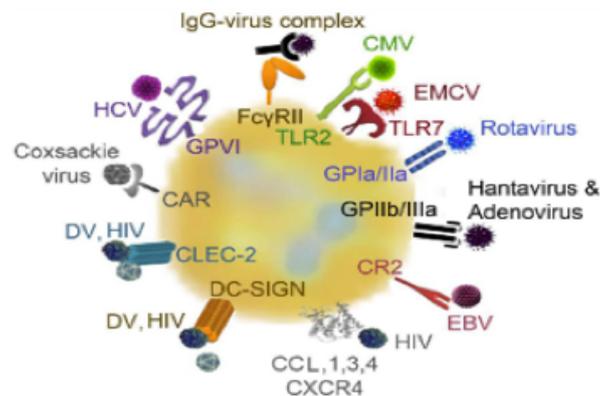
La durée du traitement varie de 2 à 24 semaines. La durée du traitement curatif est de 6 semaines, ou 2 semaines après négativation de la PCR si syndrome CMV, et jusque 4 semaines après négativation de la PCR en cas d'invasion tissulaire.

III. Facteurs de risque d'infection à CMV

A. Transfusion de concentrés plaquettaires les 3 premiers jours post opératoires

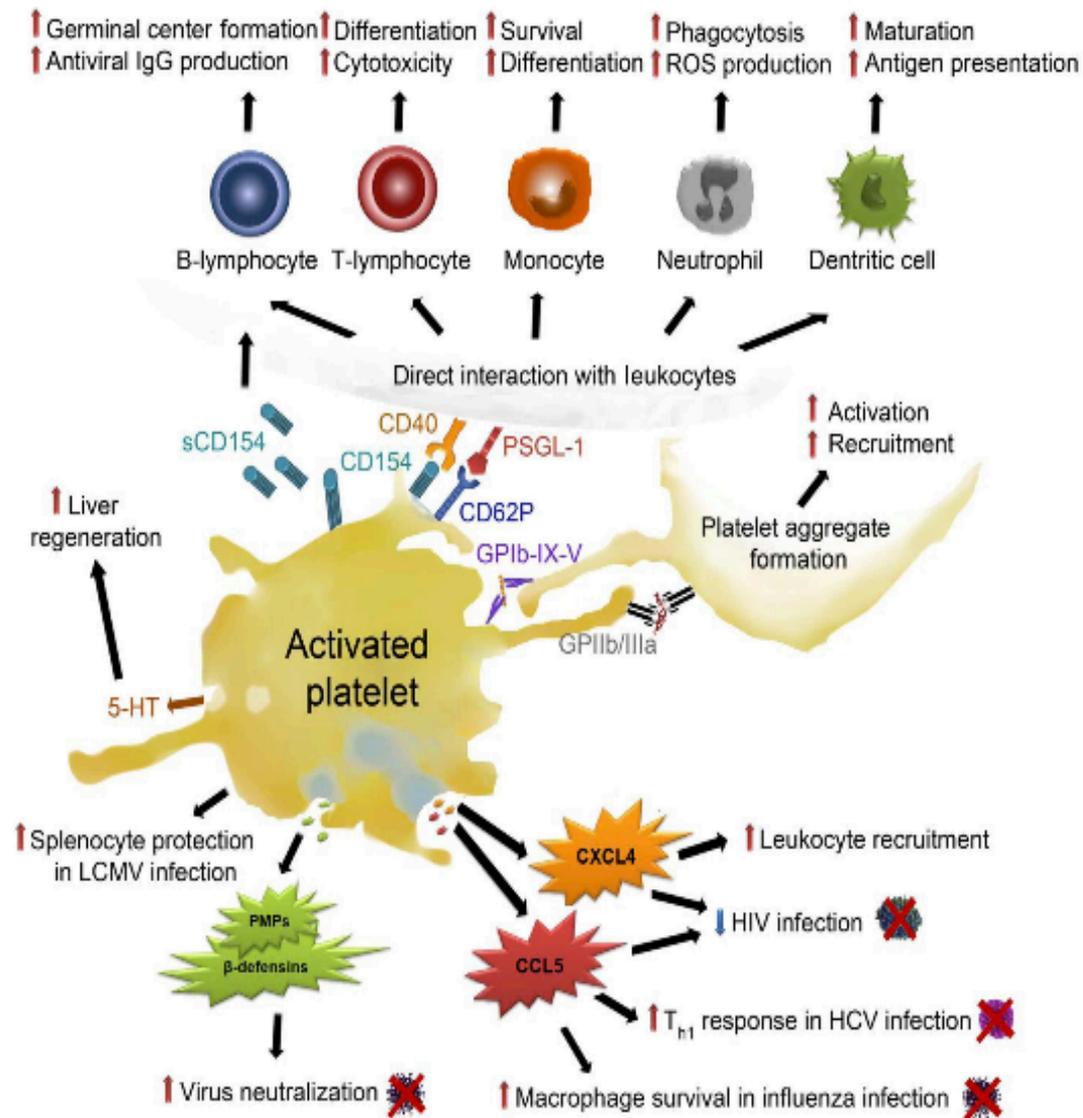
Nous observons en analyse univariée que l'administration de concentrés plaquettaires durant les trois premiers jours après la greffe protège de la maladie à CMV (1,4 concentré plaquettaire dans le groupe « Pas de maladie à CMV » contre 0,7 dans le groupe « maladie à CMV », $p= 0,027$).

