

COURS DES MIT

Cas cliniques CMV

Dr Yanis TAMZALI

Néphrologue, infectiologue

Service de Néphrologie – Transplantation Rénale Pr François
Pitié-Salpêtrière – Sorbonne Université

Octobre 2026

Objectifs aujourd'hui

- 1 Envisager les différentes modalités de stratégie de prévention du CMV sur un mode pratique
- 2 Envisager les différentes molécules, leurs spécificités et leur surveillance
- 3 Discuter autour de cas simples et complexes d'infection
- 4 Devenir des as de la prophylaxie secondaire

CAS CLINIQUE

1

Monsieur J, 62 ans

- Transplantation cardiaque en juin 2022 (CPI)
 - Sevrage ECMO J3, catécholamines J5. IRA KDIGO III-EER. Induction thymoglobuline / trithérapie Cs-Tacrolimus-MMF. Statut CMV D+/R–, EBV +/+
 - J10 : toujours hémodialysé. Fièvre, syndrome inflammatoire biologique (CRP 230 mg/l). Médiastinite à SERM
 - J15 : après amélioration de la fonction rénale, persistance d'une dysfonction à 15-20 ml/min de DFG
- **Au sujet du choix de la stratégie de gestion du CMV chez ce patient...**

Repère — recommandations internationales (Kotton et al., 2018)

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended ^a	Alternate
All	D ⁻ /R ⁻	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections	Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions)
Kidney	D ⁺ /R ⁻	High	6 mo of (V)GCV or 6 mo of LET or preemptive therapy	High-dose VALACY
	R ⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	High-dose VALACY. If on mTOR-based immunosuppression, preemptive therapy or close clinical monitoring recommended
Liver	D ⁺ /R ⁻	High	3–6 mo of VGCV or preemptive therapy	
	R ⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Pancreas	D ⁺ /R ⁻	High	3–6 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R ⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Islet	D ⁺ /R ⁻	Intermediate	3 mo of VGCV	Preemptive therapy
	R ⁺	Intermediate	3 mo of VGCV or preemptive therapy	
Heart	D ⁺ /R ⁻	High	3–6 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMVIG to prophylaxis
	R ⁺	Intermediate	3 mo of (V)GCV or preemptive therapy	
Lung	D ⁺ /R ⁻	High	12 mo of (V)GCV	-Preemptive therapy
	R ⁺	Intermediate	6–12 mo of (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis
Intestinal, composite tissue	D ⁺ /R ⁻	High	Minimum 6 mo (V)GCV	-Preemptive therapy
	R ⁺	High	3–6 mo (V)GCV	-Some experts add CMVIG to prophylaxis

The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation — Kotton CN et al., Transplantation 2018.

Monsieur J, 62 ans — suite

- Complications initiales : médiastinite à SERM (vancomycine IVSE puis linézolide 6 semaines) ; crise sur infarctus cérébral, amélioration sous Keppra
- IRA persistante à 20 ml/min, amélioration lente jusqu'à 32 ml/min de DFG ; faux anévrisme du Scarpa traité par compression externe
- Sous Rovalcyte 450 mg 2×/semaine et Cotrimoxazole 400 mg un jour sur deux
- J35 : fièvre à 38,1°C depuis J30, asthénie intense, douleurs à la déglutition, pyrosis, cytolyse 5N à prédominance ASAT
- PCR CMV à 423 000 copies/ml

► **S'agit-il d'un CMV syndrome ?**

Repère — critères diagnostiques du CMV syndrome (2 parmi 6)

1. Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ for at least 2 days.
2. New or increased malaise (toxicity grade 2) or new or increased fatigue (toxicity grade 3) (National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0).
3. Leukopenia or neutropenia on 2 separate measurements at least 24 hours apart, defined as a white blood cell (WBC) count of < 3500 cells/ μL , if the WBC count prior to the development of clinical symptoms was ≥ 4000 cells/ μL , or a WBC decrease of $> 20\%$, if the WBC count prior to the development of clinical symptoms was < 4000 cells/ μL . The corresponding neutrophil counts are < 1500 cells/ μL or a decrease of $> 20\%$ if the neutrophil count before the onset of symptoms was < 1500 cells/ μL .
4. Greater than or equal to 5% atypical lymphocytes.
5. Thrombocytopenia defined as a platelet count of $< 100\,000$ cells/ μL if the platelet count prior to the development of clinical symptoms was $\geq 115\,000$ cells/ μL or a decrease of $> 20\%$ if the platelet count prior to the development of clinical symptoms was $< 115\,000$ cells/ μL .
6. Elevation of hepatic aminotransferases (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) to 2 times the upper limit of normal (applicable to non-liver transplant recipients).

Adapté des critères de définition standardisés (Ljungman P. et al.)

Que faites-vous ?

