



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017- 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Infection à cytomégalo virus chez le receveur séropositif après allogreffe  
de cellules souches hématopoïétiques : vers une stratégie préventive ?**

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2018 à 18 h  
au Pôle Formation

**Par David BEAUVAIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry Facon**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alain Duhamel**

**Monsieur le Docteur Leonardo Magro**

**Madame le Docteur Bénédicte Bruno**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim Yakoub-Agha**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

## LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
CHMP : Comité des médicaments à usage humain  
CMV : Cytomégalovirus  
CSH : Cellule souche hématopoïétique,  
CSP : Cellules souches périphériques  
CTL : Lymphocytes T cytotoxiques  
Cy : Cyclophosphamide  
D- : Donneur séronégatif pour le CMV  
D+ : Donneur séropositif pour le CMV  
DLI : Injection de lymphocytes du donneur  
EBV : Virus d'Epstein-Barr  
EMA : Agence européenne des médicaments  
G-CSF : Granulocyte-colony-stimulating factor  
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte  
GVL : Réaction du greffon contre la leucémie  
HAS : Haute autorité de santé  
HLA : Human Leucocyte Antigens  
HR : Hazard ratio  
HSV : Herpes simplex virus  
ICT : Irradiation corporelle totale  
MMF : mycophénolate mofétil  
PSL : Produits sanguins labiles  
qPCR : Réaction en chaîne par polymérase quantitative  
R- : Receveur séronégatif pour le CMV  
R+ : Receveur séropositif pour le CMV  
SAL : sérum anti-lymphocytaire  
SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire  
VST : Virus-specific T cell  
VZV : Varicella-zoster virus

# Table des matières

<b>LISTE DES ABBREVIATIONS</b>	<b>3</b>
<b>RESUME</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....	7
1.1 Généralités .....	7
1.2 Indications.....	9
1.3 Donneur .....	10
1.4 Source de cellules souches hématopoïétiques.....	12
1.5 Conditionnement et prophylaxie de la GVH .....	13
1.6 Complications post-allogreffe .....	14
2. Cytomégalo virus.....	17
2.1 Généralités .....	17
2.2 Définitions .....	18
2.3 Impact du CMV dans l'allogreffe de CSH et statut sérologique du receveur .....	19
2.4 Importance de la « compatibilité » CMV donneur/receveur .....	20
2.5 Surveillance de la réactivation à CMV.....	21
2.6 Prise en charge de l'infection à CMV .....	22
2.6.1 Stratégies de traitement .....	22
2.6.2 Durée de traitement .....	23
2.6.3 Traitements antiviraux préemptifs ou curatifs .....	23
2.6.4 Traitements antiviraux préventifs.....	25
2.6.5 Thérapie cellulaire.....	26
3. Contexte de l'étude .....	27
4. Objectifs de l'étude.....	29
<b>METHODES</b>	<b>30</b>
1. Design de l'étude et patients .....	30
2. Recueil des données et suivi.....	30
3. Analyse statistique .....	31
<b>RESULTATS</b>	<b>34</b>
1. Analyse descriptive .....	34
1.1 Caractéristiques de la population.....	34
1.2 Suivi post-allogreffe.....	38
2. Analyse des facteurs liés à la survie .....	41
2.1 Analyse univariée .....	41
2.2 Analyse multivariée .....	42

3.	Analyse de la réactivation à CMV.....	44
3.1	Analyse univariée .....	44
3.2	Analyse multivariée .....	46
3.3	Construction d'un score prédictif de la réactivation à CMV.....	48
<b>DISCUSSION</b>		<b>52</b>
<b>CONCLUSION</b>		<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>60</b>

## RESUME

**Contexte** La stratégie préemptive est actuellement utilisée pour la prise en charge de l'infection à cytomégalo virus (CMV) dans un contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il existe de nouveaux médicaments antiviraux disponibles ou encore à l'étude dans une stratégie de prévention de la réactivation à CMV.

**Méthode** Les facteurs de risque de survie et de réactivation à CMV chez les receveurs d'allogreffe de CSH entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014 ont été recherchés à partir de la base de données PROMISE. Les patients inclus étaient majeurs et séropositifs pour le CMV. Un modèle à risques compétitifs a été utilisé et des analyses univariées et multivariées ont été réalisées selon un modèle de Fine-Gray.

**Résultats** 3816 patients ont été inclus d'âge médian 53,7 ans. Une seule (HR = 1,27 [1,13 – 1,42] ;  $p < 0,001$ ) ou au moins deux (HR = 2,18 [1,70 – 2,80] ;  $p < 0,001$ ) réactivations à CMV étaient significativement liées de manière défavorable à la survie. La compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique ( $p < 0,001$ ), en particulier la greffe haplo-identique (HR = 2,13 [1,71 – 2,66] ;  $p < 0,001$ ), le statut sérologique pour le CMV du donneur négatif (HR = 1,18 [1,09 – 1,28] ;  $p < 0,001$ ), l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire dans le conditionnement (HR = 1,27 [1,14 – 1,41] ;  $p < 0,001$ ), l'irradiation corporelle totale (HR = 1,20 [1,08 – 1,33] ;  $p < 0,001$ ) et la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte par ciclosporine et mycophénolate mofétil (HR = 1,28 [1,17 – 1,41] ;  $p < 0,001$ ) étaient associés de manière significative à la réactivation à CMV. La présence de trois de ces facteurs de risque sur cinq ou la simple greffe haplo-identique semblaient constituer un groupe de patients particulièrement à risque.

**Conclusion** L'identification de ces facteurs de risque permet de préciser parmi les patients séropositifs pour le CMV ceux pour lesquels la prévention de la réactivation à CMV par un antiviral est la plus justifiée avec un rapport coût-efficacité important. Un score pondérant ces différents facteurs de risque pourra être construit et validé de manière prospective.

# INTRODUCTION

## 1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

### 1.1 Généralités

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), plus communément appelée greffe de moelle osseuse, est une thérapie cellulaire fondée sur le remplacement de la moelle osseuse d'un patient malade par une moelle osseuse d'un donneur sain à partir des cellules souches hématopoïétiques. Un grand nombre d'améliorations ont été apportées depuis la première greffe de moelle osseuse réalisée chez l'homme en 1957 par E.D. Thomas (1,2) tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance. Le principal progrès fut probablement la découverte du système d'histocompatibilité (human leukocyte antigen, HLA) par Jean Dausset, prix Nobel de médecine en 1980, permettant de déterminer la compatibilité immunologique entre le donneur et le receveur (3). On découvrait par la suite que l'allogreffe est une immunothérapie, c'est-à-dire que les cellules souches hématopoïétiques sont également capables de reconstituer un nouveau système immunitaire chez le receveur destiné à combattre la maladie maligne – l'effet du greffon contre la leucémie ou « graft versus leukemia » (GVL) (4). Cet effet, indispensable à l'effet thérapeutique dans les maladies malignes, s'accompagne néanmoins de son corollaire négatif – la réaction du greffon contre l'hôte ou « graft versus host » (GVH) quand les cellules du système immunitaire du donneur s'attaquent aux tissus sains du patient (5).

La procédure d'allogreffe de CSH est aujourd'hui bien codifiée avec une hospitalisation en secteur protégé de 4 à 6 semaines commençant par une combinaison de chimiothérapie et d'immunosuppresseurs dite « conditionnement » ayant pour but d'éliminer la moelle osseuse et le système immunitaire du receveur suivi de l'injection du greffon sous couvert d'immunosuppresseur afin d'éviter l'effet GVH puis d'une période d'aplasie durant laquelle différentes complications infectieuses et non infectieuses seront prises en charge. Le

succès d'une prise de greffe s'évalue par la sortie d'aplasie et la mise en évidence de cellules circulantes du donneur (notion de chimérisme). En l'absence de GVH, le traitement immunosuppresseur sera progressivement arrêté, en général à partir de 3 mois post-greffe, particulièrement en cas d'hémopathie maligne afin de ne pas trop inhiber l'effet GVL. Le succès de l'allogreffe à long terme s'évaluera par l'absence de rechute de la maladie voire la guérison et l'absence d'effets indésirables altérant la qualité de vie tels que la GVH chronique.

Les principales avancées au cours des dernières décennies sont les suivantes :

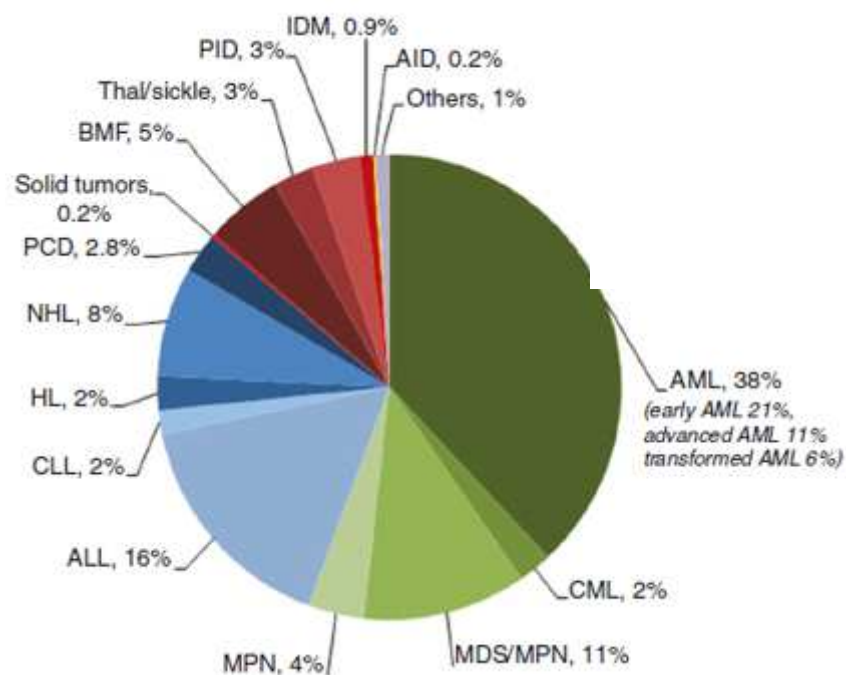
- meilleure prévention et traitement de l'effet GVH grâce à de nouvelles combinaisons d'immunosuppresseurs (6)
- choix de donneurs dits « alternatifs » tels que des donneurs non HLA-identiques avec 1 mismatch HLA (9/10) voire haplo-identiques (5/10) et greffe de sang placentaire (7)
- injection de cellules souches périphériques (CSP) collectées chez le donneur par cytophérèse grâce au G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) (8)
- utilisation de conditionnements atténués permettant de diminuer la toxicité de celui-ci en particulier chez les patients âgés (9)
- meilleure prise en charge des complications infectieuses bactériennes, virales, parasitaires et fongiques grâce aux anti-infectieux utilisés dans des stratégies préventives ou curatives (10)
- amélioration de l'effet GVL et anti-tumoral par des stratégies de thérapie cellulaire (injection de lymphocytes du donneur ou DLI) ou pharmacologiques (thérapies ciblées) (11).



Néanmoins de nombreuses améliorations restent encore à apporter. Si la mortalité non liée à la greffe a été beaucoup réduite ces dernières années, la principale complication reste aujourd'hui le risque de rechute, en cas d'hémopathie maligne, qui peut rester très élevé.

## 1.2 Indications

La figure 1 reprend les différentes indications des allogreffes réalisées en Europe en 2016. La principale indication reste, chez l'adulte, l'hémopathie maligne avec en particulier la leucémie aiguë myéloblastique (38%) et lymphoblastique (16%) ainsi que les syndromes myélodysplasiques (11%).



**Figure 1.** Répartition des indications d'allogreffe en 2016 en Europe. D'après Passweg (12).

AML : leucémie aiguë myéloïde, CML : leucémie myéloïde chronique, MDS : syndrome myélodysplasique, MPN : syndrome myéloprolifératif, ALL : leucémie aiguë lymphoblastique, CLL : leucémie lymphoïde chronique, HL : lymphome de Hodgkin, NHL : lymphome non-hodgkinien, PCD : maladies plasmocytaires, solid tumors : tumeurs solides, BMF : aplasie médullaire, Thal/sickle : hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémie), PID : déficit immunitaire primitif, IDM : maladies métaboliques héréditaires, AID : maladies auto-immunes, Others : autres.

Il existe également des maladies non malignes pour lesquelles c'est réellement le remplacement de la moelle osseuse qui sera curateur (effet GVL inutile) : aplasies médullaires, hémoglobinopathies, déficits immunitaires – maladies souvent rencontrées chez l'enfant.

Les indications d'allogreffe sont constamment réévaluées du fait de la lourdeur et de la toxicité importante de cette thérapeutique. L'enjeu actuel est de déterminer quels sont les patients les plus à risque de rechute afin de poser l'indication d'allogreffe avant qu'elle ne survienne et à l'inverse de ne pas poser d'indications à l'excès car il existe une mortalité importante liée directement à l'allogreffe. Les nouvelles thérapeutiques anticancéreuses remettent régulièrement en cause la place de l'allogreffe dans la stratégie de traitement des hémopathies malignes. Le meilleur exemple est la leucémie myéloïde chronique qui constituait auparavant une indication importante d'allogreffe, mais pour laquelle l'arrivée de l'imatinib, une thérapie ciblée de type inhibiteur de tyrosine kinase très efficace, a considérablement limité les indications (13). L'allogreffe reste cependant le seul traitement curateur dans un grand nombre de pathologies hématologiques.

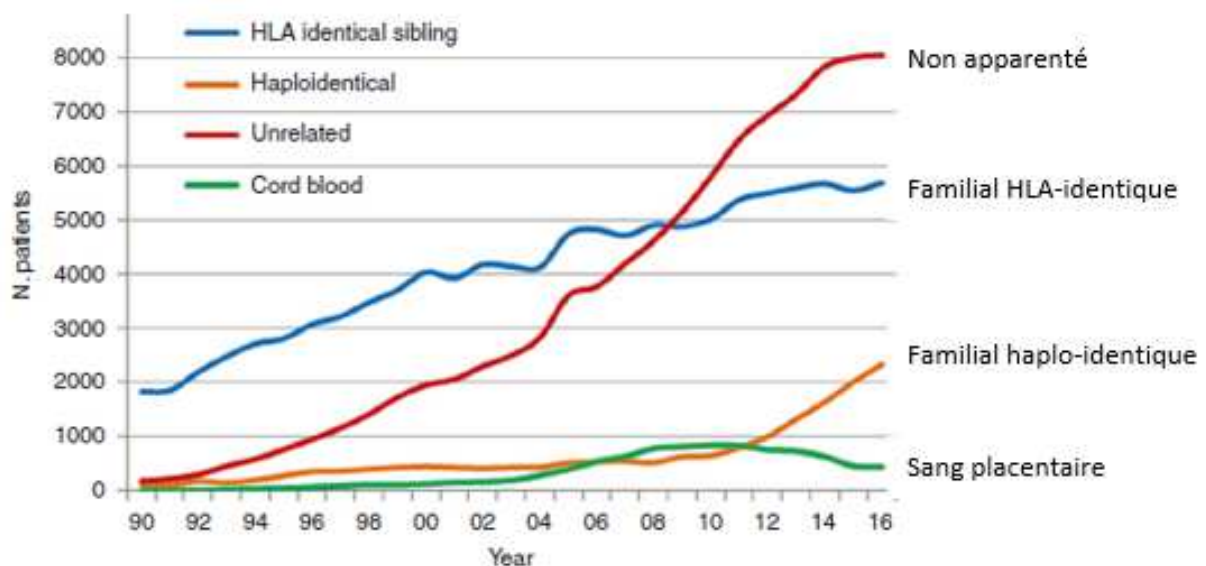
La maladie est toujours le point de départ d'un projet d'allogreffe mais de très nombreux facteurs inhérents au patient vont avoir des conséquences sur la décision et les modalités de l'allogreffe tels son âge, ses comorbidités et le statut de la maladie.

### **1.3 Donneur**

Une fois l'indication posée, le meilleur donneur doit être sélectionné. Historiquement les seuls donneurs potentiels étaient les membres de la fratrie HLA-identiques ou géno-identiques, c'est-à-dire ayant en commun les deux allèles pour 5 gènes (soit 10 allèles au total) : HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 et HLA-DQB1. Les allèles du système HLA sont réunis au sein d'un complexe porté par le bras court du chromosome 6 et forment un

haplotype, c'est-à-dire qu'ils sont transmis ensemble à la descendance. Ainsi, au sein d'une fratrie, la probabilité pour que deux membres soient compatibles entre eux, donc qu'ils aient reçu le même haplotype du père et de la mère, est de 25%. Par la suite un fichier international de donneurs volontaires a été créé afin d'identifier de potentiels donneurs avec une compatibilité HLA 10/10 (phéno-identique) voire 9/10 (mismatch), bien que non apparentés. Les greffes de sang placentaires ou de cordon ont ensuite été développées permettant une plus grande tolérance des incompatibilités HLA en raison de l'immaturation du système immunitaire du fœtus. Enfin sont réalisées de manière courante depuis quelques années les greffes familiales haplo-identiques à partir des parents, des enfants ou bien de la fratrie n'ayant en commun qu'un seul haplotype avec le patient (5/10) (14).