- Les plaquettes : cellules immunitaires ?



Platelet receptors for viruses: platelets and viruses can directly interact via a plethora of surface receptors. CMV binds to platelets via TLR2, EMCV interacts via TLR7, rotavirus utilizes GPIIb/IIIa to bind to platelets and hantavirus and adenovirus interact with platelets via GPIIb/IIIa. EBV-platelet interaction occurs via CR2. HIV and DV bind to lectin receptors such as CLEC-2 and DC-SIGN. HIV further interacts with CXCR4 and CCL3 and CCL5. Platelets express the Coxsackie virus-specific receptor, CAR, and HCV interacts with platelets via GPIb. CAR, Coxsackie-adenovirus receptor; CLEC-2, C-type lectin domain family 2; CCL, chemokine (C-C motif) ligand; CMV, cytomegalovirus; CR, complement receptor; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; EBV, Epstein-Barr virus; EMCV, encephalomyocarditis virus; DC-SIGN, dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin; DV, Dengue virus; FcγRII, Fc receptor γ II; GP, glycoprotein; HCV, hepatitis virus C; HIV, human immunodeficient virus; IgG, immunoglobulin G; TLR, toll-like receptor;

Figure 7: les plaquettes : nouvelles cellules immunitaires ?



Effects of activated platelets on virus infection: upon activation, platelets release their α-granules, containing high amounts of CXCL4, which up-regulates coagulation and leukocyte recruitment. Moreover, CXCL4 decreases HIV infection but also enhances liver fibrosis. CCL5, another α-granule-derived chemokine, also decreases HIV infection and enhances Th1 lymphocyte responses in HCV infection and serves as a survival signal for macrophages in influenza infection. Platelets release PMPs and β-defensins from their α-granules, which mediate virus neutralization. They protect splenocytes from necrosis in LCMV infection. Platelet dense granules contain 5-HT, which enables liver regeneration but also HBV and HCV infection. Platelet activation leads to the expression and release of CD154 and CD62P which allow direct interaction between platelets and leukocytes. Platelet interaction with B-lymphocytes enhances germinal center formation

and antiviral IgG production. Platelets trigger T-lymphocyte differentiation and cytotoxicity as well as survival and differentiation of monocytes. In neutrophils, platelet adhesion stimulates ROS production and boosts phagocytosis. Platelet interaction with dendritic cells promotes their maturation and facilitates antigen presentation. Finally, platelet activation results in interaction and activation of further platelets, which triggers platelet aggregation and amplifies the above described processes. CCL5, chemokine (C-C motif) ligand 5; CXCL4, C-X-C chemokine ligand 4, GP, glycoprotein; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficient virus; IgG, immunoglobulin G; LCMV, lymphocytic choriomeningitis; PMPs, Platelet antimicrobial peptides; PSGL-1, P-selectin (CD62P) glycoprotein ligand-1; sCD154, soluble CD154/CD40 ligand; Th1, T-helper lymphocyte type 1; 5-HT, serotonin.

Figure 8 : effet de l'activité plaquettaire sur l'infection virale (29)

Les plaquettes sont des cellules sanguines anuclées qui contiennent des substances microbicides. Les granules alpha renfermées en leur sein contiennent de nombreuses chemokines telles que NAP2 (neutrophil activating peptide-2), le facteur plaquettaire PF4, PDGF (platelet-derived growth factor), TGF β (transforming growth factor-beta), β -thromboglobuline, MIP-1 α (macrophage inflammatory protéin-1) et RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted). Tous ces médiateurs permettent aux plaquettes d'interagir avec d'autres cellules et notamment celles du système immunitaire (29). Les RANTES, par exemple, entrent en compétition avec les particules virales en se fixant sur leurs récepteurs, empêchant ainsi l'infection.

Les plaquettes interviendraient donc dans le processus inflammatoire. Elles synthétiseraient des médiateurs impliqués dans la réponse immunitaire innée locale, notamment en attirant les leucocytes sur les sites inflammatoires. Elles seraient également impliquées dans la régulation de la réponse humorale par le biais du complément CD 40 et CD 40L. On a désormais des raisons de penser que les plaquettes se comportent comme des cellules sentinelles circulantes qui entrent en contact avec l'agent infectieux transporté par le sang, permettant ainsi la présentation antigénique et l'activation de la réponse immunitaire innée.

Par ailleurs, Flaujac *et al.* nous rappellent, dans leur revue de la littérature, que la fixation du virus sur les plaquettes (via le *Toll Like Receptor 2*) contribue à accélérer la clairance de ses particules (30).

