

Virus émergents et transplantation

Carlos Paya

Mayo Clinic

Rochester, Minnesota, Etats-Unis.

Les Herpès virus se divisent en trois familles principales : α , β et γ . Les virus de la famille bêta sont ceux qui ont le plus grand impact dans la pathologie des transplantations.

Nous connaissons maintenant très bien la pathogénie de l'herpès simplex et travaillons sur le rôle de deux virus oncogènes HHV8 et l'EBV. Récemment, notre connaissance de HHV6 et de HHV7 a considérablement progressé. Ces virus modulent la réponse immunitaire et interagissent également avec d'autres virus, modifiant la physiopathologie des transplantations.

Le CMV

Des facteurs de risque différents

Le CMV a un effet immunosuppresseur tout à fait remarquable et a été associé aux épisodes de rejet d'allogreffes, aigus ou chroniques. Il peut également avoir une incidence sur la survie des patients et entraîne un surcoût (+ 22,7 %) statistiquement très significatif ($p < 0,001$) au cours des trois premiers mois de traitement post greffe.

Chez les patients à risque élevé D+/R-, la prophylaxie intense (ACV + GCV) s'est avérée statistiquement coût-efficace (proche du coût de traitement des patients non infectés) tandis que la prophylaxie par ACV à faible dose ne diminuait pas les coûts de traitement par rapport aux patients sans prophylaxie. Ainsi, un protocole thérapeutique potentiellement coûteux est en fait source d'économies importantes pour chaque patient.^[1]

Nous avons évalué à 1 an une cohorte de patients ayant bénéficié d'une transplantation pour cirrhose liée à l'HCV chez les patients infectés par le CMV. Le quart des patients a eu une maladie à CMV ($n = 23/93$) ; 18 % des patients ($n = 17$) ont eu des signes de réplication virale, tandis qu'aucune maladie n'était retrouvée chez 54 patients (58 %). Parmi les 23 patients ayant une maladie à CMV, 43 % répondaient au critère composite de jugement (cirrhose, retransplantation ou décès). Chez les patients ayant une réplication virale sans traduction clinique, 35 % (*versus* 17 % sans réplication virale) ont également atteint un critère de jugement pendant les 6 premiers mois de la maladie.

Le CMV s'est avéré le seul virus réellement associé aux complications chez les patients transplantés pour infection par le VHC.

Le principal facteur de risque de la maladie à CMV est l'absence d'immunité spécifique. La courbe de multiplication virale au cours d'une réactivation est très brutale et l'importance de la maladie à CMV est directement corrélée à la charge virale chez les patients D+R-, par rapport aux patients R+.^[2]

Aussi, les recommandations thérapeutiques sur les durées de traitement efficaces ne seront pas les mêmes selon les sérotypes, même si la traduction clinique de l'infection paraît identique. A l'arrêt prématuré du traitement antiviral (alors que l'on peut encore détecter une réplication virale), tous les patients rechutent.

Prophylaxie ou traitement préemptif ?

Les données issues d'une étude prospective commencée en 1996 chez des patients transplantés hépatiques nous ont montré que le traitement préemptif ne convient pas car de nombreux patients ne sont pas détectés à temps. Des patients ne recevant pas de prophylaxie mais dont les cultures cellulaires devenaient positives ont reçu du ganciclovir IV ; de même, les patients ayant une PCR

positive ont été traités. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à identifier de nombreux patients dans les groupes à haut risque : 52,9 % de l'ensemble des patients ont développé une PCR positive parmi l'ensemble des patients, mais ils étaient 68,3 % dans le sous-groupe D+/R-. De plus, au cours des 8 premières semaines de l'étude, 21,4 % des patients D+/R- n'ont pu être randomisés car ils ont développé une maladie à CMV dans les jours suivant le résultat positif de la PCR. En revanche, dans le groupe non D+/R-, ce pourcentage n'a été que de 3,2 % (2/61).

Cette étude nous a démontré que le traitement préemptif n'est pas applicable chez ces patients car le délai entre le résultat positif de la PCR et le développement de la maladie est beaucoup trop bref pour pouvoir agir.

L'efficacité des agents antiviraux disponibles reste limitée.^[3] Une prophylaxie par l'acyclovir ou la ganciclovir parvient néanmoins à diminuer le risque de maladie à CMV de 45 % à 15 % dans les groupes à risque (D+R-), par rapport au placebo.^[4] Chez les patients à risque moindre (D-R+), la réduction du risque de maladie est également nette, mais l'intérêt d'une prophylaxie pour ces patients est discutable.

Chez des patients CMV- ayant reçu un organe de donneur CMV+, on a constaté très peu de différence en termes d'incidence de la maladie à CMV parmi les groupes de patients D+R- en fonction du protocole suivi. En outre, il n'y a pas eu de nouveaux cas dans le groupe placebo entre le 3^e et le 6^e mois de l'étude. Les patients D+R- ayant présenté un rejet aigu au cours de la prophylaxie ont eu un risque plus élevé de développer tardivement une maladie à CMV à l'arrêt de la prophylaxie.^[5] Ces patients doivent donc être suivis plus étroitement.

L'activité antivirale du VGCV est plus importante et la prophylaxie est plus simple à administrer. En outre, on observe un très net pic de concentration avec le IV-GCV, contrairement au GCV p.o. Il est cependant difficile d'administrer une prophylaxie par voie veineuse pendant une période très prolongée.