Le donneur privilégié, si disponible, reste aujourd'hui un donneur familial HLA-identique. Il est devenu très rare de n'avoir aucun donneur disponible pour un patient donné alors que c'était autrefois un facteur limitant pour la réalisation de l'allogreffe de CSH. La figure 2 montre l'évolution de l'utilisation des différents types de donneurs possibles en fonction du temps.



**Figure 2.** Evolution au cours du temps du profil du donneur. Adapté de Passweg (12).

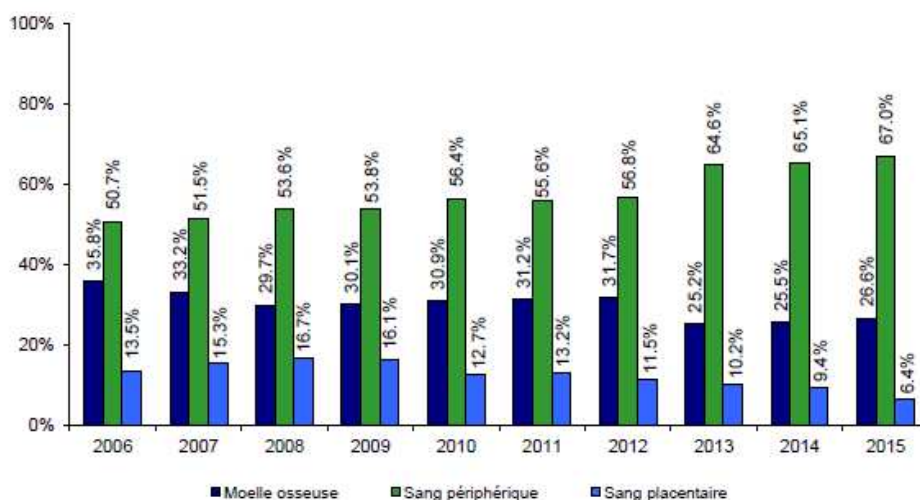
En cas de disponibilité de plusieurs donneurs vivants non apparentés, équivalents en termes de compatibilité HLA, la préférence se fera en fonction du statut CMV du donneur et du receveur, surtout en cas de conditionnement myélo-ablatif (15).

En cas de greffe de sang placentaire, la richesse en cellules nucléées totales (CNT) est un critère au moins aussi important que la compatibilité HLA en raison du risque important de rejet.

### 1.4 Source de cellules souches hématopoïétiques

Il existe trois types de greffon (figure 3) :

- la moelle osseuse : prélevée sous anesthésie générale chez le donneur au niveau des crêtes iliaques, il s'agit de la méthode historique
- les cellules souches périphériques (CSP) : collectées par cytophérèse chez le donneur après stimulation médullaire par facteurs de croissance (G-CSF)
- le sang placentaire ou de cordon.



**Figure 3.** Répartition des différentes sources de CSH au cours du temps. Données de l'agence de biomédecine (16).

Dans la majorité des cas le greffon est prélevé le jour de la greffe, sauf pour le sang placentaire qui est prélevé et cryopréservé le jour de la naissance.

L'utilisation des CSP est de réalisation plus facile par comparaison à la greffe de moelle osseuse qui nécessite une anesthésie générale et un prélèvement au bloc opératoire. Elle n'est cependant pas autorisée chez un donneur mineur en raison de la contre-indication d'utilisation du G-CSF. La greffe de CSP s'accompagne d'un plus grand taux de GVH, cette technique n'est donc pas utilisée dans les maladies bénignes pour lesquelles un effet GVL est inutile. Les CSP sont cependant plus efficaces que la moelle osseuse dans les maladies malignes à haut risque de rechute (8). Le sang placentaire est actuellement de moins en moins utilisé en raison du développement des greffes familiales haplo-identiques.

### **1.5 Conditionnement et prophylaxie de la GVH**

Le conditionnement est réalisé dans les jours précédant la greffe et a 3 objectifs : créer de l'espace à l'intérieur des niches hématopoïétiques, assurer l'immunosuppression chez le receveur afin d'éviter un rejet et éradiquer la maladie maligne. Les conditionnements myéloablatifs, basés sur l'association irradiation corporelle totale – cyclophosphamide ou busulfan – cyclophosphamide, assurent ces 3 objectifs mais se sont révélés très toxiques en particulier chez les sujets âgés (17). Il a donc été développé des conditionnements d'intensité réduite dont l'objectif est surtout l'immunosuppression afin de permettre la prise de greffe, l'efficacité anti-tumorale étant ensuite assurée par l'effet GVL (18).

Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) est un traitement immunosuppresseur constitué d'immunoglobulines animales ciblant principalement les lymphocytes T mais également les lymphocytes B et les lymphocytes NK. Il est associé au conditionnement en cas d'utilisation de CSP, afin de diminuer le risque de GVH, ou en cas de conditionnement d'intensité réduite, afin d'éviter le rejet (19).

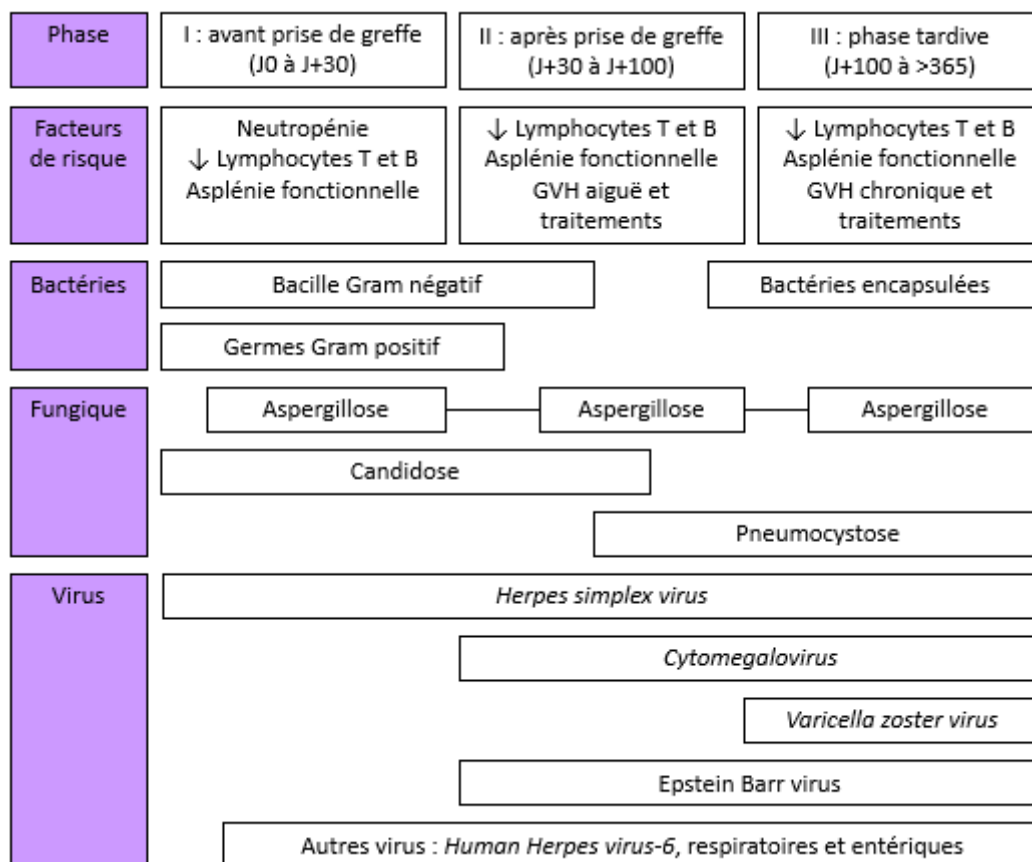
La GVH est prévenue par l'administration d'immunosuppresseurs, la combinaison la plus utilisée à l'heure actuelle en France étant la ciclosporine et le méthotrexate (20). Le mycophénolate mofétil (MMF) peut remplacer le méthotrexate dans les conditionnements non myéloablatifs ou dans les greffes de cordon. Le cyclophosphamide post-greffe est une nouvelle modalité de prévention de la GVH utilisé actuellement dans la greffe haplo-identique, en association avec la ciclosporine et le MMF.

### **1.6 Complications post-allogreffe**

De nombreuses complications peuvent survenir durant la période initiale d'aplasie (< J30), principalement marquée par la toxicité du conditionnement (mucite, cytopénies, troubles digestifs, maladie veino-occlusive, insuffisance rénale...) et par le risque infectieux. Celui-ci persiste après cette première période et parfois pendant plusieurs mois. Le rejet de greffe est une complication rare mais associé à un pronostic très défavorable sur la survie. La rechute de l'hémopathie maligne, qui n'est pas à proprement parler une complication de l'allogreffe mais plutôt un manque d'efficacité, reste fréquente.

La réaction de GVH est une complication liée à une réaction des lymphocytes T du donneur contre les antigènes du receveur. Elle survient chez environ 40% des receveurs de CSH, son incidence étant directement corrélée au degré de disparité HLA (21). Deux types de GVH existent : la GVH aiguë, qui se développe souvent avant le 4<sup>ème</sup> mois post-allogreffe et peut toucher 3 organes (peau, tube digestif, foie) et la GVH chronique, qui peut toucher tous les organes et s'apparente dans sa symptomatologie à une maladie auto-immune (22,23). La GVH nécessite souvent une augmentation du traitement immunosuppresseur (corticoïdes en première ligne) et a des conséquences très importantes sur le risque de décès surtout en cas de grade sévère (III-IV) (24). Elle est plus fréquente en cas d'utilisation des CSP (25).

Les complications infectieuses sont principalement dues au conditionnement et aux immunosuppresseurs utilisés mais également à l'apparition d'une GVH. Le risque infectieux évolue beaucoup en fonction de l'intervalle de temps par rapport à la greffe (26), avec un risque bactérien et fongique particulièrement important durant la période d'aplasie (< J30) puis essentiellement un risque viral et de survenue d'infections opportunistes telles que la pneumocystose ou la toxoplasmose pendant les 6 premiers mois. A partir de 6 mois post-greffe, le risque infectieux est principalement communautaire (pneumopathie, infection urinaire). Le retour à un risque infectieux standard, en l'absence de GVH et donc en cas d'arrêt des immunosuppresseurs, ne sera effectif qu'environ 2 ans après la greffe (27). Enfin l'ensemble du schéma vaccinal sera repris étant donné l'immaturation initiale du système immunitaire greffé. La figure 4 détaille la survenue des différentes infections en fonction du temps écoulé depuis l'allogreffe.



**Figure 4.** Chronologie des infections au cours d'une allogreffe de CSH. Adapté de Tomblyn (26).

Le risque infectieux viral peut être relié à 3 mécanismes :

- réactivation de virus endogène latent du fait de l'immunodépression sévère : mécanisme de loin le plus fréquent
- primo-infection par transmission virale du donneur au receveur
- infection virale exogène (virus respiratoires principalement).

Les principales réactivations virales rencontrées concernent l'herpes simplex virus (HSV), le virus varicelle-zona (VZV), le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et plus rarement l'adénovirus et l'herpesvirus humain type 6 (HHV6). On peut citer également le BK virus, de découverte plus récente, suspecté d'être à l'origine ou facteur d'aggravation de la cystite hémorragique.

On dispose pour l'HSV et le VZV d'un traitement préventif efficace, utilisé de manière systématique. En revanche il n'existe pas de traitement préventif validé contre la réactivation à CMV ou à EBV, obligeant à une surveillance stricte des charges virales plasmatiques afin de traiter sans délai une réactivation virale (28).

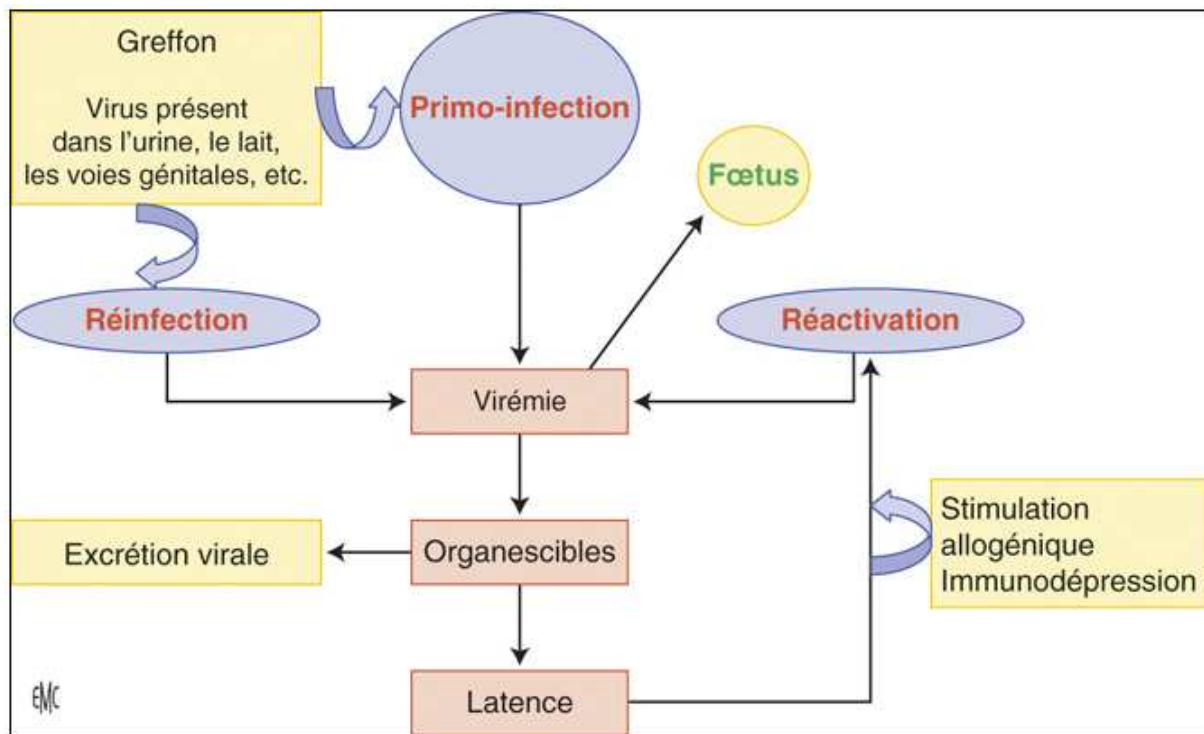


## 2. Cytomégalovirus

### 2.1 Généralités

Le cytomégalovirus (CMV) ou human-herpesvirus 5 (HHV5) est un virus de la famille des herpesviridae comprenant également les virus de l'herpès (HSV 1 et 2) et le virus de la mononucléose infectieuse (EBV). Il s'agit d'un virus à ADN double brin linéaire entouré d'une capsid. Sa prévalence varie selon les régions géographiques et les statuts socio-économiques et est voisine de 50% dans les pays industrialisés (29). Son mode de transmission est uniquement interhumain et se fait par tous les fluides corporels tels que le sang, la salive, les larmes. Le CMV a un tropisme cellulaire très large, expliquant que tout organe peut être infecté. La virémie ou dissémination sanguine permet au virus d'atteindre ses organes cibles. Chez la majorité des individus immuno-compétents, la primo-infection est asymptomatique ; dans de rares cas elle peut donner une symptomatologie de syndrome pseudo-grippal et un syndrome mononucléosique d'évolution spontanément favorable. Par la suite le virus n'est pas éliminé par l'organisme mais reste présent à vie à l'état latent chez les personnes infectées, principalement dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux, les cellules souches de la moelle osseuse et les monocytes du sang périphérique. Le virus pourra être réactivé dans un contexte d'immunodépression. Les réinfections par une nouvelle souche sont rares mais restent possibles car les anticorps n'assurent pas une protection absolue.

La figure 5 reprend de manière schématique le cycle du CMV.



**Figure 5.** Physiopathologie de l'infection et CMV. D'après Mazon (30).

## 2.2 Définitions

Plusieurs définitions doivent être posées (31) :

- infection à CMV : mise en évidence d'ADN ou d'antigène viral du CMV dans un ou plusieurs liquides de l'organisme ou dans des tissus
- primo-infection à CMV : première mise en évidence du CMV chez un patient n'ayant jamais rencontré le CMV auparavant
- réactivation à CMV : nouvelle infection à CMV par réactivation du virus latent chez un patient ayant déjà rencontré auparavant le CMV mais non détectable depuis au moins 4 semaines. En pratique la sérologie CMV permet de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réactivation
- maladie à CMV : atteinte d'organe liée à l'infection au CMV :

- pneumopathie à CMV : symptomatologie pulmonaire associée à un infiltrat radiologique et mise en évidence de CMV dans le lavage broncho-alvéolaire ou sur une biopsie pulmonaire
- infection gastro-intestinale à CMV : atteinte potentielle de tout le tube digestif (œsophagite, gastrite, colite), souvent ulcéreuse avec mise en évidence de CMV sur les biopsies digestives
- atteinte du système nerveux central : tableau d'encéphalite avec mise en évidence du CMV dans le liquide céphalo-rachidien
- rétinite à CMV : nécrose hémorragique débutant à la périphérie de la rétine et évoluant de façon centripète avec mise en évidence de CMV dans l'humeur aqueuse
- plus rarement : cystite, myocardite, pancréatite à CMV.