La transfusion de plaquettes permettrait d'activer l'immunité du receveur, diminuant ainsi l'incidence de l'infection et de la maladie à CMV.

B. Influence du traitement d'induction de l'immunosuppression

Deux protocoles d'induction sont utilisés au CHRU de Lille: SALL et SIMULECT.

Le SALL qui est un sérum antilymphocytaire (Thymoglobulines), conçu en immunisant un animal avec des lymphocytes T humain, est indiqué chez les patients à haut risque de rejet et sans risque infectieux accru. Il s'agit le plus souvent de patients âgés de moins de 55 ans, avec mismatch HLA important. Ce traitement est néphrotoxique, mais permet d'éviter le rejet.

Le SIMULECT (anticorps anti récepteur de l'interleukine 2, exprimé uniquement sur les lymphocytes T activés) est quant à lui administré préférentiellement chez les sujets à risque infectieux accru et à risque de rejet faible. Ce sont les patients âgés de plus de 55 ans qui en bénéficient, avec Heartmate II ou ECMO, en sepsis évolutif, non immunisés.

Un biais prédomine dans notre étude. Quatre vingt sept pour cent des patients bénéficient de SALL qui est le traitement le plus immunosuppresseur. En effet, le SIMULECT a commencé à être prescrit seulement en 2013 à Lille. Bien que le sérum antilymphocytaire présente l'avantage d'assurer une meilleure survie du greffon à long terme (31,32), il n'en demeure pas moins pourvoyeur d'infections à CMV. Carrier *et al.* rapportent une incidence majorée de virémies dans le bras « sérum antilymphocytaire » vs anti-interleukines 2 (38 % vs 7 % $p=0,051$) (33).

La majorité des études comparant le sérum antilymphocytaire aux anti-interleukines 2 portent sur les transplantés rénaux. Requiao *et al.* ont montré, parmi les greffés rénaux, que les patients traités par sérum antilymphocytaire étaient 3,4 fois plus à risque de faire une virémie à CMV par rapport au groupe contrôle (34). Une étude rétrospective, toujours chez les greffés rénaux, menée par Chen *et al.*, a également mis en évidence une

fréquence de virémie CMV plus élevée dans le groupe « sérum antilymphocytaire » (28,2 % vs 15,7 %, $p < 0,05$) (35).

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence entre les deux traitements d'induction utilisés, certainement du fait du manque de puissance de notre étude (très peu de patients ayant bénéficiés du SIMULECT).

C. Le rejet

L'infection à CMV n'est pas dans notre travail retrouvé comme facteur de risque de rejet ($p = 0,389$), certainement du fait d'un manque de puissance de notre étude. Chez les transplantés rénaux, Hartmann *et al.* ont identifié de façon significative que l'infection et la maladie à CMV étaient des facteurs de risque indépendants de rejet (risques relatifs respectifs de 1,6 et 2,5) (7). Ce rejet est quant à lui un facteur de risque indépendant de dysfonction du greffon (risque relatif de 2,3 ; $p = 0,06$). Enfin, ils identifient l'infection et la maladie à CMV comme facteurs de risque indépendants de mortalité (risques relatifs respectifs de 2,79 et 2,48). Ces résultats témoignent du lot d'effets indirects qu'engendre le cytomegalovirus.

A noter qu'une revue de la littérature réalisée en 2013 chez 1427 greffés cardiaques ne retrouve pas de différence significative concernant le rejet aigu entre les patients ayant bénéficié d'une induction par anti interleukines 2 et les patients n'ayant pas eu de traitement d'induction (36).

D. Score de gravité en réanimation

Nous retrouvons dans notre travail de façon pertinente que plus un patient présente un score de gravité élevé en réanimation, plus il risque d'être infecté à CMV. Nous avons défini le score de gravité comme un score composite regroupant 5 items : ECMO en réanimation, ventilation prolongée (supérieure ou égale à 21 jours), dysfonction primaire du greffon, choc septique, épuration extra rénale.

IV. Facteurs de risque de maladie à CMV

A. Charge virale élevée

Dans notre étude, une charge virale élevée, mesurée par PCR augmente le risque de maladie à CMV lorsqu'elle est supérieure ou égale à 11 fois la norme (p à 0,007).

Cope *et al.* ont observé les mêmes résultats en 1997 chez les transplantés hépatiques. Ils mettaient en évidence qu'une charge virale élevée était associée de façon significative à un risque de développer une maladie à CMV avec un risque relatif de 2,22 (37).

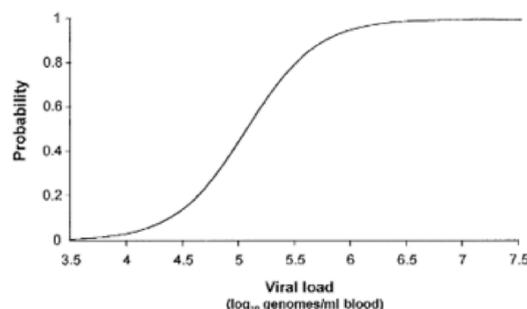


Figure 9: Association entre la charge virale CMV et la probabilité de maladie à CMV (36)

Par ailleurs, une virémie prolongée est un facteur de risque de rechute. En effet, Humar *et al.* ont indiqué dans leur étude prospective, toutes transplantations confondues, qu'une virémie prolongée était un facteur de risque de récurrence de la maladie (8,8 jours versus 3,17 jours) et préconisent ainsi une surveillance rapprochée de la cinétique de la charge virale (38).