Nous avons présenté à l'ICAAC les résultats préliminaires d'une étude internationale, randomisée et contrôlée *versus* placebo pour étudier les alternatives à cette prophylaxie chez 372 patients à haut risque ayant bénéficié d'une transplantation d'organe (essentiellement reins, foie, cœur et pancréas mais ni poumon ni intestin). Les patients ont reçu du GCV (1000 mg, 3 fois par jour) ou du valganciclovir (VGCV 900 mg, 1 fois par jour) pendant 100 jours.

A un an, les deux molécules ont eu la même efficacité vis-à-vis de la maladie à CMV ; la différence n'a pas atteint le seuil de significativité en faveur du VGCV pour ce qui était du syndrome lié au CMV ; en revanche, le pourcentage d'infection tissulaire a été curieusement plus important avec le GCV ($p = NS$). Cependant, que l'on se fonde sur les résultats du Comité indépendant d'évaluation international, sur les critères du protocole ou sur le jugement des cliniciens, les résultats ont été comparables entre les deux groupes (Tableau I).

Tableau I. Maladie à CMV évaluée au cours des 6 mois (analyse en intention de traiter).

% (n)	VGCV (n = 239)	GCV (n = 125)	Total (n = 364)
Comité d'évaluation international	12,1 % (29)	15,2 % (19)	13,2 % (48)
Critère de jugement du protocole	11,3 % (27)	12,8 % (16)	11,8 % (43)
Traitement par investigateurs	23,0 % (55)	21,6 % (27)	22,5 % (82)

Un patient répondant à la définition du protocole a été déclaré indemne de maladie à CMV par le comité. Six patients ne répondant pas à la définition du protocole ont été déclarés atteints de maladie à CMV par le Comité d'évaluation.

Il est important de constater que 12 % à 15 % des patients ont échappé à la prophylaxie. L'analyse a fait apparaître une tendance vers une plus grande efficacité du VGCV dans les transplantations cardiaques, et une très bonne efficacité dans les transplantations rénales. Il a été, en revanche, moins efficace dans les transplantations hépatiques.

Les maladies à CMV sont quasiment toutes apparues après l'arrêt de la prophylaxie et à un an les deux courbes étaient superposables. La mesure de la virémie (> 400 copies) a permis de trouver davantage de patients virémiques avec le GCV, comparés au VGCV (10,4 % vs. 2,5 %). La diminution de la fréquence de rejets aigus a été plus importante avec le VGCV ($p = NS$). Les deux médicaments ont été globalement très bien tolérés, sans différence significative.

En conclusion, le valganciclovir s'avère un médicament efficace et bien toléré, mais nous ne sommes pas encore parvenus à prévenir la survenue maladie dans un petit groupe de patients à haut risque.

Les virus herpès

Aucune étude menée au cours des trois dernières années n'a permis d'établir un rôle précis du HHV7 chez les patients transplantés, contrairement au HHV6. Cependant, les méthodes diagnostiques utilisées pour ce virus n'étaient pas standardisées et les résultats sont difficilement comparables. Nous avons suggéré qu'il pourrait également y avoir une co-infection avec le CMV et le HHV7.

Le HHV6 provoque une fièvre très importante et sa responsabilité a été prouvée dans un certain nombre d'hépatites chez les transplantés.^[6] Il est également responsable d'atteintes neurologiques^[7] et médullaires.^[8] Le HHV6 et le CMV sont associés de façon indépendante dans la fréquence des rejets de greffes.^[9]

Environ 90 % des individus sont infectés par le HHV6 et le HHV7 au cours des 3 premières années de vie. Il est intéressant de constater que les niveaux de répllication de ces virus sont plus élevés chez les sujets D+R- que chez les sujets R+. En outre, la charge virale du HHV6 peut être considérablement diminuée en réduisant la charge virale du CMV. On peut donc poser la question de savoir si les signes du syndrome lié au CMV lui sont imputables en totalité.

En conclusion, il va être difficile de déterminer l'action spécifique des antiviraux sur les différents virus émergents et il reste un travail important à réaliser sur l'action des virus β -herpès.

Références

1. Kim WR, Badley AD, Wiesner RH, et al. The economic impact of cytomegalovirus infection following liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 356-61
2. Sia IG, Wilson JA, Groettum CM, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts relapsing CMV infection after solid organ transplantation. *J Infect Dis* 2000; 181: 717-20
3. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis. Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1462-70
4. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. The Oral Ganciclovir International Transplantation Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1729-33
5. Razonable RR, Brown RA, Wilson JA, et al. The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients. *Transplantation* 2002; 73: 968-73
6. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Linnavuori K, et al. Human herpesvirus-6 infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 702-7
7. Wang FZ, Linde A, Hagglund H, et al. Human herpesvirus 6 DNA in cerebrospinal fluid specimens from allogeneic bone marrow transplant patients: does it have clinical significance? *Clin Infect Dis* 1999; 28: 562-8
8. Drobyski WR, Dunne WM, Burd EM, et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6) infection in allogeneic bone marrow transplant recipients: evidence of a marrow-suppressive role for HHV-6 in vivo. *J Infect Dis* 1993; 167: 735-9
9. Griffiths PD, Ait-Khaled M, Bearcroft CP, et al. Human herpesviruses 6 and 7 as potential pathogens after liver transplant: prospective comparison with the effect of cytomegalovirus. *J Med Virol* 1999; 59: 496-501