### **2.3 Impact du CMV dans l'allogreffe de CSH et statut sérologique du receveur**

L'allogreffe de CSH représente une immunodépression très profonde persistant pendant plusieurs mois, parfois plusieurs années. Un patient allogreffé ayant déjà fait une primo-infection à CMV, celle-ci étant démontrée par la sérologie CMV positive, a donc une probabilité importante de faire une réactivation à CMV voire une maladie à CMV, cette probabilité étant modulée par différents facteurs de risque.

A l'inverse, un patient séronégatif pour le CMV ne l'a jamais rencontré et ne risque donc pas une infection à CMV sauf dans deux situations : en cas d'infection exogène (transmission classique interhumaine) ou en cas de transmission par le donneur de CSH. En effet, le CMV à l'état latent sera transmis en même temps que les cellules souches hématopoïétiques et représente donc un risque de primo-infection à CMV chez le receveur. On notera qu'il était auparavant recommandé de transfuser à des receveurs CMV séronégatifs des produits

sanguins labiles (PSL) (concentrés érythrocytaires et concentrés plaquettaires) à partir de donneurs CMV séronégatifs mais il est maintenant établi que la déleucocytation systématique des PSL pratiquée en France assure une prévention de la transmission du CMV par transfusion rendant cette recommandation caduque depuis 2014 (32).

## **2.4 Importance de la « compatibilité » CMV donneur/receveur**

La sélection d'un donneur se fait avant tout sur la compatibilité HLA. Mais il peut arriver d'avoir le choix entre plusieurs donneurs, en particulier en cas de greffe non apparentée. Le statut sérologique CMV du donneur sera alors analysé en fonction du statut du receveur qui repose sur la recherche des IgG sériques chez le donneur et le receveur. En cas de receveur séronégatif (R-), un donneur séronégatif (D-) sera privilégié afin d'éviter une primo-infection à CMV. En cas de receveur séropositif (R+), un donneur séropositif (D+) sera privilégié afin d'apporter des lymphocytes T anti-CMV permettant de contrôler la potentielle réactivation du CMV chez le receveur.

Il a été montré depuis plusieurs années que l'incompatibilité sérologique CMV D+/R- ou D/R+ avait un impact important sur la réactivation du CMV et par conséquent sur la maladie à CMV et *in fine* sur la morbi-mortalité (15). Dans une population de receveurs séronégatifs R-, la positivité de la sérologie CMV du donneur est un facteur de risque majeur et indispensable de l'infection à CMV. En revanche dans une population de receveurs séropositifs R+, la négativité de la sérologie CMV du donneur est un facteur de risque parmi d'autres. Son impact sur la survie a été longtemps discuté mais est maintenant clairement établi, particulièrement en cas de greffe non apparentée ou de conditionnement myéloablatif (15,33). Néanmoins chez ces receveurs séropositifs R+, d'autres facteurs de risque ont été décrits tels que l'utilisation de SAL, la greffe non apparentée HLA-mismatch ou l'apparition d'une GVH aiguë (34).

## 2.5 Surveillance de la réactivation à CMV

Lors d'une allogreffe chez un receveur séropositif pour le CMV ou en cas de donneur séropositif chez un receveur séronégatif, la réactivation du CMV est surveillée de manière systématique (35). Son incidence est de l'ordre de 30-50% (36). Il faut noter que la sérologie n'est ici d'aucune utilité car il ne peut pas y avoir de séroconversion chez un patient immunodéprimé.

Deux techniques de suivi de la charge virale sont disponibles :

- l'antigénémie leucocytaire pp65, basée sur une technique d'immunofluorescence indirecte, consiste à mettre en évidence la phosphoprotéine pp65 dans les noyaux des polynucléaires neutrophiles. Elle n'est pas réalisable en cas de neutropénie
- la quantification du génome du CMV ou ADNémie est réalisée par une réaction en chaîne par polymérase quantitative (qPCR) sur sang total ou plasma. Il s'agit d'une technique plus récente ayant montré sa concordance avec l'antigénémie pp65 (37) et de réalisation plus rapide et plus sensible (38). Elle est réalisable en cas de neutropénie.

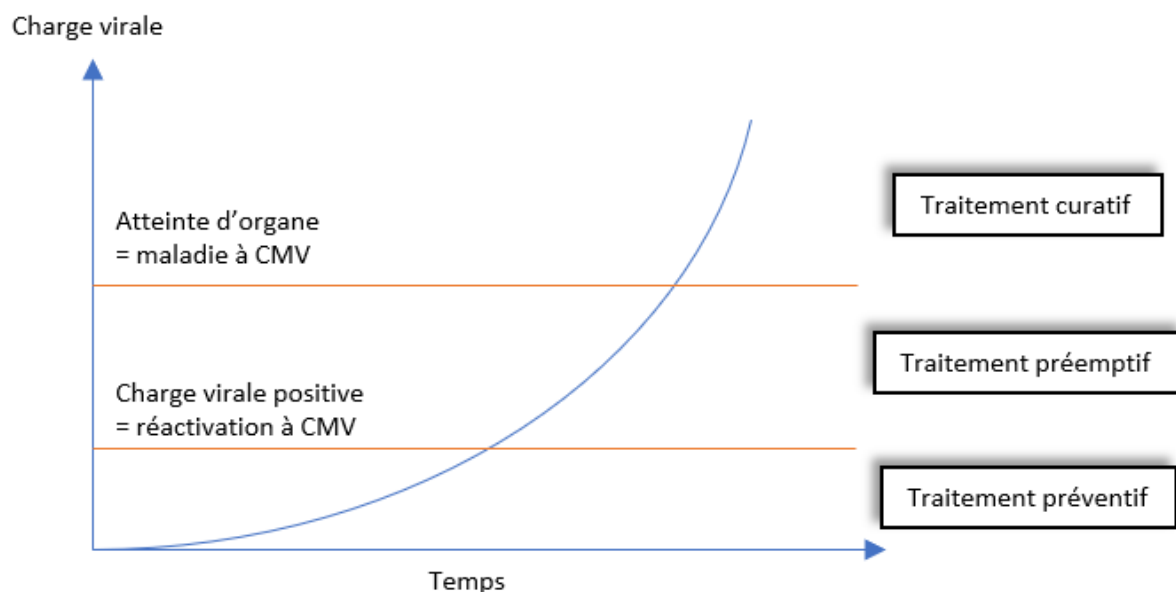
Cette deuxième technique est devenue aujourd'hui la plus utilisée pour le suivi de la réactivation du CMV chez les patients allogreffés. Du fait de la variété des techniques de PCR ainsi que du compartiment sanguin analysé (sang total ou plasma), un standard international a été créé permettant d'exprimer les résultats en unités internationales (UI) / mL (39) plutôt qu'en nombre de copies / mL permettant la comparaison entre différents laboratoires et la détermination de seuils de significativité. Il est actuellement recommandé de réaliser la mesure de la charge virale au moins une fois par semaine jusqu'à J100 post-greffe et éventuellement plus longtemps en cas de GVH, de greffe mismatch ou de cordon ou encore d'immunodépression persistante (35).

## 2.6 Prise en charge de l'infection à CMV

### 2.6.1 Stratégies de traitement

Différentes stratégies de traitement coexistent et sont schématisées dans la figure 6 :

- traitement curatif : traitement de la maladie à CMV, définie par au moins une atteinte d'organe (le virus est présent dans le sang et dans l'organe atteint)
- traitement préemptif : traitement de la réactivation à CMV, détectée par mesure de la charge virale sanguine afin d'éviter l'évolution vers une maladie à CMV (la virémie précède et annonce la maladie à CMV)
- traitement préventif : traitement administré de manière systématique afin d'éviter la réactivation du CMV et *in fine* la maladie à CMV.



**Figure 6.** Stratégies de traitement selon la charge virale.

La surveillance de la charge virale du CMV étant aujourd'hui systématique, le traitement préemptif est la principale indication de traitement antiviral et le traitement curatif est devenu rare du fait de la moindre incidence de la maladie à CMV. Le seuil de charge virale en

général retenu pour débiter un traitement préemptif est de 3,5 log<sub>10</sub> UI/mL (38) mais il peut varier selon les centres et la technique de quantification. La cinétique de la charge virale est également un facteur de risque de maladie à CMV, particulièrement en cas d'augmentation supérieure à 0,5 log<sub>10</sub> UI/mL par semaine (40).

### **2.6.2 Durée de traitement**

La durée du traitement d'attaque est de 2 semaines pour un traitement préemptif et de 3 semaines pour un traitement curatif. Un traitement d'entretien est également indiqué en cas de 2<sup>ème</sup> réactivation à CMV ou en cas de traitement curatif et consiste en la poursuite du traitement antiviral à demi-dose et pendant une durée de 2 à 4 semaines (35). L'échec du traitement est défini par l'absence de diminution significative de la charge virale (0,5 à 1,0 log<sub>10</sub> UI/mL par semaine) ou persistance des signes de la maladie à CMV après 3 semaines de traitement d'attaque.

### **2.6.3 Traitements antiviraux préemptifs ou curatifs**

Il convient de toujours évaluer la possibilité de diminution du traitement immunosuppresseur afin de favoriser le développement d'une immunité anti-CMV. Néanmoins celle-ci est rarement possible, étant donné que l'infection à CMV se produit la plupart du temps lors des 3 premiers mois post-allogreffe.

Plusieurs traitements antiviraux sont disponibles et sont communs à une stratégie de traitement préemptif ou curatif (35,41). Leurs principales caractéristiques, leur cible, leur place dans les recommandations actuelles et leurs inconvénients sont repris dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Traitement antiviraux anti-CMV recommandés et en cours de développement.

DCI	Voie	Cible	Effets secondaires	Place stratégie thérapeutique	Disponibilité
Médicaments recommandés					
Ganciclovir	IV	UL54 (ADN polymérase virale)	Cytopénies Encéphalopathie	Préemptif (AI) Curatif (Allu)	AMM
Foscarnet	IV	UL54 (ADN polymérase virale)	Néphrotoxicité Troubles hydro- électrolytiques Ulcérations génitales	Préemptif (AI) Curatif (AIII)	AMM
Valganciclovir	PO	UL54 (ADN polymérase virale)	Cytopénies Encéphalopathie	Préemptif (Allu)	AMM
Cidofovir	IV	UL54 (ADN polymérase virale)	Néphrotoxicité Oculotoxicité	Préemptif (BIlu) Curatif (BIlu)	ATU nominative
Immunoglobulines polyvalentes	IV		Anaphylaxie	Curatif (CIII) (pneumopathie)	Hors AMM
Médicaments en cours de développement					
Letermovir	PO / IV	pUL56 (complexe viral terminase)		Préventif	ATU nominative
Brincidofovir	PO	UL54 (ADN polymérase virale)	Diarrhée	Préventif	ATU nominative
Maribavir	PO	UL 97 (kinase)	Nausées Diarrhée	Préemptif Curatif	ATU nominative
Immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV	IV		Anaphylaxie	Préemptif Curatif	ATU nominative

Le ganciclovir ou le foscarnet peuvent être utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne à visée préemptive ou curative. Le choix de l'un ou de l'autre se fera principalement en fonction des effets indésirables potentiels (cytopénies avec le ganciclovir et toxicité rénale avec le foscarnet). En cas d'échec, il convient de rechercher une résistance du CMV au traitement par modification des protéines UL97 (kinase phosphorylant le ganciclovir, indispensable à son action) et UL54 (ADN polymérase, cible directe des traitements). L'alternance thérapeutique entre ganciclovir et foscarnet est conseillée. En 3<sup>ème</sup> ligne il est possible d'associer ces deux médicaments ou bien d'utiliser des médicaments en cours de développement, soit par le biais d'une ATU, soit dans le cadre d'un essai clinique.

En cas de deuxième réactivation à CMV, il est possible de reprendre le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou bien de changer en fonction du délai entre les deux réactivations.



Ces traitements, bien qu'efficaces, sont responsables de nombreux effets indésirables et d'une morbidité importante. Les recherches actuelles se concentrent donc également sur la prévention de l'infection à CMV.

#### **2.6.4 Traitements antiviraux préventifs**

Aucun traitement antiviral n'est actuellement recommandé dans le cadre d'une stratégie préventive (tableau 1).

L'aciclovir (intraveineux) ou le valaciclovir (oral) sont utilisés en greffe de CSH pour la prévention de la récurrence herpétique à HSV et à VZV. Il a été montré que la prise d'aciclovir et encore plus de valaciclovir par rapport à la prise d'un placebo réduisait le risque d'infection à CMV de 40% mais ne permettait pas de réduire le risque de maladie à CMV ni d'améliorer la survie (42,43). Ces médicaments déjà utilisés de manière systématique chez les patients adultes, étant donné la très grande majorité de séropositivité à HSV et/ou VZV, ne peuvent pas s'intégrer dans un schéma de prévention de la réactivation à CMV.

Le ganciclovir (intraveineux) ou le valganciclovir (oral) sont utilisés dans la greffe d'organe solide à visée préventive contre le CMV (37,44). Leur utilisation n'est pas recommandée dans la greffe de CSH étant donné le risque important d'aggravation en termes de sévérité et de durée des cytopénies déjà présentes chez les patients. De même le foscarnet est potentiellement très néphrotoxique empêchant son utilisation dans une stratégie préventive.

Le brincidofovir et le maribavir ont tous les deux échoué à démontrer leur supériorité par rapport à un placebo sur la prévention de la réactivation du CMV dans des études de phase 3 (45,46).

Le letermovir est un antiviral ayant été étudié spécifiquement dans un contexte de prévention de l'infection et de la maladie à CMV chez des adultes allogreffés séropositifs

R+ (47). Une étude de phase 3 randomisée en double aveugle contre placebo a montré très récemment une réactivation à CMV qui diminuait de 60,6% dans le groupe placebo à 37,5% dans le groupe letermovir,  $p < 0,001$ . (48). Cette diminution était encore plus prononcée chez les patients définis comme étant à haut risque d'infection à CMV. Il n'y avait en revanche pas de bénéfice significatif en termes de survie globale.

Son mécanisme d'action original cible spécifiquement le complexe ADN terminase (pUL56) du CMV. Cette enzyme n'a pas d'équivalent humain, ce qui explique que peu d'effets indésirables soient rapportés. Il est actuellement disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative.

### **2.6.5 Thérapie cellulaire**

La thérapie cellulaire anti-CMV repose sur l'injection de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ciblant spécifiquement le CMV (virus-specific T cell ou VST). Ces VST sont prélevés chez le donneur initial de CSH puis sélectionnés par la mise en contact avec des antigène viraux et mis en culture et enfin injectés au receveur infecté par le CMV. Les écueils principaux sont la lourdeur et le délai de la procédure ainsi que la nécessité d'avoir un donneur D+ (ayant développé une immunité anti-CMV). Les VST sont donc inutilisables en cas de couple D-/R+ pourtant à haut risque de réactivation à CMV (49). Une autre solution réside dans le développement de banque de VST « génériques », c'est-à-dire générés à partir de donneurs volontaires et disponibles à la demande avec un risque de GVH très faible étant donné que les VST sont dirigés soit uniquement contre le CMV (50), soit contre plusieurs virus dont le CMV, l'EBV et l'adénovirus (51). Ces approches sont toujours en cours d'évaluation mais semblent dès à présent très prometteuses (52).

### 3. Contexte de l'étude

La surveillance par PCR de la réactivation à CMV étant désormais systématique, la maladie à CMV est devenue beaucoup moins fréquente. On peut donc s'interroger sur la persistance d'un effet défavorable du CMV sur la survie.

Le letermovir est une nouvelle thérapeutique antivirale prochainement disponible en pratique quotidienne dans l'indication de prévention de la réactivation à CMV au cours d'une allogreffe de CSH. Malgré le peu d'effets indésirables actuellement rapportés et l'absence de résistances croisées, il est peu probable que ce traitement entrera d'emblée dans une stratégie systématique de prévention du CMV chez les sujets à risque (D+/R+, D-/R+ et D+/R-). Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA) a émis une autorisation de mise sur le marché le 8 janvier 2018 (53). Dans l'attente de son agrément aux collectivités et de son taux de remboursement, défini par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), il reste pour l'instant disponible en ATU nominative (54).