B. Reprise chirurgicale : facteur protecteur de maladie à CMV

Chez nos patients à risque intermédiaire, ceux présentant une maladie à CMV bénéficient moins fréquemment d'une reprise chirurgicale (18 %) que ceux qui n'en font pas (52 %). Ces résultats sont significatifs en analyse univariée ($p=0,020$).

Ces résultats pourraient s'expliquer par la transfusion de concentrés plaquettaires administrés lors des reprises chirurgicales.

V. Finalement peu de facteurs de risque d'infection à CMV identifiés, notre méthode préemptive est elle justifiée ?

Les patients à risque intermédiaire de séroconversion CMV représentent une part non négligeable des patients transplantés cardiaques, soit près de 45 % de la population des greffés cardiaques.

Les recommandations internationales de 2013 préconisaient, par manque d'études comparatives dans ce sous-groupe de patients la méthode prophylactique durant les 3 premiers mois post transplantation (recommandation faible, bas niveau de preuve) (17).

Les recommandations espagnoles de 2016 jugent désormais les deux stratégies de prévention acceptables (recommandation forte, avec haut niveau de preuve) en spécifiant néanmoins que la stratégie prophylactique doit être adoptée pour les patients bénéficiant d'un traitement par sérum antilymphocytaire (recommandation forte, niveau de preuve modérée) (26).

Dans notre étude, aucune caractéristique du receveur telle que l'Euroscore, l'immunisation HLA, la notion de superurgence, l'état de choc pré greffe n'a été retrouvée comme facteur de risque.

La notion d'infection chez le donneur au moment du prélèvement du greffon, la transfusion de produits sanguins labiles per opératoire et jusque J3 ne sont pas non plus associés au développement de l'infection à CMV.

En post opératoire, un sepsis ou choc septique, une ECMO, une insuffisance rénale aigue, une durée d'hospitalisation longue ne sont pas retrouvés comme facteurs favorisant une infection CMV.

Notre étude nous incite donc à penser qu'il n'existe pas de facteur de risque identifiable en pré-greffe nous permettant de sélectionner les patients et de les orienter vers un traitement prophylactique dans notre groupe à risque intermédiaire.

Witzke *et al.* classent les D+/R+ dans la catégorie des patients à haut risque et non dans ceux à risque intermédiaire car ils identifient ce statut sérologique comme facteur de risque d'infection à CMV. Ils préconisent alors une stratégie prophylactique (39).

N'aurions nous pas intérêt à considérer nos patients receveurs + à haut risque et à les traiter en prophylactique?

VI. Les enjeux du traitement prophylactique

A. Impact sur la survie

Dans une revue de la littérature concernant les effets indirects du CMV, menée par Roman *et al.*, la prophylaxie améliore significativement la survie à 3 ans du greffon (risque relatif de 0,71), même chez les patients à risque intermédiaire (40).

B. Lutte contre les souches résistantes

Selon Myhre *et al.* qui ont étudié de manière rétrospective 1277 greffés rénaux, deux mutations géniques à l'origine de cette résistance au CMV ont été authentifiées : UL 97 et UL 54. La prescription journalière de valganciclovir dans le cadre d'une stratégie préemptive est associée à une haute incidence de résistance type UL 97 (23). Boivin *et al.* observent l'apparition de résistances chez 2 % des patients après 3 mois de traitement et 13 % des patients après 12 mois de traitement par ganciclovir ou valganciclovir. Le taux de résistances est semblable entre ces deux molécules (2,3 % versus 3,6 % respectivement $p=0,51$) (41). Une persistance de la charge virale à J21 est associée à un haut risque de résistance. A noter qu'un tiers des patients porteurs de la mutation présentait des récurrences de maladies à CMV.

Enfin, Couzi *et al.* identifient, chez les transplantés rénaux, la méthode préemptive, le statut sérologique D+/R- ainsi que la charge virale élevée (odd ratio à 16,91 ; $p=0,0008$) comme facteurs de risque indépendants d'apparition de souches résistantes (42).

Dans ce cas, le Foscarnet est le traitement de choix, mais sa néphrotoxicité en fait un traitement de deuxième intention (43).

C. Maladie à CMV tardive

La survenue de maladies à CMV tardive constitue un argument pour ne pas traiter nos patients à risque intermédiaire en prophylactique au CHRU de Lille.

