



Caractéristiques, facteurs associés et devenir des infections à cytomégalovirus résistant aux antiviraux chez les transplantés d'organes solides.

Racha Ibrahim¹, Camille Bonte¹, Nadhira Houhou-Fidouh¹, Marc Digumber², Maité Blanc¹, Mayda Rahi¹, Laurene Deconinck¹, Nathan Peiffer-Smadja¹, Véronique Joly¹, Christophe Rioux¹, Vincent Bunel¹, Pauline Issaurat¹, Christine Randoux¹, David Boutolleau³, Jade Ghosn^{1,4}

1. Hôpital Bichat Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France
2. CoReSS IdF Nord-Ouest, Paris, France
3. Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre National de Reference des Herpesvirus, Paris, France
4. Université Paris Cité, INSERM UMR 1137 IAME, Paris, France

Introduction

- CMV : pathogène majeur post-transplantation
- Complications directes (ex: Maladie a CMV) et indirectes sévères (rejet du greffon, infections opportunistes...) (kotton et al,2023)
- Pratiques et strategies de prevention encore hétérogènes entre les centres de transplantation
- Infections résistantes persistantes malgré prophylaxie et augmentent la morbi-mortalité (kotton et al,2023)
- Resistance liées à des mutations *UL97* (kinase virale -> résistance au GCV), *UL54* (ADN polymerase -> résistance croisée GCV avec CDV/ FOS), *UL56* (résistance Letermovir) (Chou et al,2015)