L'étude de phase III du letermovir contre placebo de Marty *et al.* (48) a été réalisée uniquement sur des patients séropositifs pour le CMV (R+), stratifiés selon un risque d'infection par le CMV défini par :

- haut risque : greffe non apparentée, greffe haploidentique, greffe de sang placentaire, greffon déplété en lymphocytes T, GVH de grade  $\geq 2$
- bas risque : autres patients.

Il a été rapporté que l'effet bénéfique du letermovir, constaté dans la cohorte entière par rapport au placebo, était plus important dans le sous-groupe de patients à haut risque. Néanmoins d'autres facteurs de risque déjà rapportés tels que la sérologie du donneur n'ont pas été pris en compte.

Les facteurs de risque de la réactivation à CMV ont déjà été étudiés mais dans des cohortes parfois anciennes et souvent de petite taille et composées à la fois de receveurs séropositifs et séronégatifs pour le CMV. De plus les changements récents des pratiques tels que l'utilisation croissante des greffes haplo-identiques conduisent à des modifications des facteurs de risque. Il existe donc un grand intérêt à réidentifier précisément, parmi les patients séropositifs pour le CMV, ceux pour lesquels le risque de réactivation à CMV est important et donc potentiellement les plus à même de bénéficier d'une prévention par le letermovir. L'exclusion des patients séronégatifs R- pour le CMV permet d'homogénéiser la cohorte et de se rapprocher au plus près de la population de l'étude de Marty *et al.*

#### **4. Objectifs de l'étude**

L'objectif de cette étude était, d'une part, de vérifier que la réactivation à CMV lors d'une allogreffe de CSH restait associée à une diminution de la survie à l'heure de la stratégie préemptive et, d'autre part, de déterminer l'incidence et d'identifier les facteurs de risque d'une réactivation à CMV dans une population de patients séropositifs R+ pour le CMV afin de pouvoir identifier quels patients seraient les plus à même de bénéficier d'une prévention du CMV.

## **METHODES**

### **1. Design de l'étude et patients**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective de cohorte réalisée à partir de la base française de données du registre européen PROMISE (Project Manager Internet Server). Nous avons inclus les patients majeurs ayant reçu une première allogreffe de CSH dans un centre de greffe francophone membre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 et ayant une sérologie CMV positive (R+), quel que soit le statut du donneur (D- ou D+). Les patients étaient exclus de l'étude si des données étaient manquantes pour la statut vivant ou décédé à la date des dernières nouvelles ou bien si l'information de la réactivation ou non à CMV n'était pas disponible. Aucun patient ne recevait de traitement préventif spécifique pour le CMV lors de cette période.

Cette étude, approuvée par la SFGM-TC, a été menée dans le respect de la déclaration d'Helsinki et tous les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation rétrospective de leurs données cliniques. Les données recueillies dans le registre étaient vérifiées dans chaque centre et contrôlées sur place à partir des dossiers cliniques. L'analyse de la qualité de la base de données a été réalisée de manière informatisée par les gestionnaires de données de la SFGM-TC.

### **2. Recueil des données et suivi**

Les différentes variables d'intérêt ont été recueillies soit avant l'allogreffe, soit au cours du suivi post-greffe (événements post-greffe) à des moments définis (J0, J100) par des personnels dédiés (data manager) spécifiques à chaque centre.

L'ensemble de la procédure d'allogreffe, et plus particulièrement la prise en charge de l'infection à CMV, était réalisée selon les conclusions des ateliers d'harmonisation de la SFGM-TC (55).

La survenue d'une infection à CMV était surveillée par mesure de la charge virale sanguine par la technique de PCR à un rythme hebdomadaire voire bihebdomadaire. Une réactivation à CMV était diagnostiquée en cas de virémie supérieure à  $3 \log_{10}$  UI/mL, le seuil pouvant varier légèrement en fonction des centres. Une deuxième réactivation à CMV était définie par l'existence d'un intervalle libre d'au moins quatre semaines entre les deux épisodes. Les critères de diagnostic d'une maladie à CMV n'étaient pas recueillis et donc non disponibles pour cette étude de même que l'introduction ou non d'un traitement préemptif.

### **3. Analyse statistique**

Différents facteurs de risque significativement associés à la survie ou à la réactivation à CMV ont été recherchés. Ces variables étaient de 4 types :

- Facteurs liés au receveur : âge, sexe, pathologie sous-jacente et statut de la maladie
- Facteurs liés au donneur : âge (non valable pour les greffes de sang placentaire), sexe, compatibilité HLA avec le receveur, statut sérologique pour le CMV
- Facteurs liés à la greffe : source de CSH, conditionnement myéloablatif, utilisation de SAL, irradiation corporelle totale (ICT), prophylaxie de la GVH
- Evènements post-greffe (variables temps dépendant) : réactivation à CMV, GVH aiguë, rechute.

L'âge du donneur n'était pas pris en compte pour les greffes de sang placentaire. La sérologie CMV était considérée comme négative pour les greffes de cordon afin de refléter

l'absence d'immunité cellulaire anti-CMV. Les associations ICT – cyclophosphamide, busulfan – cyclophosphamide et fludarabine – busulfan 4 jours étaient classées comme conditionnements myéloablatifs (56).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour éviter la suppression de patients dans les analyses, les données manquantes ont été imputées par imputations multiples en utilisant l'approche de régression-commutation (équations chaînées avec  $m = 10$  imputations). La procédure d'imputation a été effectuée selon l'hypothèse « missing at random » en utilisant toutes les variables avec la méthode « predictive mean matching » pour les variables continues, un modèle de régression logistique binaire pour les variables qualitatives binaires et la régression logistique multinomiale pour les variables qualitatives nominales. Les règles de Rubin ont été utilisées pour combiner les estimations dérivées des différents jeux de données imputés (57).

La survie globale a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. L'association entre les facteurs de risque et la survie globale a été étudiée à l'aide de modèle de Cox bivarié. Pour étudier l'impact des événements post-greffe (réactivation à CMV, GVH aigüe et rechute) survenant au cours du suivi, des modèles de Cox à temps dépendant ont été utilisés. Les facteurs associés à la survie ( $p < 0,05$ ) dans les analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de Cox multivarié. La simplification du modèle multivarié a été effectuée par une procédure de sélection pas à pas descendante au niveau de significativité de 0,05.



L'incidence cumulée de la première réactivation à CMV a été étudiée en utilisant un modèle à risques compétitifs en considérant le décès sans réactivation à CMV comme événement compétitif. L'incidence cumulée de la première réactivation à CMV a été estimée en utilisant l'approche de Kalbfleish et Prentice (58). L'association entre les facteurs de risque et la survenue d'une première réactivation à CMV a été étudiée à l'aide de modèle de Fine-Gray (59). Les facteurs associés à la survenue d'une première réactivation à CMV ( $p < 0,05$ ) dans les analyses bivariées ont été introduits dans un modèle de Fine-Gray multivarié. La simplification du modèle multivarié a été effectuée par une procédure de sélection pas à pas descendante au niveau de significativité de 0,05.

L'influence de la survenue de la réaction de GVH aigüe dans les 30 jours post-allogreffe sur la survenue de la première réactivation à CMV après 30 jours post-allogreffe (landmark) a été réalisée sur une population excluant les décès ou les réactivations à CMV survenus avant 30 jours et a été analysée à l'aide d'un modèle de Fine-Gray.

Les hazard-ratios (HR) avec leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés par les modèles de Cox et de Fine-Gray. Une analyse de sensibilité a été réalisée chez les cas complets en utilisant les mêmes stratégies d'analyse.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été utilisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

# RESULTATS

## 1. Analyse descriptive

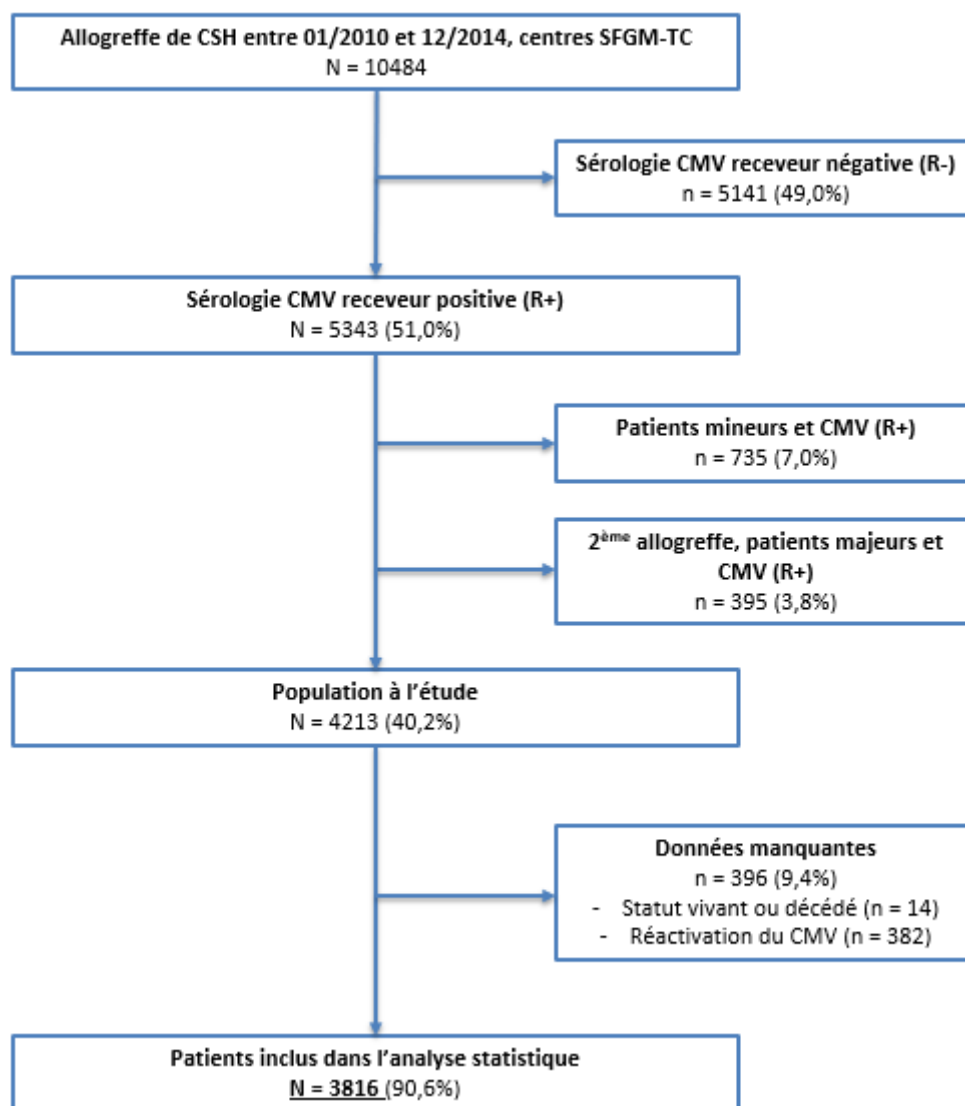
### 1.1 Caractéristiques de la population

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014, 10484 allogreffes de CSH ont été réalisées dans les centres francophones de la SFGM-TC dont 8987 réalisées en France comprenant 1493 (16,6%) allogreffes chez des patients mineurs et 7494 (83,4%) allogreffes chez des patients majeurs. Environ 5% étaient des deuxièmes allogreffes (60).

L'extraction de la base de données PROMISE selon les critères définis (centres SFGM-TC, patients majeurs, première allogreffe réalisée entre janvier 2010 et décembre 2014, sérologie receveur CMV positive) rapportait 4213 patients au total.

Parmi ces 4213 patients, 396 (9,4%) ont été exclus en raison de données manquantes sur le statut vivant ou décédé à la date des dernières nouvelles (n = 14 ; 0,3 %) ou bien sur la réactivation ou non du CMV (n = 382 ; 9,1 %). L'effectif total inclus dans l'analyse statistique était donc de 3816 patients.

Le flow-chart de cette étude est rapporté dans la figure 7.



**Figure 7.** Flow-chart de l'étude.

Chez les receveurs, l'âge médian était de 53,7 ans parmi 2079 (54,5%) hommes et 1737 (45,5%) femmes. La leucémie aiguë, myéloblastique ou lymphoblastique, présente chez 1663 (43,6%) et 353 (9,2%) des patients respectivement, était la pathologie majoritairement représentée. La maladie était en rémission complète chez 2473 patients (64,8%).

Concernant les donneurs, l'âge médian était de 40,7 ans et le sexe masculin était surreprésenté (n = 2254 ; 59,1%). Les donneurs non apparentés (n = 2114 ; 55,4%) était plus fréquents que les donneurs apparentés (n = 1702 ; 44,6%). Les greffes haplo-

identiques étaient réalisées à partir de 2012 et en nette augmentation à partir de 2014. La sérologie CMV était positive chez 1931 donneurs (50,6%).

Concernant les modalités de l'allogreffe, il s'agissait de moelle osseuse, de CSP ou de sang placentaire chez respectivement 709 (18,6%), 2791 (73,1%) et 316 (8,3%) des patients. Le conditionnement était myéloablatif pour 1347 (35,3%) patients avec utilisation de SAL chez 2447 (64,1%) patients et réalisation d'une ICT chez 1061 (27,8%) patients. Enfin la prophylaxie de la GVH consistait principalement en l'association ciclosporine + méthotrexate (n = 1415 ; 37,1%) ou ciclosporine + MMF (n = 1397 ; 36,6%).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Caractéristiques démographiques et cliniques de la population.

	Variables	Total (N = 3816)
Receveur	Age – années Médiane Minimum – maximum	53,7 18 – 76
	Sexe – n (%) Masculin Féminin	2079 (54,5) 1737 (45,5)
	Diagnostic – n (%) Leucémie aiguë myéloblastique Leucémie aiguë lymphoblastique Syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif Lymphome de Hodgkin / non hodgkinien Myélome multiple et maladies plasmocytaires Aplasia médullaire Autres	1663 (43,6) 353 (9,2) 769 (20,2) 697 (18,2) 200 (5,2) 100 (2,6) 34 (0,9)
	Statut de la maladie à la greffe – n (%) Rémission complète Rémission partielle Maladie stable Maladie progressive	2473 (64,8) 199 (5,2) 480 (12,6) 664 (17,4)
	Age du donneur <sup>1</sup> – années Médiane	40,7 +/-13,6
Donneur	Sexe du donneur – n (%) Masculin Féminin	2254 (59,1) 1562 (40,9)
	Compatibilité HLA – n (%) Familiale HLA-identique Non apparenté HLA-identique Non apparenté HLA-mismatch Non apparenté sans précision Haplo-identique	1556 (40,8) 1088 (28,5) 664 (17,4) 362 (9,5) 146 (3,8)
	Sérologie CMV – n (%) Négative Positive	1885 (49,4) 1931 (50,6)
	Source de CSH – n (%) Moelle osseuse Cellules souches périphériques Sang placentaire	709 (18,6) 2791 (73,1) 316 (8,3)
Greffe	Conditionnement myéloablatif – n (%)	1347 (35,3)
	Irradiation corporelle totale – n (%)	1061 (27,8)
	Sérum anti-lymphocytaire – n (%)	2447 (64,1)
	Prophylaxie de la GVH – n (%) Ciclosporine + méthotrexate Ciclosporine seule Ciclosporine + corticoïdes Ciclosporine + MMF Cyclophosphamide post-greffe + ciclosporine/MMF Autres	1415 (37,1) 766 (20,1) 36 (0,9) 1397 (36,6) 65 (1,7) 136 (3,6)

<sup>1</sup> Non valable pour le sang placentaire.

## 1.2 Suivi post-allogreffe

Les données de suivi post-allogreffe sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Suivi et événements post-allogreffe.

Variabiles	Total (N = 3816)
Suivi – mois Médiane (IQR) Minimum - maximum	15,1 (5,2 – 31,6) 0 - 80
Survie – mois Médiane (IC 95%)	42,1 (37,4 – 48,3)
Réactivation(s) à CMV – n (%)	
0	2228 (58,4)
≥1	1588 (41,6)
≥2	150 (3,9)
Délai entre allogreffe et 1 <sup>ère</sup> réactivation à CMV – jours Médiane (IQR)	36 (26 – 49)
Délai entre 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> réactivation à CMV – jours Médiane (IQR)	49 (36-64)
GVH aiguë – n (%)	1799 (48,3)
Grade I-II	1319 (35,4)
Grade III-IV	480 (12,9)
GVH chronique – n (%)	1260 (38,4)
Limitée	686 (20,9)
Extensive	500 (15,3)
Rechute – n (%)	1076 (30,0)

IQR : intervalle inter-quartile, IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Le suivi médian de la population était de 15,1 mois (IQR : 5,2 – 31,6).