Blyth *et al.* ont analysé de manière rétrospective 85 transplantations d'organes solides et ont identifié la greffe cardiaque comme facteur de risque indépendant de maladie à CMV tardive (odd ratio à 4,11) (21). Vingt sept pour cent des patients malades à CMV la déclaraient au delà de la première année. San Juan *et al.* ont mis l'accent sur plusieurs facteurs de risque de maladie à CMV tardive : le rejet aigu (odd ratio à 1,5), la dysfonction du greffon (odd ratio à 2), la reprise chirurgicale (odd ratio à 1,9), une rechute de l'infection à CMV (odd ratio à 1,9), une infection bactérienne (odd ratio à 1,8) (44).

Notre étude rétrospective n'a pas pu évaluer son incidence, du fait d'un suivi limité dans le temps à 1 an.

D. CMV et maladie coronaire du greffon : la controverse !

Delgado *et al.* identifient l'infection à CMV comme facteur de risque indépendant de maladie vasculaire du greffon (avec un odd ratio à 2,33 ; $p < 0,0354$), et ce par le biais d'une dysfonction endothéliale induite par le CMV lui même (45). Le rejet aigu ainsi que l'âge du donneur sont également identifiés comme facteurs de risque. Petrakipoulou *et al.* ont montré, dans leur étude prospective, que la médiane de survenue d'une maladie

vasculaire du greffon était de 8,1 ans chez les D+/R- contre 13,3 ans dans les autres groupes (46). L'étude prospective menée par Potena *et al.* montre de façon significative davantage de maladies vasculaires du greffon dans le groupe préemptif (47). Ce constat n'est pas retrouvé dans le travail de Zakliczynski *et al.* qui ne montre aucune différence entre les deux groupes (prophylactique vs préemptif) (48).

En revanche, Faggian *et al.* ont observé que des posologies élevées de sérum antilymphocytaire (9 mg/kg vs 3 mg/kg) protégeaient de la maladie vasculaire du greffon (49).

Le traitement prophylactique est recommandé par les recommandations espagnoles de 2016 mais peut on aller encore plus loin en affinant à la fois notre stratégie de prévention anti CMV et la prise en charge globale du greffon ?

VII. Perspectives

A. L'avenir : les inhibiteurs m TOR...

Nos patients ne sont pas d'emblée traités par inhibiteur de m TOR. Ces molécules, telles que Everolimus et Sirolimus sont des inhibiteurs du signal de prolifération et présentent des propriétés évidemment immunosuppressives mais également anti-prolifératives.

Une étude multicentrique, randomisée, réalisée en 2012 par Kobashigawa *et al.* a montré une réduction significative du risque d'infection à CMV de 70 %, comparée à l'azathioprine et au MMF (50).

Une méta-analyse réalisée en 2012 met en évidence que les inhibiteurs de m TOR, seuls ou associés à une prophylaxie conventionnelle, permettent une diminution de l'incidence d'infections à CMV après transplantations d'organes solides (m TOR seul : risque relatif 2,27 ; m TOR associé à une prophylaxie conventionnelle : risque relatif : 2,45). Ils préconisent tout de même de conserver la prophylaxie (51).

Bien que le sérum anti lymphocytaire soit pourvoyeur d'infections à CMV, il n'en est pas moins un immunosuppresseur d'excellente qualité. Il pourrait être intéressant de l'associer à l'avenir, d'emblée à un inhibiteur m TOR. Ainsi nous pourrions continuer à assurer au patient une immunosuppression optimale permettant une bonne tolérance du greffon, et une diminution du nombre d'infections à CMV. Tedesco-Silva *et al.* ont comparé en 2015 chez les greffés rénaux trois types d'immunosuppression :

- sérum antilymphocytaire + Everolimus + corticoïdes+ doses réduites de tacrolimus (0,05 mg/kg 2 fois par jour pour un objectif de concentration sanguine de 3 à 5 ng/ml) ;
- basiliximab + Everolimus + corticoïdes + doses réduites de corticoïdes ;
- basiliximab + Everolimus+ MMF+ corticoïdes + doses réduites de tacrolimus.

Le groupe sérum antilymphocytaire + Everolimus + corticoïdes + doses réduites de tacrolimus présentait 4,7 % d'infection à CMV (vs 10,8 et 37,6 % respectivement), 3,5 % de maladie à CMV (vs 6,9 et 11,9 %). Aucune récurrence de maladie à CMV n'était observée (52).

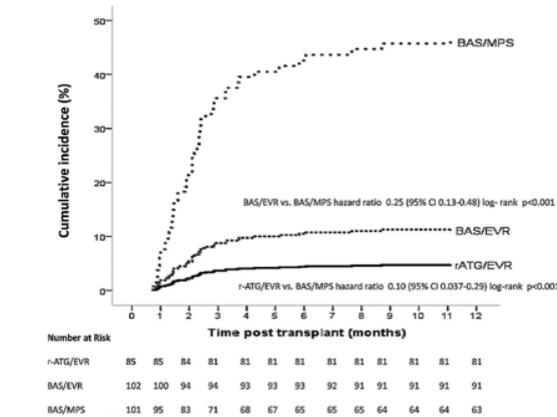


Figure 3: Cumulative incidence of CMV infection/disease during the 12 months of follow up.

