



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse



Intérêt du Test QuantiFERON-CMV® pour la prise en charge des infections à Cytomegalovirus réfractaires aux antiviraux

C François, E Munteanu, S Hantz, M Gomes, V Escuret, Q Lepiller, L Andreoletti, C Regagnon, G Lagathu, A Dewilde, C Tandotti, T Mourez, M Solis, R Germi, and S Alain for the French CMV resistance Group.

CNR des Herpesvirus, Laboratoire de Microbiologie du CHU de Limoges



Institut
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



CMV

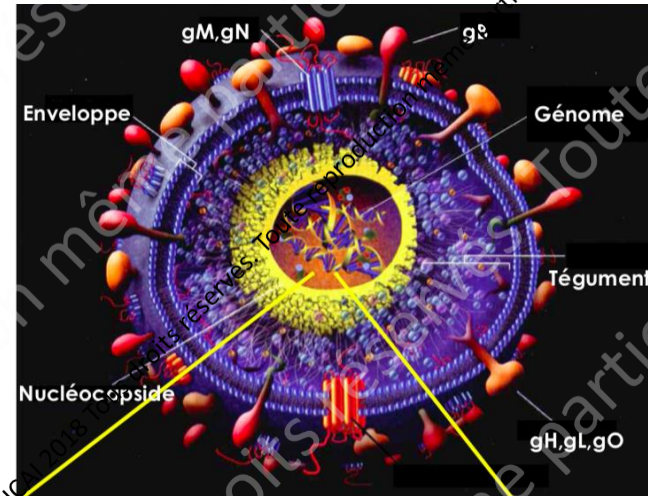


RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- Beta Herpesvirus à tropisme large
- Interaction étroite avec le système immunitaire
- Pathogène opportuniste majeur en cas d'immunodépression
- **Risque CMV post-greffe**
 - ✓ 1^{er} virus responsable d'infections opportunistes chez le patient transplanté
 - ✓ Effets directs : pneumonies, colites, rétinites...
 - ✓ Effets indirects : rejets/GVH, infections, athérosclérose...
 - ✓ Traitements prophylactique, préemptif et curatif : valganciclovir, ganciclovir, cidofovir et foscarnet
 - ✓ Antiviraux : effets secondaires notables (neutropénie, toxicité rénale)
 - Arrêt prématuré du traitement ou utilisation de doses réduites
 - **Non-réponse au traitement +/- Emergence de résistance**

- *Humain Herpes virus 5 (HHV-5)*
- *Betaherpesvirinae*



Résistance



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- **Résistance virologique** : 50% des étiologies de non-réponse au traitement, 7% des receveurs d'organes traités en France et 3% des receveurs de CSH (cohortes du CNR, Hantz et al., 2010)
- **Impact de la résistance du CMV aux antiviraux**
 - ✓ Arsenal limité de molécules
 - ✓ Patients fragilisés
 - ✓ Persistance réplication virale : augmente la morbimortalité
 - ✓ Risque de résistance multiple (20% de mutations de la polymérase en France)
- **Facteur de risque majeur de résistance** : immunodépression profonde

Résistance



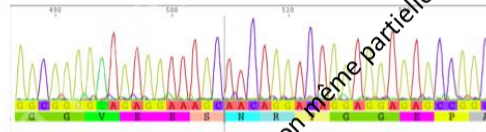
RICAI

RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- **Génotype de résistance**

- ✓ Mutations au niveau de la protéine kinase pUL97 => Résistance au ganciclovir ou au maribavir
- ✓ Mutations au niveau de la polymérase UL54 => résistance croisée ganciclovir + cidofovir +/- foscarnet
- ✓ Résistances multiples : phénotype MDR



- **Suspicion de résistance**

- ✓ Prélèvement virologique pour recherche de résistance => changement d'antiviral ?
- ✓ Dosage de l'antiviral (adaptation des doses)
- ✓ Evaluation de l'immunodépression (levée de l'immunosuppression ?)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



- **Test QuantiFERON-CMV®**

- ✓ Mesure de la réponse cellulaire T CD8 spécifique du CMV
- ✓ Résultats exprimés en UI/mL d'INF
- Seuil clinique Antigène : 0,2 UI/mL, Mitogène 0,4 UI/mL
- ✓ **Marqueur potentiel prédictif de réactivation**