La survie médiane était de 42,1 mois [37,4 – 48,3]. La survie globale en post-greffe pour l'ensemble de la population étudiée était de 89,7% [88,7 – 90,6] à 3 mois post-greffe, 67,7% [66,1 – 69,2] à 1 an post-greffe et 45,1% [42,7 – 47,5] à 5 ans post-greffe.

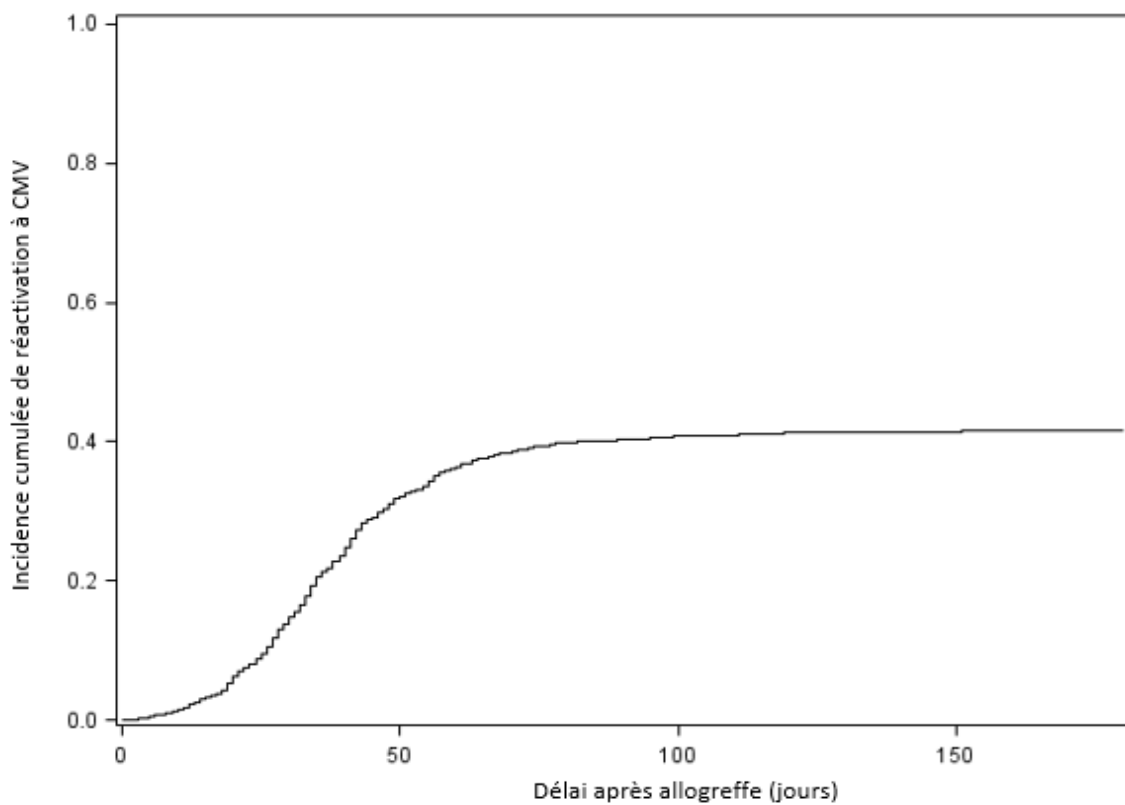
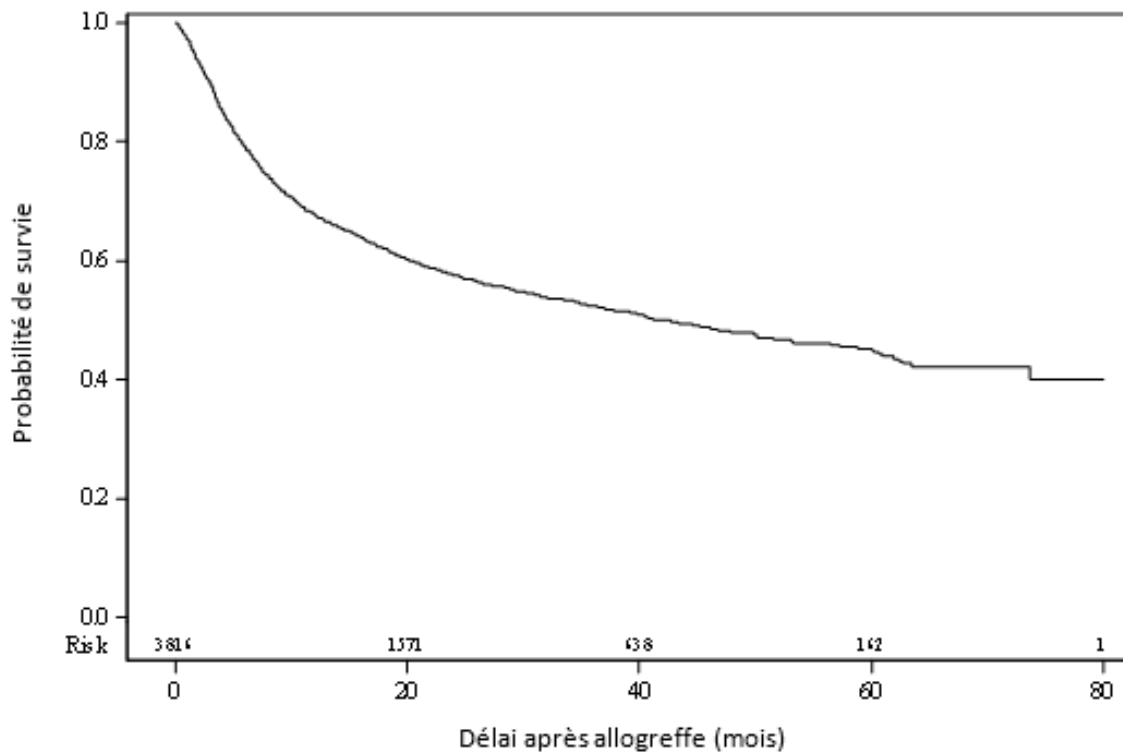
Au moins une réactivation à CMV était constatée chez 1588 (41,6%) patients avec un délai médian de 36 jours (IQR : 26 – 49). Au moins deux réactivations à CMV étaient constatées chez 150 (3,9%) patients avec un délai médian entre les deux réactivations de 49 jours (IQR : 36 – 64).

L'incidence cumulée de la première réactivation à CMV était de 14,8% [13,7 – 15,9] à 1 mois post-greffe, 40,3% [38,8 – 41,9] à 3 mois post greffe puis stable à 41,6% [40,1 – 43,2] à 6 mois post-greffe et 41,8% [40,2 – 43,3] à 1 an post-greffe.

Une GVH aiguë de grade I-II était observée chez 1319 (35,4%) patients et de grade III-IV chez 480 (12,9%) patients. Une GVH chronique était observée parmi les patients survivants au moins 100 jours après l'allogreffe chez 1260 (38,4%) patients, de forme limitée (n = 686 ; 57,8%) ou extensive (n = 500 ; 42,2%).

Une rechute de la pathologie sous-jacente était diagnostiquée chez 1076 (30,0%) patients.

Les courbes de survie globale et de la première réactivation à CMV pour l'ensemble de la population sont visibles dans la figure 8.



**Figure 8.** Courbe de survie globale (en haut) et incidence cumulée de la première réactivation à CMV (en bas).



## 2. Analyse des facteurs liés à la survie

### 2.1 Analyse univariée

Les facteurs liés au receveur associés à une diminution de la survie suite à une allogreffe de CSH étaient l'âge (HR = 1,14 [1,01 – 1,18] / 10 ans ;  $p < 0,001$ ), le sexe masculin (HR = 1,15 [1,04 – 1,27] ;  $p = 0,005$ ), le diagnostic ( $p < 0,001$ ) et le statut de la maladie ( $p < 0,001$ ). Une maladie progressive (HR = 1,80 [1,59 – 2,03] ;  $p < 0,001$ ) était un facteur défavorable de survie par rapport à une rémission complète.

L'âge (HR = 1,02 [0,98 – 1,06] / 10 ans ;  $p = 0,28$ ) et le sexe (HR = 1,02 [0,93 – 1,13] ;  $p = 0,64$ ) du donneur n'avaient pas d'impact sur la survie contrairement à la compatibilité HLA ( $p < 0,001$ ) pour laquelle une compatibilité autre que familiale HLA-identique était délétère. Le statut sérologique CMV négatif était également un facteur délétère pour la survie (HR = 1,15 [1,04 – 1,27] ;  $p = 0,004$ ).

Parmi les facteurs liés à la greffe, l'utilisation de CSP (HR = 1,22 [1,07 – 1,40] ;  $p = 0,003$ ) ou de sang placentaire (HR = 1,52 [1,25 – 1,85] ;  $p < 0,001$ ) était délétère sur la survie par rapport à la moelle osseuse. Le conditionnement myéloablatif avait un effet favorable (HR = 0,85 [0,77 – 0,94] ;  $p = 0,002$ ) alors que l'utilisation de SAL (HR = 1,09 [0,99 – 1,21] ;  $p = 0,091$ ) ou l'ICT (HR = 1,03 [0,92 – 1,14] ;  $p = 0,65$ ) n'avaient pas d'impact sur la survie. La prophylaxie de la GVH était également significative ( $p < 0,001$ ) avec un effet délétère des combinaisons autres que ciclosporine ou ciclosporine + méthotrexate.

Concernant les événements post-allogreffe, la réactivation à CMV était significativement liée de manière défavorable à la survie ( $p < 0,001$ ) avec un effet croissant selon la survenue d'une seule (HR = 1,26 [1,13 – 1,40] ;  $p < 0,001$ ) ou d'au moins deux (HR = 1,94 [1,54 – 2,44] ;  $p < 0,001$ ) épisodes de réactivation. La survenue d'une GVH aiguë de grade III-IV (HR = 2,73 [2,39 – 3,13] ;  $p < 0,001$ ) était un facteur significativement défavorable pour la survie contrairement à la GVH aiguë de grade I-II (HR = 1,07 [0,96 – 1,21] ;  $p = 0,22$ ). Enfin

la rechute était liée de manière très défavorable à la survie (HR = 9,34 [8,67 – 10,43] ;  $p < 0,001$ ).

Les résultats de l'analyse univariée de la survie sont détaillés dans le tableau 4.

## **2.2 Analyse multivariée**

Les facteurs qui restaient significativement liés à la survie en analyse multivariée étaient tous ceux liés au receveur : l'âge (HR = 1,16 [1,11 – 1,21] / 10 ans ;  $p < 0,001$ ), le sexe masculin (HR = 1,15 [1,04 – 1,28] ;  $p = 0,007$ ), le diagnostic ( $p < 0,001$ ) et le statut de la maladie ( $p < 0,001$ ). Concernant le donneur, seule la compatibilité HLA ( $p < 0,001$ ) restait significativement liée à la survie avec un effet défavorable plus marquée en cas de greffe haplo-identique (HR = 1,65 [1,26 – 2,16] ;  $p < 0,001$ ). Le statut sérologique CMV négatif n'était pas retrouvé comme significativement lié à la survie de même qu'aucun des facteurs liés à la greffe. Enfin tous les événements post allogreffe restaient significativement associés de manière défavorable à la survie : la réactivation à CMV ( $p < 0,001$ ), la GVH aiguë de grade III-IV (HR = 3,19 [2,75 – 3,70] ;  $p < 0,001$ ) et la rechute (HR = 11,03 [9,84-12,35] ;  $p < 0,001$ ), facteur de risque de loin le plus défavorable pour la survie.

On notait la persistance d'un effet délétère croissant selon le nombre de réactivation à CMV avec un effet plus grand pour au moins deux réactivation à CMV (HR = 2,18 [1,70 – 2,80] ;  $p < 0,001$ ) par rapport à une seule réactivation (HR = 1,27 [1,13 – 1,42] ;  $p < 0,001$ ).

Les résultats de l'analyse multivariée de la survie sont visibles dans le tableau 4.

**Tableau 4.** Analyses univariée et multivariée de la survie.

		Survie globale (N = 3816)					
		Univariée			Multivariée*		
		HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
Receveur	Age <sup>1</sup>	1.14	1.01 - 1.18	<0.001	1.16	1.11 - 1.21	<0.001
	Sexe (masculin)	1.15	1.04 - 1.27	0.005	1.15	1.04 - 1.28	0.007
	Diagnostic			<0.001			<0.001
	Leucémie aiguë myéloïde	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	Leucémie aiguë lymphoïde	0.81	0.68 - 0.97	0.025	0.85	0.71 - 1.04	0.11
	SMD / SMP	1.13	1.00 - 1.28	0.052	0.83	0.71 - 0.97	0.017
	Aplasia médullaire	0.61	0.42 - 0.88	0.009	0.97	0.63 - 1.49	0.88
	Lymphome de Hodgkin et LNH	0.78	0.68 - 0.90	<0.001	0.62	0.52 - 0.72	<0.001
	Maladies plasmocytaires	0.98	0.79 - 1.21	0.84	0.61	0.48 - 0.78	<0.001
	Autres	0.59	0.30 - 1.13	0.11	0.97	0.45 - 2.06	0.93
	Statut de la maladie à la greffe			<0.001			<0.001
	Rémission complète	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	Rémission partielle	1.20	0.95 - 1.52	0.13	1.12	0.85 - 1.47	0.43
	Maladie stable	1.12	0.96 - 1.31	0.15	1.20	1.00 - 1.45	0.056
Maladie progressive	1.80	1.59 - 2.03	<0.001	1.38	1.19 - 1.59	<0.001	
Donneur	Age du donneur <sup>1,2</sup>	1.02	0.98 - 1.06	0.28			
	Sexe du donneur (masculin)	1.02	0.93 - 1.13	0.64			
	Compatibilité HLA			<0.001			<0.001
	Familiale HLA-identique	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	Non apparenté HLA-identique	1.20	1.06 - 1.36	0.004	1.12	0.98 - 1.28	0.084
	Non apparenté HLA-mismatch	1.54	1.35 - 1.76	<0.001	1.29	1.11 - 1.49	<0.001
	Non apparenté sans précision	1.38	1.17 - 1.64	<0.001	1.15	0.96 - 1.39	0.14
	Haplo-identique	1.56	1.21 - 1.99	<0.001	1.65	1.26 - 2.16	<0.001
Sérologie CMV négative	1.15	1.04 - 1.27	0.004	-	-	-	
Greffe	Source de CSH			<0.001			
	Moelle osseuse	1.00	ref.	-			
	Cellules souches périphériques	1.22	1.07 - 1.40	0.003			
	Sang placentaire	1.52	1.25 - 1.85	<0.001			
	Conditionnement myéloablatif	0.85	0.77 - 0.94	0.002	-	-	-
	Irradiation corporelle totale	1.03	0.92 - 1.14	0.65			
	Sérum anti-lymphocytaire	1.09	0.99 - 1.21	0.091			
	Prophylaxie de la GVH			<0.001			
	Ciclosporine + méthotrexate	1.00	ref.	-			
	Ciclosporine seule	1.05	0.91 - 1.20	0.54			
	Ciclosporine + corticoïdes	1.75	1.13 - 2.71	0.012			
Ciclosporine + MMF	1.40	1.25 - 1.57	<0.001				
Cy. post-greffe + ciclosporine/MMF	1.62	1.14 - 2.29	0.007				
Autres	1.34	1.03 - 1.75	0.028				
Post-greffe	Nombre de réactivation à CMV			<0.001			<0.001
	0	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	1	1.26	1.13 - 1.40	<0.001	1.27	1.13 - 1.42	<0.001
	≥2	1.94	1.54 - 2.44	<0.001	2.18	1.70 - 2.80	<0.001
	GVH aiguë (grade)			<0.001			<0.001
	0	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	I-II	1.07	0.96 - 1.21	0.22	1.12	0.99 - 1.26	0.069
III-IV	2.73	2.39 - 3.13	<0.001	3.19	2.75 - 3.70	<0.001	
Rechute	9.34	8.67 - 10.43	<0.001	11.03	9.84 - 12.35	<0.001	

<sup>1</sup> HR par augmentation de 10 ans, <sup>2</sup> Non valable pour le sang placentaire

SMD / SMP : syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif, LNH : lymphome non hodgkinien

