



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS VIRALES

Infections à cytomégalovirus en transplantation : manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique

Cytomegalovirus infections in the transplantation setting: Clinical manifestations, virological diagnosis, and therapeutic management

D. Boutolleau ^{a,b,c,*}, S. Burrel ^{a,b,c}

^a Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI-Paris), Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, CR7, 75013 Paris, France

^b Inserm, U1135, CIMI-Paris, 75013 Paris, France

^c Service de virologie, hôpitaux universitaires La Pitié-Salpêtrière–Charles-Foix, AP–HP, 75013 Paris, France

MOTS CLÉS

Cytomégalovirus ;
Diagnostic virologique ;
Prise en charge thérapeutique ;
Résistance aux antiviraux

Résumé Les infections à cytomégalovirus (CMV) constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants (quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel), de protocoles d'immunosuppression optimisés et de molécules antivirales efficaces. De plus, l'instauration de traitements antiviraux préventifs ou curatifs, souvent durant des périodes prolongées, chez des patients dont l'immunité cellulaire est altérée, peut conduire à l'émergence de résistance du CMV aux antiviraux. Le traitement antiviral des infections à CMV ne fait pas l'objet d'un réel consensus, bien qu'il existe différentes recommandations. L'évaluation du risque réel d'infection à CMV post-greffe nécessite, en plus des marqueurs virologiques habituels, la surveillance de la réponse immunitaire T spécifique anti-CMV. Une meilleure connaissance des mutations de résistance du CMV aux antiviraux et l'utilisation de nouvelles molécules antivirales sont nécessaires pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients greffés.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. Service de virologie, bâtiment CERVI, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75652 Paris cedex 13, France.

Adresse e-mail : david.boutolleau@aphp.fr (D. Boutolleau).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2016.03.001>

2210-6545/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cytomegalovirus;
Virological diagnosis;
Therapeutic
management;
Resistance to antivirals

Summary Cytomegalovirus (CMV) infections remain an important cause of morbidity and mortality among hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, despite the improvement of infection monitoring using viral DNA quantification by real-time PCR, the optimization of immunosuppressive regimens, and the use of efficient antiviral drugs. Moreover, high immunosuppression and prolonged prophylactic or curative antiviral treatments may lead to the emergence of CMV resistance to antivirals. Antiviral treatment of CMV infections does not undergo a real consensus, although different guidelines exist. The evaluation of risk factors of post-transplantation CMV infection deserves, in addition to routine virological markers, the monitoring of CMV-specific T-cell response. A better understanding of CMV resistance mutations to antivirals and the use of new antiviral drugs are warranted in order to improve therapeutic management of transplant recipients.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpèsvirus strictement humain et ubiquiste dont le pouvoir pathogène s'exprime essentiellement chez les individus immunodéprimés. Chez les patients recevant une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les infections à CMV constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité, et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants, de l'optimisation des traitements immunosuppresseurs et de l'instauration de stratégies antivirales préventives. Par ailleurs, la nécessité de traitements antiviraux prolongés chez certains patients greffés présentant une immunodépression profonde peut conduire à l'émergence de résistance du CMV aux antiviraux. Cette revue a pour objet de faire le point sur les manifestations cliniques, les méthodes de diagnostic virologiques et la prise en charge thérapeutique des infections à CMV chez les patients greffés.

Quelques données virologiques générales

Le CMV appartient à la famille des *Herpesviridae* et à la sous-famille des *Betaherpesvirinae* qui inclut également les herpèsvirus humains 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7). Il existe quatre génotypes différents de la glycoprotéine d'enveloppe B (gB) du CMV (numérotés I à IV). Comme les autres herpèsvirus, le génome du CMV est constitué d'une molécule d'ADN linéaire bicaténaire. Ce génome code plus de 200 protéines, et notamment deux protéines majeures impliquées dans le mécanisme d'action des antiviraux utilisés contre les infections à CMV : la phosphotransférase codée par le gène *UL97* et l'ADN polymérase codée par le gène *UL54*. La prévalence des infections à CMV est étroitement liée au niveau socioéconomique : en France, elle est de l'ordre de 50 % au sein de la population générale adulte. La physiopathologie de l'infection virale, caractéristique de celle des autres herpèsvirus, comprend une primo-infection suivie d'une persistance définitive sous une forme latente et la possibilité de réactivations, les réinfections par un génotype différent étant également possibles [1]. Les modes de transmission du CMV sont multiples : échanges salivaires, transmission sexuelle, allogreffe d'organe solide ou de CSH, transmission verticale materno-fœtale. Le tropisme du virus in vivo concerne une large gamme de cellules différentes : monocytes/macrophages, progéniteurs et cellules stromales

médullaires, cellules endothéliales, musculaires lisses, trophoblastiques, fibroblastiques, épithéliales, glandulaires, neuronales, gliales. Toutefois, les récepteurs cellulaires du CMV ne sont pas précisément connus. Les sites de latence virale sont essentiellement constitués par les cellules souches hématopoïétiques CD34⁺ et les progéniteurs myéloïdes CD33⁺ de la moelle osseuse, les monocytes circulants CD14⁺ et les cellules endothéliales [2]. La dissémination du virus par voie sanguine fait intervenir les monocytes circulants, les cellules endothéliales infectées qui se détachent de la paroi vasculaire, et surtout les polynucléaires neutrophiles qui acquièrent le virus au contact des cellules endothéliales infectées. Au cours des infections virales actives, le virus excrété au niveau de la salive, des urines ou des sécrétions génitales constitue une source potentielle d'infection. À l'instar des autres herpèsvirus, l'immunité à médiation cellulaire innée et adaptative joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection à CMV. Toutefois, le virus a développé des stratégies complexes d'échappement au système immunitaire et peut provoquer un état d'immunodépression transitoire [3].

Infections à cytomégalovirus en transplantation

L'infection à CMV chez les patients recevant une greffe d'organe solide ou de CSH peut avoir plusieurs origines [4]. Il peut s'agir d'une primo-infection chez un receveur (R) séronégatif pour le CMV avant la greffe recevant un greffon d'un donneur (D) séropositif (D⁺/R⁻), d'une réactivation d'infection latente chez un receveur séropositif avant la greffe (R⁺), ou d'une réinfection du receveur séropositif avant la greffe (R⁺) par une souche virale différente transmise par le greffon du donneur séropositif (D⁺).

Les infections à CMV surviennent généralement au cours des 100 premiers jours post-greffe en dehors de toute instauration de traitement antiviral préventif [5–8]. Leur fréquence varie en fonction du type de greffe (Tableau 1). En greffe d'organe solide, les statuts sérologiques D/R pré-transplantation constituent le principal facteur de risque de survenue d'une infection à CMV au cours de la période post-greffe. Ainsi, le risque est le plus élevé chez les patients du groupe D⁺/R⁻ (primo-infection CMV post-greffe). Par ailleurs, il existe d'autres facteurs de risque comme l'utilisation de certains immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, alemtuzumab), l'incompatibilité HLA, ou encore le rejet aigu

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3405332>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3405332>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)