CMV, de charge virale élevée, de maladie CMV

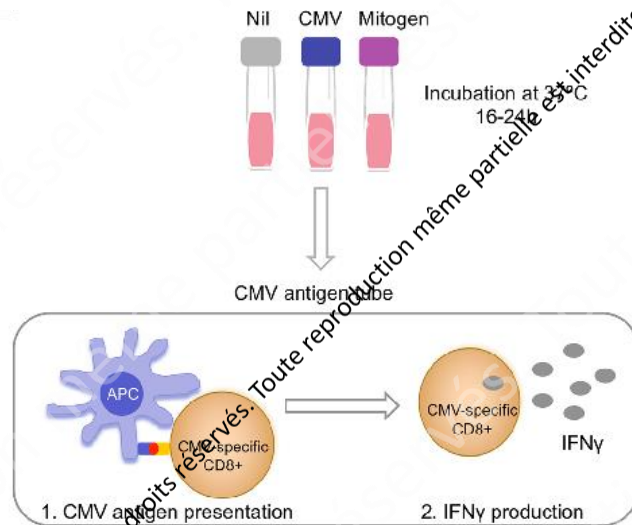
(Tey et al, Plos One 2013, Bono et al., JCV 2016)

ou de Multidrug Resistance (Herling et al., JCV

2016 Case report; Faure et al, 2016, Medicine

clin cases)

- **Intérêt chez les patients non répondeurs au traitement antiviral afin d'évaluer l'immunosuppression ?**



Matériels et Méthodes



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Analyse rétrospective/patients receveurs de greffes d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques

En cas de « résistance clinique » : persistance de la réplication virale plus de 3 semaines sous traitement ou plus de 15 jours si traitement antérieur (prophylaxie, récurrences) +/- absence d'amélioration clinique

Envoi de prélèvements au CNR CMV de Limoges pour recherche de résistance « virologique »

Test QuantiFERON-CMV® ?
Recueil de données : 2015-2018

- 65 demandes de génotypes associées à un test QuantiFERON-CMV® moins d'un mois avant ou après le génotypage de résistance
- 49 patients
- Plusieurs analyses pour 13 patients

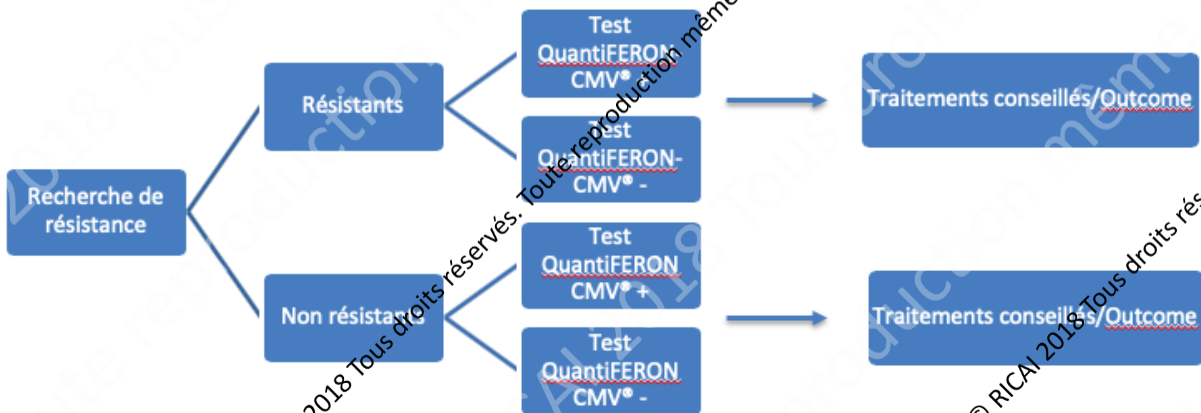
Types de greffes

Rein : 30 tests effectués, 25 patients
(plusieurs analyses pour 4 patients)

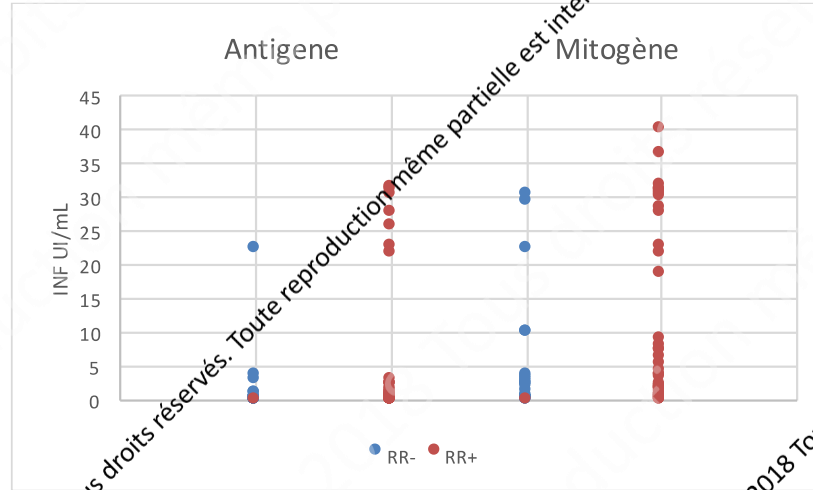
- ✓ Cœur : 9 tests, 5 patients
- ✓ Foie : 5 tests, 4 patients
- ✓ Poumon : 8 tests, 6 patients
- ✓ Cœur + CSH : 3 tests, 1 patient
- ✓ CSH : 8 tests, 5 patients
- ✓ Non précisé : 2 tests, 2 patients