A – Majoration de la dose de VGCV

VRAI / RETENU

C – Recherche de résistance génotypique

FAUX

E – FOGD

VRAI / RETENU

B – Passage à GCV IV

D – Dosage du GCV

VRAI / RETENU

Passage au GCV IV à réserver aux formes sévères, aux formes avec possible malabsorption et aux formes avec charges virales très hautes

Recherche de résistance si réfractaire (2-3 semaines de traitement bien conduit)

Ici : 22→32 ml/min de clairance, doses de VGCV insuffisantes

	22 ml/min	32ml/min
P	450/48h	450/j
C	450 2x/s	450/48h

Monsieur J, 62 ans — évolution

- Le dosage de GCV revient à 0,4 mg/l avant le changement de dose
- Après 15 jours de VGCV double dose (450/jour, adapté à la fonction rénale), persistance du tableau avec apparition de diarrhées.
Charge virale à 6 log copies/ml

Interprétation et conduite à tenir

A – Infection insuffisamment traitée initialement

VRAI / RETENU

C – CMV probablement résistant au Ganciclovir

FAUX

E – Débuter FOS IV

FAUX

G – Poursuivre le monitoring pharmacologique du GCV

VRAI / RETENU

B – Infection réfractaire

FAUX

D – Débuter GCV IV

VRAI / RETENU

F – Débuter MBV PO

FAUX

Un dosage résiduel bas (0,4 mg/l) avant l'augmentation de dose oriente vers un sous-dosage plutôt qu'une résistance vraie à ce stade : on renforce le traitement standard et on surveille, sans passer prématurément aux alternatives (FOS, MBV) ni conclure à une résistance.

CAS CLINIQUE

2

Mme L, 62 ans

- Transplantation rénale le 21/04/2022, pour néphropathie indéterminée
 - Statut CMV D–/R+, EBV D–/R–. Risque immunologique intermédiaire. Induction par ATG
 - Reprise de fonction immédiate. Sortie après quelques complications infectieuses (pneumonie, IU) et chirurgicales (hématome, RAU)
 - Créatinine de base : 80 $\mu\text{mol/l}$
- **Le clinicien se pose la question d'une stratégie préemptive ou universelle de prophylaxie du CMV chez cette patiente...**

Stratégie préemptive ou universelle de prophylaxie du CMV

A – Mismatch D–/R+ → prophylaxie 3 mois

FAUX

B – Mismatch D–/R+ → prophylaxie 6 mois

FAUX

C – Statut R+ → prophylaxie 3 mois envisageable

VRAI / RETENU

D – Induction SAL → VGCV obligatoire

FAUX

E – Suivi actif par PCR régulières envisageable

VRAI / RETENU

Mme L, 62 ans — réplication asymptomatique

- Elle présente une réplication CMV à 3,5 log UI/ml, sans symptomatologie associée ni CMV syndrome
- **Comment pouvez-vous traiter cette infection ?**

Traitement de la réplication CMV asymptomatique

A – VGCV jusqu'à 2 PCR HS indétectables

C – VGCV jusqu'à négativation antigénémie pp65

E – Foscarnet jusqu'à 1 PCR indétectable

B – VGCV jusqu'à 1 PCR HS indétectable

VRAI / RETENU

D – Valaciclovir jusqu'à 1 PCR indétectable

Mme L, 62 ans — immunomonitoring

- Sérologie Toxoplasma positive. 1 épisode de répllication à M1 (traité 1 mois), 1 épisode à M3 (traité 1 mois)
- Avant le 1er épisode — QuantiFERON CMV Δ 0,11 UI/ml (mitogène 10) · T-SPOT.CMV IE1 1×3, pp65 4 (mitogène 160)
- Avant le 2e épisode — QuantiFERON CMV Δ 0,20 UI/ml (mitogène 11) · T-SPOT.CMV IE1 1×7, pp65 6 (mitogène 100)
- Après le 2e épisode — QuantiFERON CMV Δ 7 UI/ml (mitogène 11) · T-SPOT.CMV IE1 1×9, pp65 25 (mitogène 160)

► **Quelles conclusions tirer de l'évolution de l'immunité cellulaire ?**

Conclusions sur l'immunité cellulaire anti-CMV

A – Forte réponse QuantiFERON vs T-SPOT nul

C – Réponse antigénique faible, s'améliore avec le temps

VRAI / RETENU

E – T-SPOT.CMV plus performant que le QuantiFERON CMV

VRAI / RETENU

B – Tests non concluants (mitogène effondré / ATG)

D – Tests initiaux auraient orienté vers une prophylaxie

VRAI / RETENU

Mme L, 62 ans — atteinte oculaire

- 1 épisode de réplication à M1 (1 mois), M3 (1 mois), M5 (2 mois), traités par VGCV à dose d'attaque diminuée pour mauvaise tolérance hématologique