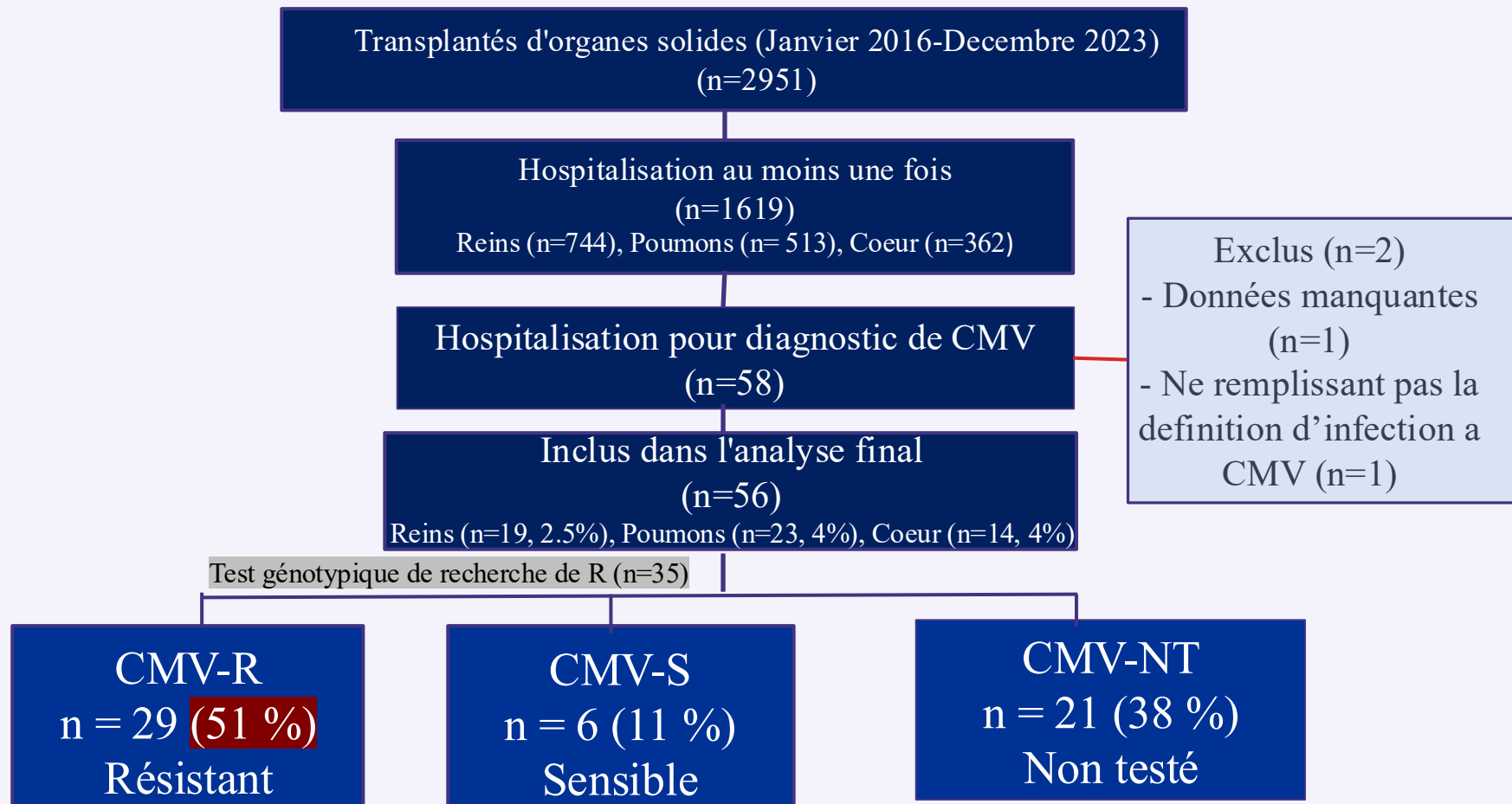
Objectifs de l'Étude

- ① Décrire les caractéristiques cliniques et génotypiques des infections à CMV résistant aux antiviraux
- ② Identifier les facteurs de risque de résistance antivirale
- ③ Évaluer les pratiques entre services de transplantation

Matériels et Méthodes

- Étude retrospective monocentrique : Centre tertiaire AP-HP, Bichat, Paris
- Période : Janvier 2016 – Décembre 2023
- Population étudiée: Transplantés d'organes solides (TOS) (reins, poumons, cœur); Âge ≥ 18 ans ; Hospitalisation avec un diagnostic d'infection ou de maladie à CMV
- Définitions : Infection à CMV/Maladie à CMV/ CMV réfractaire => selon le consensus 2024 de Ljungman et al.
- Analyse génotypique au Centre National de Référence (CNR) des herpes virus : Séquençage *UL97 / UL54 ± UL56 / UL89* en cas de suspicion de résistance au Létermovir
- Analyse statistique : descriptive comparative (Kruskal-Wallis, χ^2 , Fisher), $p < 0,05$ significatif

Diagramme de Flux - Population de l'Étude



Caractéristiques de la Population

Caractéristiques		CMV-R (n=29)	CMV-S (n=6)	CMV-NT (n=21)	p
Sexe	Homme	22 (76%)	4 (67%)	12 (57%)	0.4
	Femme	7 (24%)	2(33%)	9 (43%)	
Age (median)	-	63.0 (58.0 - 67.0)	63.5 (49.0 - 71.0)	65.0 (55.0 - 71.0)	0.7
Type de Greffe	Coeur	8 (28%)	1 (17%)	5 (24%)	0.9
	Poumons	12 (41%)	3 (50%)	8 (38%)	
	Rein	9 (31%)	2 (33%)	8 (38%)	
Statut D/R	D+/R- (n=25)	15 (54%)	3 (50%)	7 (35%)	0.9
	D+/R+ (n=19)	9 (32%)	2 (33%)	8 (40%)	