- **Interprétation**

- ✓ **Test QuantiFERON-CMV® négatif** : Mitogène > 0,4 UI/mL et Antigène < 0,2 UI/mL
- ✓ **Test QuantiFERON-CMV® positif** : quelque soit le Mitogène, si Antigène > 0,2 UI/mL
- Test QuantiFERON-CMV® ininterprétable** : Mitogène < 0,4 UI/mL et Antigène < 0,2 UI/mL



- **Tous les patients (49) : 65 tests (22 RR-, 33 RR+)**



- ✓ Dispersion forte des résultats

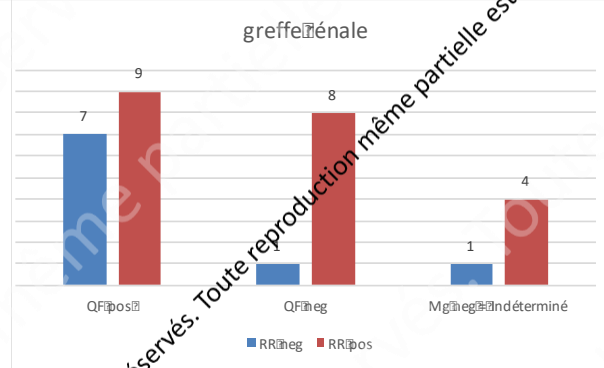
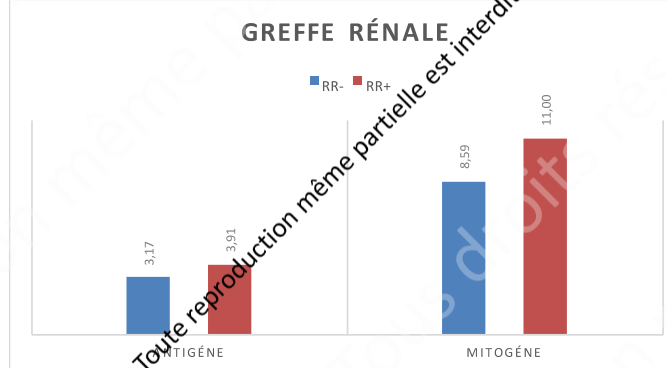
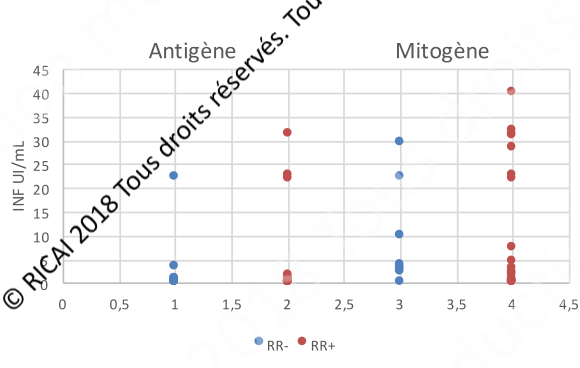
Résultats QF



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- Patients greffés rénaux (25) : 30 tests (9 RR-, 21 RR+)



- ✓ Test de Fisher
- ✓ Comparaison des réponses spécifique (Ag) et globale (Mitogène) dans les groupes RR- et RR+
- ✓ La réponse spécifique et la réponse non spécifique diffèrent significativement dans le groupe résistant ($p=0,060$), et non significativement chez les patients non résistants ($p=0,342$)