► À M10, elle présente une baisse d'acuité visuelle brutale bilatérale

M10 — rétinite nécrosante bilatérale



Rétinite à CMV — Sankara Nethralaya Eye Institute, 2005

Bilan étiologique devant la rétinite nécrosante bilatérale

A – PCR HSV1/2 sang/plasma + ponction IVT

VRAI / RETENU

B – PCR Toxoplasma sang/plasma + ponction IVT

VRAI / RETENU

C – Sérologie Toxoplasma

VRAI / RETENU

D – PCR VZV IVT

VRAI / RETENU

E – PCR CMV IVT

VRAI / RETENU

Devant une rétinite nécrosante, le bilan étiologique doit être large : tous les agents de la famille Herpesviridae (CMV, HSV, VZV) et la toxoplasmose sont à rechercher en parallèle, sur les prélèvements sanguins et intravitréens.

Dose/forme de Ganciclovir indiquée pour la rétinite à CMV

A – VGCV oral 900 mg × 2/jour

FAUX

C – GCV 5 mg/kg/12h IV

VRAI / RETENU

E – IVT de GCV

VRAI / RETENU

B – GCV 5 mg/kg/jour IV

FAUX

D – GCV 7,5 à 10 mg/kg/12h IV

FAUX

F – IVT de FOS

FAUX

Mme L, 62 ans — résistance génotypique

- Traitement de cette rétinite à CMV sévère par GCV IV et 4 IVT sur 14 jours
 - La recherche de résistance revient : « mutation de haut niveau de résistance sur UL97 »
- **Quel traitement est concerné, et quel traitement instaurez-vous ?**

Raisonnement devant la mutation UL97 haut niveau

Traitement concerné par la résistance : Ganciclovir ($\pm$ Maribavir, qui cible aussi UL97)

Traitement instauré : Foscarnet (voie d'action indépendante d'UL97)

VRAI / RETENU

UL97 phosphoryle le Ganciclovir pour l'activer : une mutation de haut niveau sur ce gène rend le GCV — et potentiellement le Maribavir — inefficaces. Le Foscarnet, dont le mécanisme ne dépend pas d'UL97, devient le traitement de relais.

Mme L, 62 ans — sous Foscarnet

- Traitement instauré : FOS IV + IVT
- À J7 de Foscarnet, on observe la formation de cristaux dans les urines (cristallurie)

► Quelles options thérapeutiques envisagez-vous ?



Options thérapeutiques discutées devant la cristallurie sous Foscarnet

A – Baisse de dose

À NUANCER

B – Letermovir

À NUANCER

C – Maribavir

À NUANCER

D – Cidofovir

À NUANCER

Décision retenue : association Maribavir + Foscarnet en IVT, avec arrêt du Cellcept (MMF). Évolution : relais par Letermovir à 2 mois, poursuivi pendant 1 an — pas de récurrence à 2 ans.

CAS CLINIQUE

3

36 ans, cardiomyopathie dilatée à coronaires saines

- Transplantation cardiaque le 26/09/2023, compliquée de tamponnade et de dysfonction primaire du greffon. Infections des canules d'ECMO multi-germes
- IRA KDIGO III dépendante de la dialyse
- Réplication à CMV 4,5 log persistante. Génotypage de résistance : mutations UL97 et UL54, haut niveau de résistance au GCV

► **Quel traitement proposez-vous ?**

Traitement retenu face à la double résistance UL97 + UL54

GCV

FAUX

Maribavir (MBV)

VRAI / RETENU

Aucun traitement antiviral

FAUX

Foscarnet (FOS)

À NUANCER

Letermovir (LET)

FAUX

Le Ganciclovir est inefficace (résistance UL97 + UL54). Le Maribavir est retenu en 1re intention dans ce contexte de haut niveau de résistance ; le Foscarnet reste une option de repli à surveiller de près sur le plan rénal.

36 ans — évolution sous Maribavir

- Réplication à CMV-R 4,5 log mise sous MBV. Sortie en SSR
 - Retour pour exploration d'une dysfonction rénale : néphropathie cristalline d'étiologie peu claire. DFG au mieux 20 ml/min/1,73m²
- **La charge virale sous MBV augmente après une baisse initiale. Que faire ?**

Conduite à tenir devant la remontée de charge virale sous MBV

Réponse attendue : séquençage du gène UL97 à la recherche d'une résistance acquise au Maribavir

VRAI / RETENU

36 ans — impasse thérapeutique

- TC le 26/09/2023 — DFG à 20 ml/min/1,73m²
- Résistance au GCV haut niveau + résistance au Maribavir (UL97 T409M, C480F)

► Quelles options envisagez-vous ?