Evolution Clinique – CMV-R

Résultats cliniques	CMV-R (n=29)	CMV-S (n=6)	CMV-NT (n=21)	p
CMV Maladie	7 (24%)	4 (67%)	12 (57%)	0.021
Colite	5 (17%)	4 (67%)	8 (38%)	0.030
Infection réfractaire (n=23)	20 (69%)	2 (33%)	1 (5%)	<0.001
2-3 récurrences	17 (59%)	2 (33%)	8 (38%)	0.4
>3 récurrences	2 (7%)	0 (0%)	1 (5%)	
Pic charge virale CMV (ui/ml) (médiane)	23,933 (2,727 - 330,262)	94,635 (31,355 - 382,161)	20,722 (1,420 - 107,269)	0.2
Rejet aigü à 3 mois	7 (24%)	0	1 (5%)	0.1
Mortalité (à 1 an)	4 (14%)	0	3 (14%)	>0.9
Mortalité (à 3 ans)	8 (28%)	1 (17%)	7 (33%)	0.8
Délai greffe-Décès (médiane)	52.6 [33.4 - 70.8]	54.8 [41.2 - 73.0]	84.2 [48.9 - 108.7]	0.003

Résultats par Type de Greffe - Evaluation des pratiques

	Cœur (n=14)	Poumon (n=23)	Rein (n=19)	p
Test génotypique réalisé	9 (64%)	15 (65%)	11 (58%)	-
Prophylaxie primaire	8 (62%)	22 (96%)	19 (100%)	0,003
Lymphopénie - médiane (G/L)	0,35	0,60	0,30	0,002
Dosage GCV	4 (29%)	12 (52%)	5 (26%)	0,2
GCV sous-thérapeutique (parmi les doses)	3 (75%)	8 (67%)	1 (17%)	0,11
Délai greffe → CMV-R (mois) (mediane)	6,7 (4.2 - 9.4)	15,7 (8.7 - 19)	11,3 (8.1 - 12.1)	0,026
Mortalité 1 an (CMV-R)	4 (29%)	2 (9%)	0 (0%)	0,032

- **UL97 (n=25) → résistance au GCV**
Les plus fréquentes: L595S (n=8) , C603W (n=5), A594V (n=3), C592G (n = 2)
-> niveau de résistance bas à modéré
-> traitement de 2eme ligne: 68% des cas
- **UL54 (n=6) → résistance croisée GCV/CDV/FOS**
A987G (n=1) , P522S (n=2) , T503I (n=1), D301N (n=1) , L776M (n=1) , K513R (n=1)
-> niveau de résistance haute
-> traitement de 2^{ème} ligne : 100%
- **UL56 (n=2) → résistance au Létermovir**
C325Y (n=1) , C325F (n=1)

Traitements 2 ^e ligne (n=22, 76% des CMV-R) :	
Foscarnet	52 %
Cytotect (IgIV-CMV)	41 %
Maribavir	34 %
Létermovir	7 %

CMV-R : Facteurs de risque

- D+/R- : statut sérologique le plus fréquent dans la cohorte, comparable entre les groupes.
- Lymphopénie plus marquée dans CMV-R (mediane: 0.37 (0.21–0.60) G/L in vs 0.60 (0.27–0.81) G/L in the CMV-S group et 0.49 (0.38–0.59) G/L in the CMV-NT group)
- Induction par thymoglobuline (38% CMV-R vs 0% CMV-S et 4% CMV-NT, $p=0.008$), rôle du belatacept? (Meurisse et al, 2022; Deliege et al, 2020, Morel et al, 2023)
- Réactivation sous prophylaxie (79% CMV-R vs 0 CMV-S et 19% CMV-NT, $p<0.001$)
- Concentration GCV infra-thérapeutique ($<1\text{mg/L}$) dans le groupe CMV-R (médiane: 0.8 mg/L [0.3-0.97] vs 1.35 [1.08-1.6] CMV-S et 2.3 [1.1-2.7] CMV-NT, $p\ 0.4$)

Conclusion & Messages Clés

1. CMV résistant : 51 % des hospitalisés testés
2. Réactivation sous prophylaxie = signal d'alarme
3. Greffe cardiaque : résistance précoce, pronostic plus sévère
4. Surveillance GCV plasmatique indispensable
5. Rechercher systématiquement R en cas de CMV réfractaire, récurrence, exposition prolongée au V/GCV
6. Harmonisation des pratiques entre services de transplantation