2660

American Journal of Transplantation 2015; 15:



Figure 10 : incidence de l'infection à CMV avec sérum antilymphocytaire + Everolimus + corticoïdes + doses réduites de tacrolimus (52)

Par ailleurs, il est important de souligner que le cytomegalovirus est un facteur de risque de mortalité en transplantation, qu'il soit symptomatique ou non. Hartmann et al retrouvent un risque relatif de décès de 2,79 lors des virémie ($p < 0,001$) (7).

B. Vers une détection plus précoce du cytomegalovirus ?

La détection encore plus précoce de l'infection à CMV doit être le maître mot de notre stratégie de prévention.

Une étude menée par Abate *et al.* sur des transplantés cardiaques receveurs + traités en préemptif a mis en évidence une relation inverse entre virémie et ELISPOT (sécrétion d'interféron gamma détectée en immunofluorescence) dans les 100 premiers jours post transplantation. Cet outil permettrait donc un monitoring plus précis de cette population de patients à risque intermédiaire, en identifiant en pré-greffe les patients à haut risque de séroconversion en post-greffe (53).

Un travail prospectif réalisé en 2013 concernant les transplantés rénaux et pulmonaires a étudié la sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes T spécifiques en pré-transplantation afin de stratifier les groupes à risque de séroconversion. Ils distinguaient les patients « réactifs » des patients « non réactifs » en fonction de la sécrétion ou non de cet interféron. Les patients « non réactifs » en pré-transplantation qui recevaient un greffon CMV + avaient un risque multiplié par 10 d'infections à CMV en post transplantation (OR=10,49) (54).

Manuel *et al.* ont mené une étude prospective en 2013, toutes transplantations confondues, chez des patients à haut risque d'infections à CMV et mettent en évidence une diminution de l'incidence des maladies à CMV en cas de Quantiféron + (expliquée par l'activation de l'immunité cellulaire). Ces résultats sont intéressants et peuvent être transposés à notre population à risque intermédiaire. Le Quantiféron permettrait d'anticiper et d'affiner la stratification du risque d'infection à CMV chez ces patients *à priori* à risque intermédiaire... (55).

C. Une autre piste de l'immunité à explorer : l'administration d'immunoglobulines

Bonaros *et al.* ont montré chez des patients transplantés cardiaques à haut risque de séroconversion pour le CMV (D+/R-) que l'administration d'immunoglobulines en complément d'un traitement prophylactique diminuait l'incidence de la maladie à CMV de façon significative (32,3 % vs 11,7 % p=0,0003) (56).

La prescription d'immunoglobulines tend à se développer dans certains centres. Les indications sont variables : prophylaxie chez les patients à haut risque D+/R- en

association avec les antiviraux habituels, intolérance du traitement antiviral nécessitant une réduction de leur posologie, récurrence de maladie à CMV, maladie à CMV avec hypogammaglobulinémie, traitement des CMV résistants au ganciclovir (6).

Par ailleurs, dans une étude réalisée en 2010 chez une population de transplantés cardiaques pédiatriques, Snyderman *et al.* ont noté une diminution du risque de rejet et de la mortalité lors de l'administration d'immunoglobulines en prophylaxie, toujours chez les D+/R- (9).

VIII. Limites de l'étude

- Le caractère monocentrique et rétrospectif de notre étude constituait la principale limite. Certaines données manquaient, ce qui constituait un biais d'information.
- Le protocole d'immunosuppression a été modifié au cours des dix dernières années, ce qui constitue un biais de suivi.
- Nous avons été confrontés à un défaut de puissance dans notre étude à cause de la petite taille de notre effectif. Nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre le SALL et le SIMULECT concernant l'infection à CMV, notamment parce que le SIMULECT n'a été employé en transplantation cardiaque qu'à partir de 2013 au CHRU de Lille.
- Par ailleurs, une charge virale élevée a été identifiée dans notre travail comme un facteur de risque de maladie et non d'infection à CMV car notre recueil de données n'a porté que sur les PCR CMV qui ont débuté en 2011. Un travail prospectif monitorant la charge virale pourrait nous apporter des données complémentaires.

- La méthode de détection par PCR ou antigénémie est également discutable. En effet, bien que l'antigénémie soit moins performante que la PCR pour attester d'une infection à CMV (17), certains patients n'ont bénéficié que d'une antigénémie pour affirmer leur virémie, ce qui constitue un biais de classement.

CONCLUSION

Le cytomegalovirus constitue un réel challenge dans la gestion du patient greffé cardiaque, du fait des effets directs et indirects qu'il entraîne sur le greffon et le patient. Le risque de séroconversion des patients dits à « risque intermédiaire » est certainement sous estimé dans la littérature puisque dans notre étude, nous observons un risque d'infection de 77 %. De plus, peu d'études se sont intéressées uniquement à ce groupe.

L'infection à CMV est fréquente, la maladie survient chez 35% des patients infectés, il paraît donc nécessaire de modifier notre stratégie de prévention du cytomegalovirus.