### 3. Analyse de la réactivation à CMV

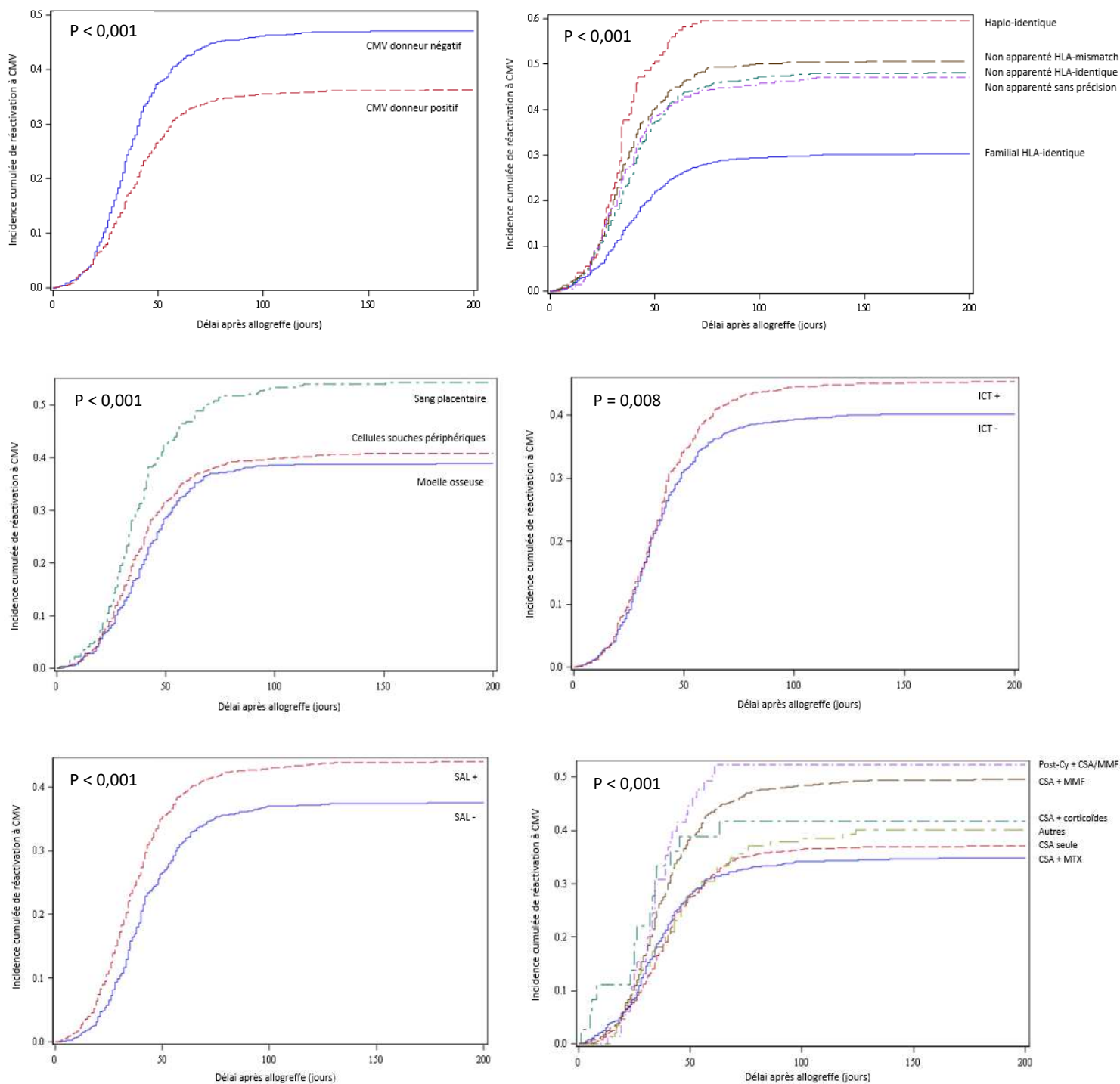
#### 3.1 Analyse univariée

Aucun facteur lié au receveur n'était lié de manière significative à la réactivation à CMV. En revanche l'âge élevé du donneur (HR = 0,91 [0,88 – 0,95] / 10 ans ;  $p < 0,001$ ) était statistiquement protecteur alors que la sérologie CMV négative du donneur (HR = 1,41 [1,28 – 1,56] ;  $p < 0,001$ ) étaient un facteur de risque. De même la compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique étaient significativement associés à une augmentation du risque de réactivation à CMV ( $p < 0,001$ ).

Les facteurs liés à la greffe associés à une réactivation à CMV étaient la greffe de sang placentaire (HR = 1,61 [1,33 – 1,94] ;  $p < 0,001$ ), l'utilisation de SAL (HR = 1,27 [1,15 – 1,41] ;  $p < 0,001$ ), l'ICT (HR = 1,16 [1,04 – 1,28] ;  $p = 0,008$ ) et la prophylaxie de la GVH ( $p < 0,001$ ) avec un effet délétère des combinaisons par ciclosporine + MMF (HR = 1,49 [1,33 – 1,67] ;  $p < 0,001$ ) et cyclophosphamide post-greffe + ciclosporine/MMF (HR = 1,65 [1,17 – 2,34] ;  $p = 0,005$ ).

La GVH aiguë d'apparition précoce  $< 30$  jours, de grade I-II (HR = 1,81 [1,57 – 2,08] ;  $p < 0,001$ ) ou de grade III-IV (HR = 2,36 [1,95 – 2,86] ;  $p < 0,001$ ), était également associée à un risque de réactivation à CMV.

Les résultats de l'analyse univariée de la réactivation à CMV sont détaillés dans le tableau 5 et la figure 9 montre l'incidence cumulée de la réactivation à CMV en fonction des différents facteurs de risque statistiquement significatifs en analyse univariée.



**Figure 9.** Incidence cumulée de la 1<sup>ère</sup> réactivation à CMV selon les facteurs de risque statistiquement significatifs en analyse univariée.

CSA : ciclosporine, Cy : cyclophosphamide, MMF : mycophénolate mofétile, MTX : méthotrexate,

### 3.2 Analyse multivariée

Les facteurs qui restaient significativement liés à une augmentation du risque de réactivation à CMV en analyse multivariée étaient les suivants : compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique ( $p < 0,001$ ) avec un effet important de la greffe haplo-identique (HR = 2,13 [1,71 – 2,66] ;  $p < 0,001$ ), utilisation de SAL (HR = 1,27 [1,14 – 1,41] ;  $p < 0,001$ ), sérologie CMV négative du donneur (HR = 1,18 [1,09 – 1,28] ;  $p < 0,001$ ), ICT (HR = 1,20 [1,08 – 1,33] ;  $p < 0,001$ ) et prophylaxie de la GVH par ciclosporine + MMF (HR = 1,28 [1,17 – 1,41] ;  $p < 0,001$ ).

La survenue de GVH aiguë avant J30 ne pouvait pas être incluse dans l'analyse multivariée en raison de son caractère temps-dépendant et donc d'une population différente par rapport aux autres facteurs étant donné l'exclusion nécessaire des décès et des réactivations à CMV avant J30.

Les résultats de l'analyse multivariée de la réactivation à CMV sont visibles dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Analyses univariée et multivariée de la réactivation à CMV.

		Au moins 1 réactivation à CMV (N = 3816)					
		Univariée			Multivariée*		
		HR	95% IC	p	HR	95% IC	p
Receveur	Age <sup>1</sup>	1.02	0.98 - 1.05	0.43			
	Sexe (Male)	0.92	0.83 - 1.01	0.077			
	Diagnostic			0.38			
	Leucémie aiguë myéloïde	1.00	ref.	-			
	Leucémie aiguë lymphoïde	1.00	0.83 - 1.19	0.98			
	SMD / SMP	0.95	0.84 - 1.08	0.45			
	Aplasie médullaire	1.02	0.75 - 1.39	0.90			
	Lymphome de Hodgkin et LNH	1.12	0.98 - 1.29	0.094			
	Maladies plasmocytaires	1.16	0.93 - 1.44	0.20			
	Autres	0.92	0.53 - 1.59	0.76			
	Statut de la maladie la greffe			0.40			
Rémission complète	1.00	ref.	-				
Rémission partielle	0.95	0.76 - 1.18	0.63				
Maladie stable	0.87	0.75 - 1.02	0.089				
Maladie progressive	0.98	0.86 - 1.12	0.76				
Donneur	Age du donneur <sup>1,2</sup>	0.91	0.88 - 0.95	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-
	Sexe du donneur (masculin)	1.06	0.96 - 1.17	0.27			
	Compatibilité HLA			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
	Familiale HLA-identique	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	Non apparenté HLA-identique	1.80	1.59 - 2.03	<b>&lt;0.001</b>	1.36	1.23 - 1.52	<b>&lt;0.001</b>
	Non apparenté HLA-mismatch	1.97	1.72 - 2.27	<b>&lt;0.001</b>	1.56	1.38 - 1.76	<b>&lt;0.001</b>
	Non apparenté sans précision	1.78	1.50 - 2.13	<b>&lt;0.001</b>	1.50	1.30 - 1.73	<b>&lt;0.001</b>
Haplo-identique	2.57	2.04 - 3.24	<b>&lt;0.001</b>	2.13	1.71 - 2.66	<b>&lt;0.001</b>	
Sérologie CMV négative	1.41	1.28 - 1.56	<b>&lt;0.001</b>	1.18	1.09 - 1.28	<b>&lt;0.001</b>	
Greffe	Source de CSH			<b>&lt;0.001</b>	-	-	-
	Moelle osseuse	1.00	ref.	-			
	Cellules souches périphériques	1.09	0.96 - 1.24	0.20			
	Sang placentaire	1.61	1.33 - 1.94	<b>&lt;0.001</b>			
	Conditionnement myéloablatif	0.95	0.86 - 1.06	0.37			
	Irradiation corporelle totale	1.16	1.04 - 1.28	<b>0.008</b>	1.20	1.08 - 1.33	<b>&lt;0.001</b>
	Sérum anti-lymphocytaire	1.27	1.15 - 1.41	<b>&lt;0.001</b>	1.27	1.14 - 1.41	<b>&lt;0.001</b>
	Prophylaxie de la GVH			<b>&lt;0.001</b>			<b>&lt;0.001</b>
	Ciclosporine + méthotrexate	1.00	ref.	-	1.00	ref.	-
	Ciclosporine seule	0.96	0.83 - 1.12	0.60	1.02	0.90 - 1.14	0.81
	Ciclosporine + corticoïdes	1.29	0.74 - 2.27	0.37	1.35	0.92 - 1.97	0.12
Ciclosporine + MMF	1.49	1.33 - 1.67	<b>&lt;0.001</b>	1.28	1.17 - 1.41	<b>&lt;0.001</b>	
Cy. post-greffe + ciclosporine/MMF	1.65	1.17 - 2.34	0.005	1.16	0.91 - 1.74	0.17	
Autres	1.07	0.81 - 1.42	0.62	1.01	0.81 - 1.26	0.93	
Post-greffe	GVH aiguë (grade) < 30 jours <sup>3</sup>			<b>&lt;0.001</b>	X		
	0	1.00	ref.	-			
	I-II	1,81	1,57 - 2.08	<b>&lt;0.001</b>			
	III-IV	2.36	1.95 - 2.86	<b>&lt;0.001</b>			

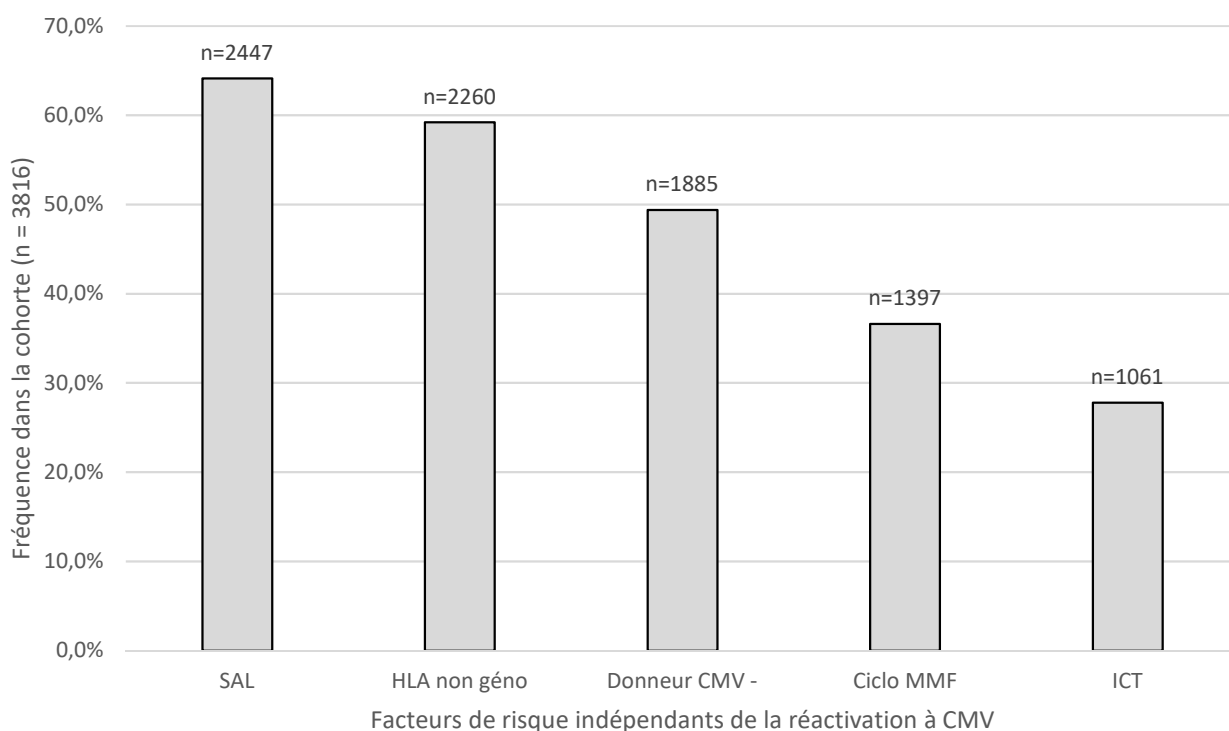
<sup>1</sup> HR par augmentation de 10 ans, <sup>2</sup> Non valable pour le sang placentaire

<sup>3</sup> Exclusion des décès et des réactivations < J30

SMD / SMP : syndrome myélodysplasique / myéloprolifératif, LNH : lymphome non hodgkinien

### 3.3 Construction d'un score prédictif de la réactivation à CMV

La fréquence dans notre cohorte des différents facteurs de risque retrouvés comme significativement et indépendamment associés à une augmentation du risque de réactivation à CMV en analyse multivariée (sérologie CMV du donneur négative, compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique, ICT, utilisation de SAL, prophylaxie de la GVH par ciclosporine + MMF) est représenté dans la figure 10.

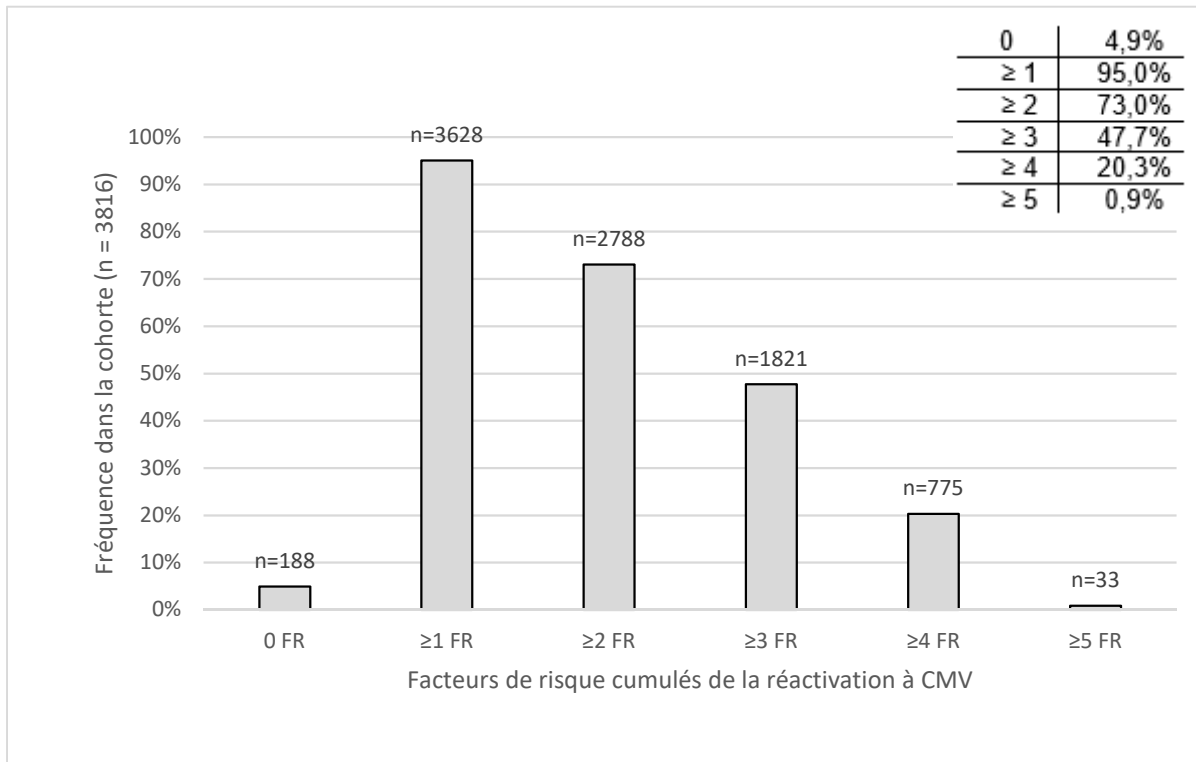


**Figure 10.** Fréquences dans la cohorte des facteurs de risque associés de manière significative et indépendante à une augmentation du risque de réactivation à CMV.