Options envisagées face à la double résistance GCV + Maribavir

A – GCV à forte dose

À NUANCER

C – GCV + Letermovir

FAUX

E – Introduction d'évérolimus (à distance)

À NUANCER

G – Letermovir seul

FAUX

B – GCV + MBV (antagonisme d'action)

FAUX

D – Arrêt du MMF + photophérèse

À NUANCER

F – Ig anti-CMV : Cytotect

À NUANCER

H – Danse de la pluie 🌧️

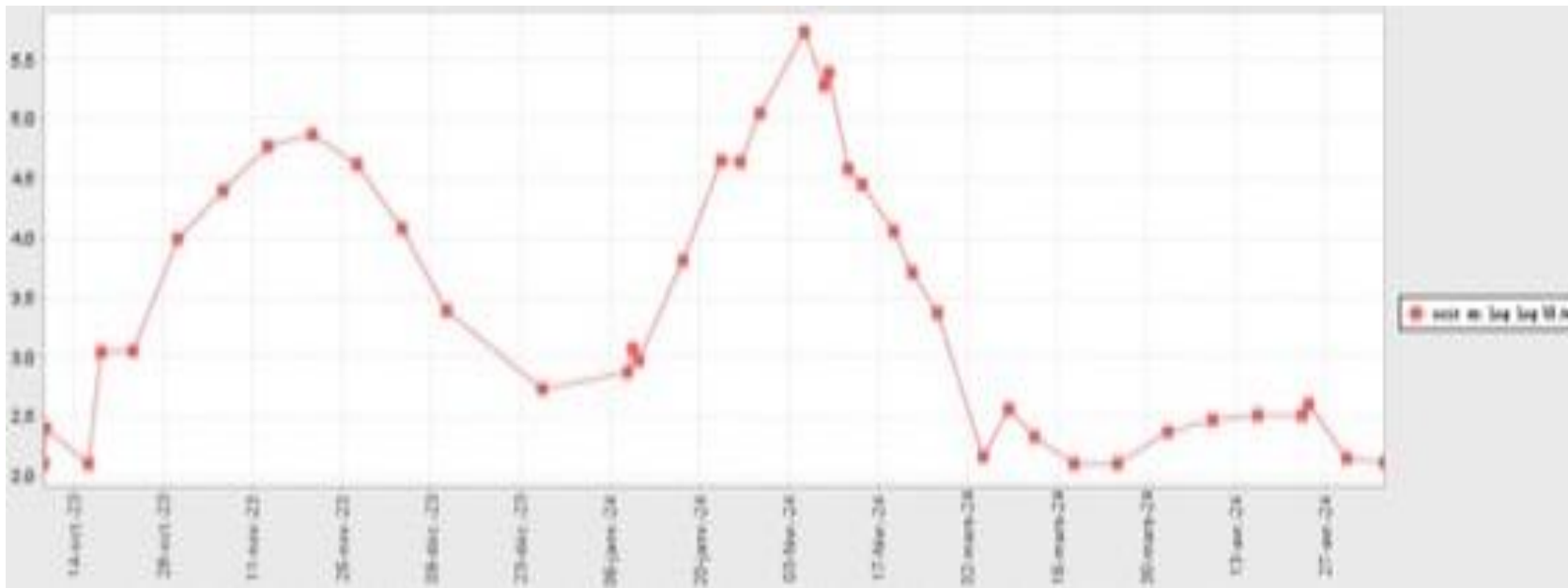
VRAI / RETENU

GCV et MBV ne doivent pas être associés : le Maribavir inhibe la kinase UL97 qui active le Ganciclovir, les deux mécanismes s'annulent. La stratégie retenue combine plusieurs leviers non-antiviraux (cf. diapositive suivante).

36 ans — stratégie finale

- GCV à double dose, avec dosages résiduels maintenus autour de 3 mg/l
- + Arrêt du MMF / photophérèse
- + Cytotect (Ig anti-CMV), deux salves : J0-4-8-16, puis renouvellement
- Évolution : indétectabilité, puis relais par Letemovir en prévention secondaire

Cinétique de la charge virale sous cette stratégie combinée



Réf. — Piccirilli G. et al., "CMV-RNAemia as new marker of active viral replication in transplant recipients"

36 ans — arrêt de la prévention secondaire

- Sous letermovir en prévention secondaire, la question de l'arrêt se pose
- T-SPOT resté 1 an à 10-20 spots en pp65 et <10 en IE1 / $2,5 \cdot 10^5$ cellules
- Puis évolution à 50 spots IE1 et 295 spots pp65 / $2,5 \cdot 10^5$ cellules
- Décision : arrêt du Letermovir et surveillance — sans récive



Merci pour votre attention

Dr Yanis TAMZALI — Service de Néphrologie-Transplantation Rénale · Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université