Les perspectives pouvant être évoquées seraient :

- la réalisation d'une étude contrôlée randomisée multicentrique comparant les deux types de stratégie ;
- une modification du traitement d'induction permettant de rester dans une stratégie préemptive avec possible détection précoce grâce au Quantiféron ;
- une poursuite du SALL associée à une stratégie prophylactique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rapport 2015 de l'Agence de Biomédecine
2. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 30 déc 1967;41(48):1271-4.
3. Zarragoikoetxea Jáuregui I, Agüero Ramón-Llin J, Almenar Bonet L, Vela Rubio A, Porta Marín J, Martínez-Dolz L. [Major complications in the recovery unit following heart transplant: incidence and risk factors]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* nov 2008;55(9):535-40.
4. Hsu R-B, Fang C-T, Chang S-C, Chou N-K, Ko W-J, Wang S-S, et al. Infectious complications after heart transplantation in Chinese recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2005;5(8):2011-6.
5. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* sept 2013;45(3):260-71.
6. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z, Potena L. Cytomegalovirus Immunoglobulin After Thoracic Transplantation: An Overview. *Transplantation.* mars 2016;100 Suppl 3:S1-4.
7. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmessaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation.* 27 juill 2006;82(2 Suppl):S15-17.

8. Fisher RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* juin 2009;11(3):195-202.
9. Snyderman DR, Limaye AP, Potena L, Zamora MR. Update and review: state-of-the-art management of cytomegalovirus infection and disease following thoracic organ transplantation. *Transplant Proc.* avr 2011;43(3 Suppl):S1-17.
10. Fleming T, Dunne J, Crowley B. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8(+) T-Cell responses using the QuantiFERON-CMV assay in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients attending an Irish hospital. *J Med Virol.* mars 2010;82(3):433-40.
11. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2006;6(2):262-74.
12. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 avr 2002;34(8):1094-7.
13. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. *Clin Transplant.* avr 2007;21(2):149-58.
14. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis Off Publ*

Infect Dis Soc Am. sept 1996;23(3):468-74.

15. Leung Ki E-L, Venetz J-P, Meylan P, Lamoth F, Ruiz J, Pascual M. Cytomegalovirus infection and new-onset post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant.* avr 2008;22(2):245-9.

16. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 1995;20(5):1346-53.

17. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 27 août 2013;96(4):333-60.

18. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD003774.

19. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2008;8(5):975-83.

20. Humar A, Limaye AP, Blumberg EA, Hauser IA, Vincenti F, Jardine AG, et al. Extended valganciclovir prophylaxis in D+/R- kidney transplant recipients is associated with long-term reduction in cytomegalovirus disease: two-year results of the IMPACT study. *Transplantation.* 27 déc 2010;90(12):1427-31.

21. Blyth D, Lee I, Sims KD, Gasink LB, Barton TD, Van Deerlin VM, et al. Risk factors and clinical outcomes of cytomegalovirus disease occurring more than one year post solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2012;14(2):149-55.

22. Owers DS, Webster AC, Strippoli GFM, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005133.
23. Myhre H-A, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, Rollag H, Leivestad T, Asberg A, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients. *Transplantation.* 27 juill 2011;92(2):217-23.
24. Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H, Pescovitz MD, et al. Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2007;7(9):2106-13.
25. da Cunha-Bang C, Sørensen SS, Iversen M, Sengeløv H, Hillingsø JG, Rasmussen A, et al. Factors associated with the development of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation. *Scand J Infect Dis.* mai 2011;43(5):360-5.
26. Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, et al. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev Orlando Fla.* 29 avr 2016;
27. Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, et al. Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2015;68:37-42.
28. Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Grille-Cancela Z, Cañizares A, et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy.

Transplant Proc. nov 2012;44(9):2660-2.

29. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol.* 2014;5:649.

30. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci CMLS.* févr 2010;67(4):545-56.

31. Ansari D, Lund LH, Stehlik J, Andersson B, Höglund P, Edwards L, et al. Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2015;34(10):1283-91.

32. Wang DC, Wang X, Chen C. Effects of anti-human T lymphocyte immune globulins in patients: new or old. *J Cell Mol Med.* 15 avr 2016;

33. Carrier M, Leblanc M-H, Perrault LP, White M, Doyle D, Beaudoin D, et al. Basiliximab and rabbit anti-thymocyte globulin for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation: a non-inferiority trial. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mars 2007;26(3):258-63.

34. Requião-Moura LR, Ferraz E, Matos ACC, Tonato EJ, Ozaki KS, Durão MS, et al. Comparison of long-term effect of thymoglobulin treatment in patients with a high risk of delayed graft function. *Transplant Proc.* oct 2012;44(8):2428-33.

35. Chen G, Gu J, Qiu J, Wang C, Fei J, Deng S, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* août 2013;11(4):310-4.

36. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-cell antibody induction for heart transplant recipients. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2013;12:CD008842.

37. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, Rolles K, Griffiths PD, Emery VC. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis.* déc 1997;176(6):1484-90.

38. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis.* 15 sept 2002;186(6):829-33.

39. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M, et al. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation.* 15 janv 2012;93(1):61-8.

40. Roman A, Manito N, Campistol JM, Cuervas-Mons V, Almenar L, Arias M, et al. The impact of the prevention strategies on the indirect effects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev Orlando Fla.* avr 2014;28(2):84-91.

41. Boivin G, Goyette N, Rollag H, Jardine AG, Pescovitz MD, Asberg A, et al. Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antivir Ther.* 2009;14(5):697-704.

42. Couzi L, Helou S, Bachelet T, Moreau K, Martin S, Morel D, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R- kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2012;12(1):202-9.

43. Young PG, Rubin J, Angarone M, Flaherty J, Penugonda S, Stosor V, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a

single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2 avr 2016;

44. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):964-71.

45. Delgado JF, Reyne AG, de Dios S, López-Medrano F, Jurado A, Juan RS, et al. Influence of cytomegalovirus infection in the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* août 2015;34(8):1112-9.

46. Petrakopoulou P, Kübrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichart B, von Scheidt W, et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function. *Circulation.* 14 sept 2004;110(11 Suppl 1):II207-212.

47. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca AC, Ortolani P, et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mai 2009;28(5):461-7.

48. Zakliczynski M, Krynicka-Mazurek A, Konecka-Mrowka D, Nozynski J, Zegleń S, Przybylski R, et al. Cytomegalovirus infection does not accelerate microvasculopathy development in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* oct 2009;41(8):3219-21.

49. Faggian G, Forni A, Milano AD, Chiominto B, Walpoth BH, Scarabelli T, et al. Antithymocyte globulin induction therapy in heart transplantation: prospective randomized study of high vs standard dosage. *Transplant Proc.* nov 2010;42(9):3679-87.

50. Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkuhl HB, et al.

Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2013;15(2):150-62.

51. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 27 déc 2012;94(12):1208-17.

52. Tedesco-Silva H, Felipe C, Ferreira A, Cristelli M, Oliveira N, Sandes-Freitas T, et al. Reduced Incidence of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus and Reduced Tacrolimus Doses. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2015;15(10):2655-64.

53. Abate D, Fiscon M, Saldan A, Cofano S, Mengoli C, Sgarabotto D, et al. Human cytomegalovirus-specific T-cell immune reconstitution in preemptively treated heart transplant recipients identifies subjects at critical risk for infection. *J Clin Microbiol.* juin 2012;50(6):1974-80.

54. Cantisán S, Lara R, Montejo M, Redel J, Rodríguez-Benot A, Gutiérrez-Aroca J, et al. Pretransplant interferon- γ secretion by CMV-specific CD8⁺ T cells informs the risk of CMV replication after transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13(3):738-45.

55. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 2013;56(6):817-24.

56. Bonaros NE, Kocher A, Dunkler D, Grimm M, Zuckermann A, Ankersmit J, et al.

Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation*. 27 mars 2004;77(6):890-7.

AUTEUR : Nom : LACROIX

Prénom : Virginie

Date de Soutenance : 10 juin 2016

Titre de la Thèse : TRANSPLANTATION CARDIAQUE ET RISQUE INTERMEDIAIRE D'INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS : EXPERIENCE LILLOISE DE 2005 A 2014

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Chirurgie Cardiaque

DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : transplantation cardiaque ; réplication ; cytomégalovirus ; méthode préemptive.

Contexte: Le cytomégalovirus constitue un enjeu majeur dans la prise en charge du patient greffé cardiaque. La stratification du risque de séroconversion post transplantation permet de décider d'une stratégie de prévention. Au CHRU de Lille, les patients à risque intermédiaire Receveurs + bénéficient d'un traitement préemptif. Le but de notre étude est de rechercher des facteurs de risque de séroconversion afin d'affiner la stratification du risque.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, monocentrique. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque au CHRU de Lille entre janvier 2005 et décembre 2014 receveurs + étaient analysés. Le suivi se faisait par PCR CMV ou recherche d'antigénémie pp65.

Résultats : Au total, 64 patients ont été inclus dans l'étude : 77% présentaient une infection à CMV et 27% une maladie à CMV. Un score de gravité élevé constituait un facteur de risque d'infection à CMV. La charge virale élevée favorisait la maladie à CMV. La transfusion de plaquettes jusque J3 post opératoire et la reprise chirurgicale étaient identifiées comme facteurs protecteurs de la maladie à CMV ($p=0,027$ et $p=0,020$ respectivement).

Conclusion: Dans cette cohorte de patients à risque intermédiaire, la stratégie préemptive était associée à un haut niveau d'infection à CMV, nous incitant à envisager une stratégie prophylactique chez ces patients bénéficiant d'un traitement d'induction par sérum anti lymphocytaire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Madame le Professeur Karine FAURE, Monsieur le Professeur André VINCENTELLI, Madame le Docteur Céline GOEMINNE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Guillaume LEROY