HLA non géno : compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique



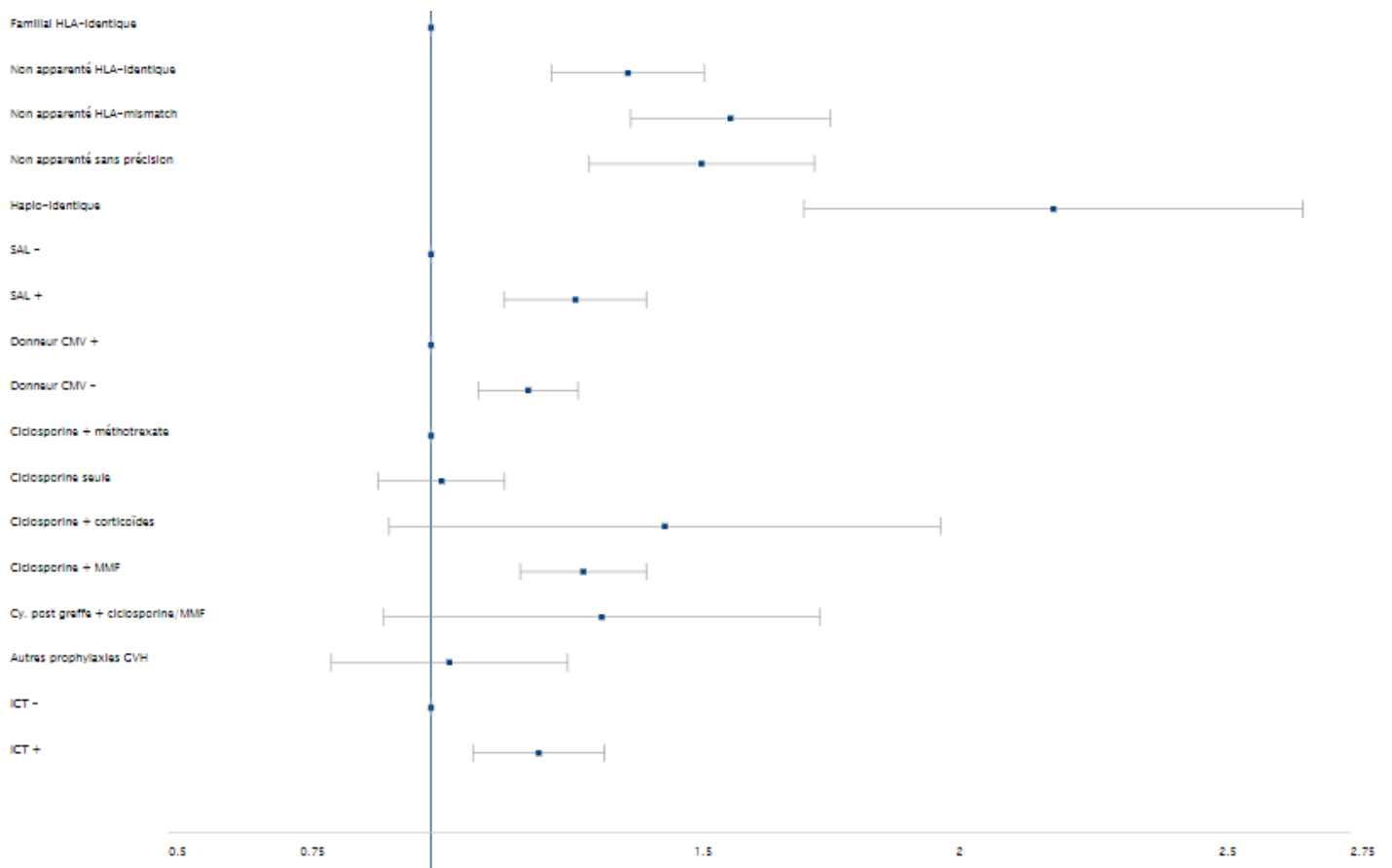
Un patient pouvait donc combiner de 0 à 5 facteurs de risque pour la réactivation à CMV. La fréquence dans notre cohorte des différentes possibilités est représentée dans la figure 11.



**Figure 11.** Fréquences dans la cohorte du nombre de facteurs de risque cumulés de la réactivation à CMV.

Les HR de chaque facteur de risque, bien que significatifs, étaient relativement peu élevés hormis pour la greffe haplo-identique pour laquelle il était à 2,13 ; les autres étaient globalement très proches et tous compris entre 1,27 et 1,56.

La figure 12 est un forrest-plot reprenant les HR et leurs intervalles de confiance des différents facteurs de risque significativement liés à la réactivation à CMV.

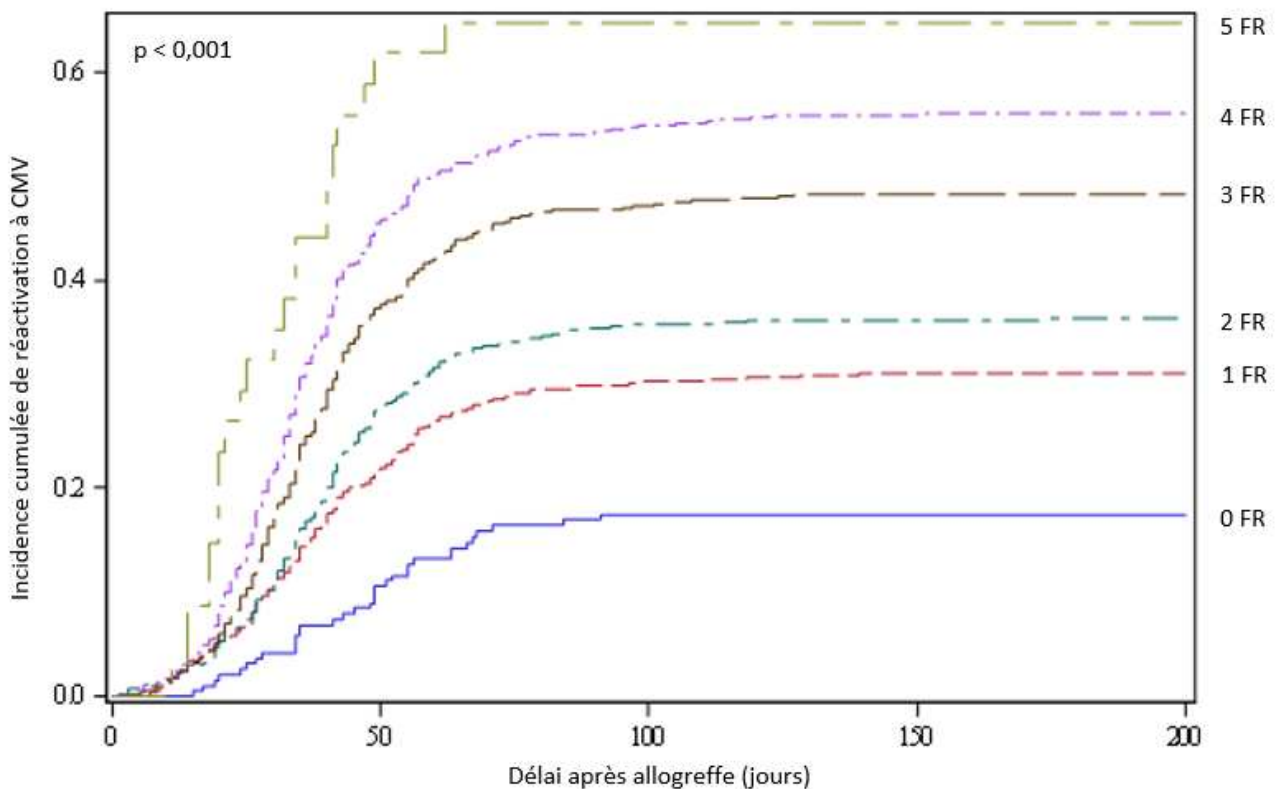


**Figure 12.** Forrest plot.

La greffe haplo-identique semblait donc être le facteur de risque le plus important et devrait justifier à elle seule une prévention de la réactivation à CMV (3,8% des patients).

Parmi les autres facteurs de risque, considérer qu'un seul d'entre eux devrait conduire à prévenir la réactivation à CMV amènerait à traiter 95% des patients ; ce critère n'est donc pas assez discriminant pour être retenu. En revanche, étant donné que l'association de différents facteurs augmente probablement le risque de réactivation à CMV, puisqu'ils sont indépendants entre eux en analyse multivariée, un critère de choix de prévention de la réactivation à CMV basé sur le nombre cumulé de facteurs de risque pourrait se révéler pertinent.

La figure 13 représente l'incidence cumulée de la première réactivation à CMV en fonction de nombre de facteurs de risque cumulés (de 0 à 5).



**Figure 13.** Incidence cumulée de la 1<sup>ère</sup> réactivation à CMV en fonction du nombre de facteurs de risque (FR) cumulés.

On remarque que chaque facteur de risque supplémentaire augmente le risque de réactivation à CMV de manière significative (HR = 1,15 [1,10 – 1,20] ; p < 0,001). Etant donné la différence importante entre 2 et 3 facteurs de risque et donc un potentiel bénéfique important d'une prévention par letermovir, un seuil à 3 facteurs de risque semble le plus pertinent et amènerait à traiter de manière préventive 47,7% des patients de notre cohorte, ce qui apparaît raisonnable au regard du rapport coût-efficacité.

## DISCUSSION

L'infection à CMV est une complication de l'allogreffe de CSH fréquente et potentiellement sévère, particulièrement lorsqu'elle se complique de maladie à CMV (61). Son principal mécanisme dans un contexte d'allogreffe chez un patient séropositif pour le CMV est la réactivation endogène du virus provoquée par l'immunodépression induite. Les stratégies actuelles de traitement sont préemptives, c'est-à-dire que le traitement antiviral est initié en cas de réactivation du CMV objectivée grâce au dépistage par PCR sanguine réalisé de manière hebdomadaire durant les 3 premiers mois post-allogreffe (62). Le traitement a alors pour principal but d'empêcher l'apparition d'une maladie à CMV. Même si cette stratégie a permis une très nette diminution de l'incidence de la maladie à CMV, les différents traitements antiviraux ont de nombreux effets indésirables tels que des cytopénies induites ou une néphrotoxicité à l'origine d'une morbidité importante. Un autre type de stratégie, dite préventive, est utilisée avec succès depuis de nombreuses années dans d'autres infections virales (HSV, VZV) mais ne peut être réalisée pour l'infection à CMV en raison des effets indésirables des traitements (63). Néanmoins de nombreux antiviraux sont actuellement en cours de développement et l'un d'entre eux, le letermovir, a récemment prouvé dans une étude de phase III son efficacité dans la prévention de la réactivation du CMV (48).

La population de notre étude étant identique à celle de cette étude de phase III qui comparait le letermovir à un placebo et n'incluait que des patients séropositifs pour le CMV (R+) (48), l'identification de facteurs de risque de la réactivation à CMV pourrait permettre de préciser quels sont les patients R+ pouvant le plus bénéficier d'une prévention par letermovir. En effet, la stratégie réalisée dans l'étude de Marty *et al.* consistait à initier une prévention par letermovir (ou placebo) chez tous les patients.

Les receveurs R+ représentant au moins 50% des patients et le traitement n'étant disponible actuellement qu'en ATU, cette stratégie semble actuellement difficile à appliquer, y compris

lorsque le traitement sera agréé aux collectivités et donc remboursé étant donné le prix très vraisemblablement élevé et la nécessité d'un traitement prolongé (de J0 à J100 selon l'étude de Marty *et al.*). Des recommandations d'expert issues des sociétés savantes médicales sont donc indispensables afin de définir précisément la place du letermovir dans la stratégie de prévention du CMV.

Par ailleurs, la population de l'étude de Marty *et al.* était stratifiée selon un risque de réactivation du CMV défini par un mismatch HLA, une greffe haplo-identique, une greffe de cordon, une greffe T-déplétée ou une GVH au moins de grade II. Il était constaté un effet du letermovir encore plus bénéfique dans le groupe de haut risque par rapport à celui de bas risque. D'autres facteurs de risque non pris en compte dans la stratification pourraient s'avérer être significativement liés à la réactivation à CMV avec par conséquent un effet plus important du letermovir. De plus il n'y avait pas de pondération des différents facteurs de risque. Enfin il s'agissait d'une population d'essai clinique parfaitement suivie ne reflétant pas forcément les données en « vie réelle ».

Dans un contexte de disponibilité prochaine d'une stratégie de prévention du CMV par le letermovir, tous ces arguments étaient donc en faveur d'une étude indépendante des facteurs de risque de la réactivation à CMV chez des receveurs R+ au cours d'une allogreffe de CSH.

Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier que la réactivation du CMV restait corrélée de manière négative à la survie malgré l'utilisation désormais généralisée d'une stratégie préemptive a priori bien conduite. Nous avons pour cela réalisé une analyse multivariée grâce à un modèle de Cox étudiant l'ensemble des facteurs de risque classiquement décrits dans l'allogreffe de CSH. Nous avons constaté que la première réactivation à CMV était significativement et indépendamment liée à la survie de manière négative avec un effet plus fort encore en cas de survenue d'une 2<sup>ème</sup> réactivation. Les

autres facteurs associés de manière défavorable à la survie étaient des facteurs classiquement décrits concernant particulièrement le receveur (âge, sexe, diagnostic, statut de la maladie), la compatibilité HLA donneur-receveur et les événements post-greffe (GVH aiguë grade III-IV et rechute). La sérologie CMV du donneur n'avait pas d'impact sur la survie. Ces résultats ont également été rapportés de manière récente dans l'étude de Green *et al* (64) qui étudiait en plus la corrélation avec le niveau de charge virale, ce que nous n'avons pas pu réaliser dans notre étude. La stratégie préemptive n'est donc actuellement pas suffisante même si elle a permis une diminution très importante de la maladie à CMV.

La majorité des réactivations à CMV avaient lieu dans les 3 premiers mois post-allogreffe, confirmant l'inutilité d'un traitement préventif après J100. Au moins une réactivation à CMV était constatée chez 41,6% des patients, valeur retrouvée en moyenne dans d'autres études (34,36). En revanche une deuxième réactivation à CMV était un événement rare (3,9%).

Afin d'étudier les facteurs de risque d'une réactivation à CMV, qui est un risque concurrent du décès, nous avons réalisé une analyse de Fine et Gray. L'analyse multivariée rapportait que 5 facteurs de risque étaient significativement et indépendamment associés à un risque de réactivation à CMV : la compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique, la sérologie CMV du donneur négative, l'utilisation de SAL, l'ICT et la prophylaxie de la GVH par ciclosporine et MMF. Ces facteurs de risque ont déjà été retrouvés dans plusieurs études (15,33,34,65).

L'âge élevé du donneur, retrouvé comme protecteur en analyse univariée mais pas en multivariée, s'expliquait probablement par un biais de confusion : plus le donneur est âgé, plus il a de chance d'être s'immunisé contre le CMV. Contrairement à certaines études (66–69), le sang placentaire n'était pas retrouvé comme significativement et indépendamment lié à la réactivation à CMV. Ceci s'explique par le choix de considérer les greffes de sang placentaire comme séronégatives pour le CMV, malgré la présence d'anticorps résiduels de

la mère. En effet, les anticorps ne sont qu'un reflet indirect de l'immunité anti-CMV qui est en réalité principalement portée par les lymphocytes T. L'appréciation de l'immunité à travers la sérologie est donc faussée dans le sang placentaire qui par définition n'a jamais rencontré le CMV. Il s'agit donc d'un facteur confondant en analyse univariée qui disparaît lors de l'analyse multivariée. On retrouve le même effet confondant avec l'utilisation de SAL et la prophylaxie de la GVH par l'association ciclosporine et MMF qui sont très souvent utilisés dans la greffe de sang placentaire. Celle-ci combine donc en réalité la plupart des facteurs de risque indépendamment liés à la réactivation à CMV dans notre étude.

On notera enfin qu'aucun facteur lié au receveur n'était associé à un risque de réactivation à CMV dans cette population R+.

En analysant l'intensité des HR, il était possible de déterminer quelles étaient les variables les plus associées à un risque de réactivation à CMV. La compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique semblait être le facteur de risque le plus important avec un effet croissant selon le nombre de mismatch, le plus important étant la greffe haplo-identique. La négativité de la sérologie CMV du donneur, l'utilisation de SAL ou l'ICT semblaient avoir un effet équivalent. Ces facteurs de risque étant indépendants entre eux, nous avons montré que le risque de réactivation à CMV augmentait de manière significative pour chaque facteur de risque additionnel. Néanmoins il ne semble pas envisageable de traiter tous les patients avec au moins un facteur de risque (95% de la cohorte) pour des raisons évidentes de coût-efficacité.