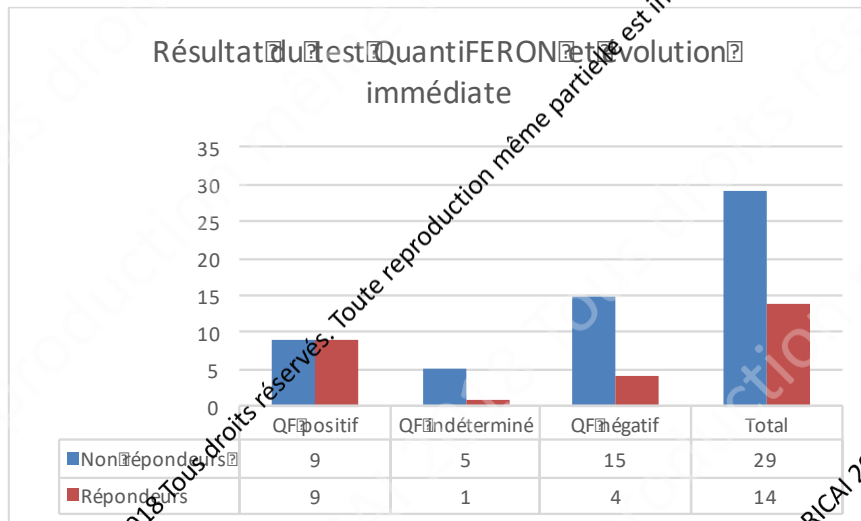
QF et évolution clinique



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- Evolution immédiate/épisodes de CMV : données disponibles pour 43 prélèvements



QF prédictif : 24/43 tests

QF non prédictif : 13/43 tests

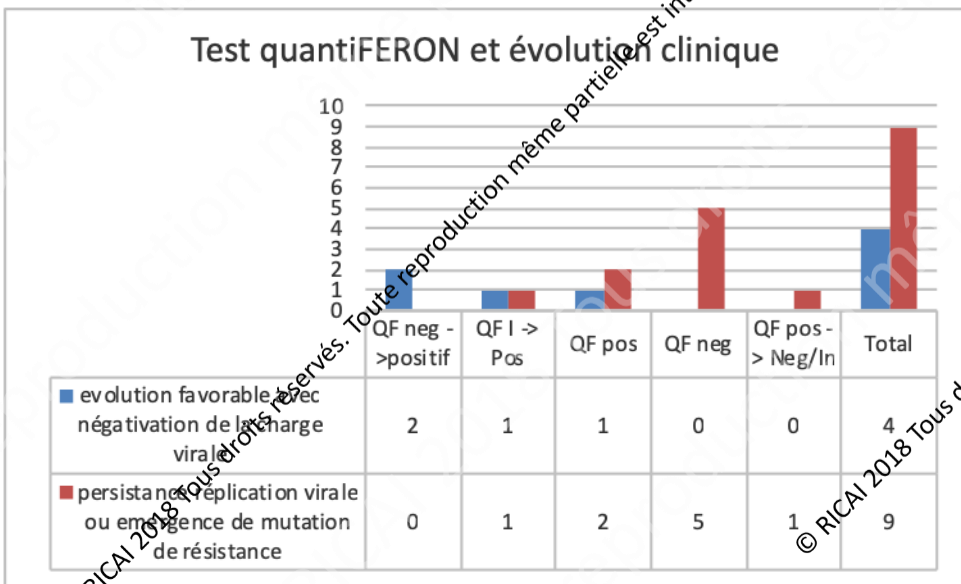
QF et évolution clinique



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- **Suivi : données disponibles pour 13 patients ayant plus d'1 test QuantiFERON-CMV®**



QF prédictif : 10/13 patients

QF non prédictif : 3/13 patients

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusions



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

- Etude prospective au fil des demandes des recherches de résistance
 - ✓ Biais de recrutement
- Chez les greffés rénaux
 - ✓ Intérêt du mitogène et de l'antigène
 - ✓ Différence significativement plus marquée entre réponse mitogène et antigène en cas de résistance
 - ✓ Profil immunologique différent des patients résistants et des patients réfractaires, justifiant une prise en charge différente
- Evolution clinique
 - ✓ Valeur prédictive du Test QuantiFERON-CMV® au moment d'un épisode d'infection à CMV ; à confirmer
 - ✓ Intérêt du Test QuantiFERON-CMV® pour suivre l'amélioration des patients

Remerciements

RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

CNR CMV

- Eliza MUNTEANU
- Françoise GARNIER
- Mélissa GOMES



Laboratoire de Sérologie Virale du CHU de Limoges

Virologues et cliniciens
qui nous ont confiés les
prélèvements de leurs
patients :

Limoges, Besançon,
Clermont-Ferrand,
Grenoble, Lille, Lyon,
Marseille, Nantes,
Reims, Rennes, Rouen,
Strasbourg, Tours