Hormis les greffes haplo-identiques, qui devraient probablement justifier à elles seules une prévention du CMV en raison d'un HR élevé, nous proposons donc que le fait d'avoir au moins 3 facteurs de risque parmi les 5 retrouvés justifie une prévention du CMV par le letermovir en raison d'un risque élevé de réactivation. En effet, c'est entre 2 et 3 facteurs de risque que la différence semble la plus grande dans le risque de réactivation à CMV. De

plus, en appliquant ce seuil de 3 facteurs de risque à notre cohorte, environ 50% des patients R+ (soit environ 25% des allogreffes) bénéficieraient de cette prévention, ce qui pourrait représenter un rapport coût-efficacité acceptable.

Concernant la greffe de sang placentaire, facteur de risque majeur de la réactivation à CMV mais de manière non indépendante d'après notre étude, on remarquera que celle-ci cumulait toujours au moins 3 voire 4 facteurs de risque (HLA-mismatch, CMV donneur négatif, ICT, prophylaxie de la GVH par ciclosporine + MMF) et donc pourrait être dans tous les cas une indication à une prévention de la réactivation à CMV.

Afin de pondérer de manière rigoureuse et statistiquement validée les différents facteurs de risque, un score reflétant les HR des différents facteurs de risque a été imaginé mais sa construction n'était pas encore finalisée pour les résultats de ce travail. Il sera cependant intégré à la publication issue de cette étude. Ce score devra être validé par la suite de manière prospective.

La GVH aiguë est un facteur de risque reconnu de réactivation à CMV (70,71) mais son effet n'était pas inclus dans notre étude en raison de limitations statistiques (variable temps dépendant dans un modèle à risques compétitifs). Il est possible que l'incompatibilité HLA soit un facteur de risque confondant de la GVH aiguë car il est bien décrit que la première favorise la deuxième. On pourra ajouter que la décision de prévention du CMV se prenant dans la majorité des cas avant l'apparition de la GVH aiguë, il n'y avait pas lieu de l'étudier ici. La seule recommandation que nous pouvons émettre d'après notre étude est qu'en cas de GVH aiguë apparue dans les 30 jours post-allogreffe, il est probable qu'il faille poursuivre la surveillance de la PCR CMV au-delà de J100 (surtout en cas de GVH aiguë cortico-résistante).

Une des principales forces de notre étude est la taille de l'effectif, bien supérieur à la plupart des études épidémiologiques traitant du même sujet. De plus il s'agit d'une cohorte récente



avec des allogreffes de CSH réalisées entre janvier 2010 et décembre 2014, intégrant les dernières recommandations sur la surveillance et la prise en charge de la réactivation à CMV. Enfin il s'agit d'une cohorte multicentrique intégrant 38 centres, tous membres de la SFGM-TC. Ce nombre important de centres peut faire craindre une hétérogénéité de la cohorte en raison de pratiques différentes entre chaque centre. Néanmoins celles-ci sont rendues homogènes grâce à la mise en place des ateliers d'harmonisation de la SFGM-TC conduits annuellement à partir de 2010 dont le but est d'apporter des recommandations pratiques à partir de la littérature internationale et par consensus en l'absence de données formellement prouvées. De plus l'objectif de notre étude est justement de pouvoir apporter des recommandations claires sur le profil de patients potentiellement les plus bénéficiaires d'une prévention de l'infection à CMV à partir de données en « vie réelle » et non à partir de données d'essais cliniques randomisés.

Un autre intérêt de notre étude est la méthodologie statistique employée. En effet, deux écueils statistiques ont été pris en compte. Le premier est la distinction entre les variables classiques, quantitatives ou qualitatives, disponibles à la date de l'allogreffe (ou « baseline ») et les variables temps-dépendant, définies par la survenue d'un événement se produisant ou non au cours du suivi, telles que la réactivation à CMV, l'apparition d'une GVH aiguë ou la rechute. Certaines études traitent ces dernières comme des variables classiques conduisant à des résultats faussés. En effet, un patient ayant fait une réactivation à CMV aura une survie augmentée, particulièrement au début du suivi, car il a justement eu le temps de faire une réactivation à CMV. D'où l'impossibilité de représenter des courbes de survie en fonction de la réactivation ou non à CMV.

Le deuxième écueil est la prise en compte des risques concurrents lors de l'étude d'un événement au cours de temps autre que le décès, en l'occurrence la réactivation à CMV. En effet, de nombreuses études considèrent alors le décès comme une censure ou un perdu de vue dans le cadre du modèle de Kaplan-Meier, ceci conduisant à diminuer l'effectif

restant et donc à surestimer la probabilité de survenue d'une réactivation à CMV (72). Or le modèle de Kaplan-Meier suppose une indépendance des risques : ici le patient décédé, qui n'est pas un événement, rend impossible la survenue de la réactivation du CMV. Il n'est donc pas adapté et c'est pourquoi nous avons utilisé le modèle de Fine-Gray permettant de prendre en compte les risques concurrents.

Une des principales limites de notre étude est son caractère rétrospectif. Néanmoins l'ensemble des données démographiques et cliniques a été recueilli de manière prospective grâce au registre PROMISE auquel l'ensemble des centres de la SFGM-TC participe (73). Il s'agit d'une base de données européennes pour laquelle l'informatisation des données est réalisée selon des règles strictes harmonisées et par des personnels dédiés (« data management »). L'écueil principal des études rétrospectives, à savoir le recueil des données (ou biais d'information), n'était donc que peu présent dans notre étude. Il n'y avait pas non plus de biais de sélection important étant donné que tous les patients séropositifs pour le CMV ont été inclus. On peut cependant remarquer que 9,4% des patients étaient exclus en raison de données manquantes sur la réactivation à CMV et sur la survie afin de ne pas fausser les analyses statistiques. L'analyse de ce groupe de patients exclus n'était pas significativement différente de notre cohorte étudiée, conduisant à penser que ces données manquantes étaient aléatoires et donc non sources de biais. Enfin le biais de confusion était relativement limité par la prise en compte de toutes les variables classiquement décrites dans les études d'allogreffe et la réalisation d'études multivariées.

## CONCLUSION

L'infection à CMV, principalement par un mécanisme de réactivation, dans un contexte d'allogreffe de CSH, reste un événement infectieux fréquent à l'origine d'une morbi-mortalité importante. Si des progrès ont été faits dans le traitement et dans la prévention de la maladie à CMV, grâce à la stratégie de traitement préemptive, elle reste toujours un facteur de risque de décès. La stratégie préventive, qui est désormais envisageable grâce à l'arrivée de nouveaux traitements antiviraux avec peu d'effets indésirables, en particulier le letermovir, pourrait permettre de diminuer l'incidence de l'infection à CMV.

Nous avons identifié 5 facteurs de risque indépendants de réactivation à CMV (compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique, sérologie CMV du donneur négative, ICT, utilisation de SAL, prophylaxie de la GVH par ciclosporine et MMF) et avons déterminé que l'association de 3 parmi ces 5 facteurs de risque ou bien la simple greffe haplo-identique représentaient un surrisque important de réactivation à CMV et par conséquent de décès et donc justifiait une prévention par le letermovir avec un rapport coût-efficacité vraisemblablement important en attente de la fixation du prix.

Un score pondérant ces différents facteurs de risque de manière plus précise sera construit par la suite et devra être validé de manière prospective.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
2. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5(6):341–6.
3. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957 Dec 21;180(4599):1430.
4. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res*. 1965 Oct;25(9):1525–31.
5. Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review. *Semin Hematol*. 1999 Oct;36(4 Suppl 7):95–103.
6. Perez L, Anasetti C, Pidala J. Have we improved in preventing and treating acute graft-versus-host disease? *Curr Opin Hematol*. 2011 Nov;18(6):408–13.
7. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Apr;46(4):485–501.
8. Körbling M, Freireich EJ. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 16;117(24):6411–6.
9. Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, Sandmaier BM, Maris MB, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2254–62.
10. Gratwohl A, Brand R, Frassonni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(9):757–69.
11. Tsigotou P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Nov;51(11):1431–8.
12. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Mar 14;
13. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):755–63.

14. Ballen KK, Koreth J, Chen Y-B, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1972–80.
15. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 15;59(4):473–81.
16. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2015 [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>
17. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983 Dec 1;309(22):1347–53.
18. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):756–63.
19. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6963–70.
20. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):729–35.
21. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3214–9.
22. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825–8.
23. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec;11(12):945–56.
24. Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1495–500.

25. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5074–87.
26. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Oct;15(10):1143–238.
27. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010 May 13;115(19):3861–8.
28. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009 May;43(10):757–70.
29. argumentaire\_cm\_vd.pdf [Internet]. [cited 2018 Apr 2]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire\\_cm\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire_cm_vd.pdf)
30. Mazon M-C, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/mc/08-67812/> [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2018 May 6]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1003822/resultatrecherche/7>
31. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 1;64(1):87–91.
32. Haute Autorité de Santé - Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives [Internet]. [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives)
33. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014 Nov;21(6):466–9.
34. George B, Kerridge IH, Gilroy N, Huang G, Hertzberg MS, Bradstock KF, et al. A risk score for early cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation identifies low-, intermediate-, and high-risk groups: reactivation risk is increased by graft-versus-host disease only in the intermediate-risk group. *Transpl Infect Dis*. 2012 Apr;14(2):141–8.
35. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. [How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update)]. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12S):S181–7.

36. Aubert G, Hassan-Walker AF, Madrigal JA, Emery VC, Morte C, Grace S, et al. Cytomegalovirus-specific cellular immune responses and viremia in recipients of allogeneic stem cell transplants. *J Infect Dis.* 2001 Oct 15;184(8):955–63.
37. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant.* 2013 Feb;13 Suppl 3:24–40; quiz 40.
38. Haute Autorité de Santé - Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus [Internet]. [cited 2018 May 6]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus)
39. Fryer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD, Unit WHOB, Group CS, et al. Collaborative study to evaluate the proposed 1st [first] WHO international standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays. 2010 [cited 2018 Apr 2]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70521>
40. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):25–39.
41. Pollack M, Heugel J, Xie H, Leisenring W, Storek J, Young J-A, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 May;17(5):664–73.
42. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Rañada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet.* 1994 Mar 26;343(8900):749–53.
43. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied NJ, Camara R, et al. Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Jan;19(2):129–33.
44. Legendre C, Pascual M. Improving outcomes for solid-organ transplant recipients at risk from cytomegalovirus infection: late-onset disease and indirect consequences. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar 1;46(5):732–40.
45. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1227–36.
46. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011 Apr;11(4):284–92.
47. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2014 May 8;370(19):1781–9.

48. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 21;377(25):2433–44.
49. Bao L, Cowan MJ, Dunham K, Horn B, McGuirk J, Gilman A, et al. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012 Apr;35(3):293–8.
50. Leen AM, Myers GD, Sili U, Huls MH, Weiss H, Leung KS, et al. Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals. *Nat Med*. 2006 Oct;12(10):1160–6.
51. Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, Leung K, Martinez CA, Ramos CA, et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1;35(31):3547–57.
52. Saglio F, Hanley PJ, Bollard CM. The time is now: moving toward virus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as the standard of care. *Cytotherapy*. 2014 Feb;16(2):149–59.
53. European Medicines Agency - Find medicine - Prevymis [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004536/human\\_med\\_002200.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004536/human_med_002200.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
54. 29bd7ff4a2efa4be2b32ba54d7d0e510.pdf [Internet]. [cited 2018 May 6]. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/29bd7ff4a2efa4be2b32ba54d7d0e510.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29bd7ff4a2efa4be2b32ba54d7d0e510.pdf)
55. Ateliers [Internet]. [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.sfgm-tc.com/harmonisation-des-pratiques>
56. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec;15(12):1628–33.
57. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons; 2004. 326 p.
58. Competing Risks and Multistate Models. In: *The Statistical Analysis of Failure Time Data* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2011 [cited 2018 May 6]. p. 247–77. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118032985.ch8>
59. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496–509.
60. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2015 [Internet]. [cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>



61. de la Cámara R. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016031.
62. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009 Jun 4;113(23):5711–9.
63. Ariza-Heredia EJ, Neshher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 2014 Jan 1;342(1):1–8.
64. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016 Mar;3(3):e119-127.
65. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis.* 2010 Aug 1;12(4):322–9.
66. Takami A, Mochizuki K, Asakura H, Yamazaki H, Okumura H, Nakao S. High incidence of cytomegalovirus reactivation in adult recipients of an unrelated cord blood transplant. *Haematologica.* 2005 Sep;90(9):1290–2.
67. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, Brunstein CG, Schleiss MR, Young J-A, et al. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Feb;16(2):215–22.
68. Sauter C, Abboud M, Jia X, Heller G, Gonzales A-M, Lubin M, et al. Serious infection risk and immune recovery after double-unit cord blood transplantation without antithymocyte globulin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Oct;17(10):1460–71.
69. Mikulska M, Raiola AM, Bruzzi P, Varaldo R, Annunziata S, Lamparelli T, et al. CMV infection after transplant from cord blood compared to other alternative donors: the importance of donor-negative CMV serostatus. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jan;18(1):92–9.
70. Osarogiagbon RU, DeFor TE, Weisdorf MA, Erice A, Weisdorf DJ. CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(3):280–8.
71. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus viremia and gastroenteritis in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jan;21(1):159–64.
72. Beuscart J-B. Risques concurrents et modèles multi-états dans les analyses de survie en dialyse [Internet] [phdthesis]. Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012 [cited 2018 Apr 11]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00879223/document>
73. Base de données Promise [Internet]. [cited 2018 May 14]. Available from: <http://www.sfgm-tc.com/ressources/base-de-donnees-promise>

**AUTEUR : Nom :** Beauvais

**Prénom :** David

**Date de Soutenance :** 12 juin 2018

**Titre de la Thèse :** Infection à cytomégalovirus chez le receveur séropositif après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : vers une stratégie préventive ?

**Thèse - Médecine – Lille 2018**

**Cadre de classement :** Hématologie

**DES + spécialité :** Spécialités médicales – Hématologie option maladies du sang

**Mots-clés :** allogreffe de cellules souche hématopoïétiques, cytomégalovirus, stratégie préemptive, stratégie préventive, letermovir,

**Résumé :**

**Contexte** La stratégie préemptive est actuellement utilisée pour la prise en charge de l'infection à cytomégalovirus (CMV) dans un contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il existe de nouveaux médicaments antiviraux disponibles ou encore à l'étude dans une stratégie de prévention de la réactivation à CMV.

**Méthode** Les facteurs de risque de survie et de réactivation à CMV chez les receveurs d'allogreffe de CSH entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2014 ont été recherchés à partir de la base de données PROMISE. Les patients inclus étaient majeurs et séropositifs pour le CMV. Un modèle à risques compétitifs a été utilisé et des analyses univariées et multivariées ont été réalisées selon un modèle de Fine-Gray.

**Résultats** 3816 patients ont été inclus d'âge médian 53,7 ans. Une seule (HR = 1,27 [1,13 – 1,42] ; p < 0,001) ou au moins deux (HR = 2,18 [1,70 – 2,80] ; p < 0,001) réactivations à CMV étaient significativement liées de manière défavorable à la survie. La compatibilité HLA autre que familiale HLA-identique (p < 0,001), en particulier la greffe haplo-identique (HR = 2,13 [1,71 – 2,66] ; p < 0,001), le statut sérologique pour le CMV du donneur négatif (HR = 1,18 [1,09 – 1,28] ; p < 0,001), l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire dans le conditionnement (HR = 1,27 [1,14 – 1,41] ; p < 0,001), l'irradiation corporelle totale (HR = 1,20 [1,08 – 1,33] ; p < 0,001) et la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte par ciclosporine et mycophénolate mofétil (HR = 1,28 [1,17 – 1,41] ; p < 0,001) étaient associés de manière significative à la réactivation à CMV. La présence de trois de ces facteurs de risque sur cinq ou la simple greffe haplo-identique semblaient constituer un groupe de patients particulièrement à risque.

**Conclusion** L'identification de ces facteurs de risque permet de préciser parmi les patients séropositifs pour le CMV ceux pour lesquels la prévention de la réactivation à CMV par un antiviral est la plus justifiée avec un rapport coût-efficacité important. Un score pondérant ces différents facteurs de risque pourra être construit et validé de manière prospective.

**Composition du Jury :**

**Président**

Monsieur le Professeur Thierry Facon

**Asseseurs**

Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Monsieur le Docteur Leonardo Magro

Madame le Docteur Bénédicte Bruno

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Ibrahim Yakoub-Agha