

LES INFECTIONS À CYTOMÉGALOVIRUS APRÈS LA TRANSPLANTATION RÉNALE : EXPÉRIENCE D'UN CENTRE DE NÉPHROLOGIE PÉDIATRIQUE.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION: THE EXPERIENCE OF A PAEDIATRIC CENTER.

T. Gargah, A. Labassi, M.R. Lakhoua.

Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis.

Correspondance :

Dr Tahar Gargah
Service de pédiatrie
Hôpital Charles Nicolle. Tunis
Tel : 00 216 23 06 15 15
E.mail : tahar.gargah@rns.tn.

Résumé :

Après la transplantation rénale, les infections à cytomégalovirus (CMV) sont fréquentes avec une incidence variant entre 43% et 92%. Les buts de ce travail sont d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque et d'étudier l'impact de cette complication sur la survie du greffon et du transplanté. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 38 enfants greffés rénaux, 13 filles et 25 garçons, âgés en moyenne de 13 ans et 5 mois, et suivis depuis 1992. Une sérologie CMV a été réalisée systématiquement à J15, J30 post-transplantation et devant toute suspicion clinique ou biologique. Tous les receveurs ont eu une sérologie CMV avant la greffe, 32 (84,2%) étaient immunisés. Entre le 2ème et le 6ème mois après la transplantation, 10 enfants (26,3%) ont développé une infection à CMV, 3 autres (7,9%) ont eu cette infection tardivement. Le diagnostic a été fortuit chez 7 patients asymptomatiques alors que les 6 autres avaient des signes cliniques et/ou biologiques. Le diagnostic sérologique a été établi par la détermination quantitative des IgG et des IgM anti-CMV par la méthode ELISA. Le traitement curatif a été basé sur le Ganciclovir intraveineux pendant une durée moyenne de 2 semaines. Aucun patient n'a eu un traitement antiviral prophylactique. Après un recul moyen de 5 ans et demi, l'évolution a été marquée par la perte du greffon par rejet chronique chez 2 patients et le décès d'un patient dans un tableau de pneumopathie hypoxémiant. L'infection à CMV représente la première complication infectieuse et la première cause de mortalité en transplantation rénale. La prévention repose essentiellement sur le traitement prophylactique.

Mots clés : Enfant - Greffe rénale - Infection à CMV.

Abstract:

Cytomegalovirus (CMV) is the most common viral infection post renal transplantation. Its incidence ranges between 43% and 92%. The aims of this report are to determinate the incidence and risk factors and to evaluate the impact of this complication on graft outcome and patient mortality. We performed a retrospective cohort study reviewing the medical records of 38 children, 13 girls and 25 boys with mean 13 years and 5 months, who received a renal transplant at our center sine 1992. A systematic CMV serology was performed after 15 and 30 days of transplantation And when clinical or biological manifestations suspecting this infection are present. All recipients had CMV serology before transplantation, 32 (84.2%) were immunised. Between the 2nd and the 6th month, 10 children (26.3%) developed CMV infectionare present. Three others patients (7.9%) developed late infection. The infection was diagnosed fortuitously in 7 asymptomatic patients whereas the 6 others had clinical and/or biological manifestations. The serological diagnosis was based on quantitative determination of IgG and IgM anti-CMV by ELISA method. The curative treatment was based on Ganciclovir intravenously for a mean period of 2 weeks. No patient had antiviral prophylactic treatment. After a mean period of 5 years and half of follow-up, two patients had lost their grafts consecutively to a chronic reject and a third child had died with hypoxemic pneumonia. The CMV infection becomes the most common infectious complication and the first aetiology of mortality after renal transplantation. The prevention is based on prophylactic treatment although the emergence of resistance to common antiviral drugs.

Key words: Child - Renal transplantation - CMV Infection.

INTRODUCTION

Après la transplantation rénale, le terrain immunodéficient va favoriser le développement d'infections virales opportunistes. Au premier plan, se trouvent les infections par les virus de la famille des *Herpesviridae*, en particulier le cytomégalovirus (CMV) dont l'incidence varie entre 43% et 92% [1]. Elle survient généralement entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois ou bien après l'arrêt du traitement prophylactique [2]. Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés dans la littérature [3, 4]. La relation avec la perte du greffon par rejet a été établie. Plusieurs stratégies de prévention ont été proposées.

Les buts de ce travail sont d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque et d'étudier l'impact de cette complication sur la survie du greffon et de l'enfant transplanté rénal.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez enfants greffés rénaux du service de pédiatrie de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis durant une période de 17 ans et demi allant de janvier 1992 jusqu'à décembre 2008. 38 patients ont été colligés dont deux ont bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur vivant non apparenté hors de la Tunisie.

Pour chaque patient nous avons précisé la néphropathie initiale, les modalités de dialyse, l'âge au moment de la transplantation, les circonstances de la greffe (type de donneur, le déroulement et les modalités chirurgicales, l'immunosuppression), les complications chirurgicales et médicales et les modalités de prise en charge thérapeutique.

L'infection est définie par la détection d'une répllication virale en l'absence de signes cliniques et la maladie à CMV comme une infection à CMV accompagnée de signes cliniques et/ou biologiques.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 38 enfants transplantés durant cette période ; répartis en 13 filles et 25 garçons (sexe ratio=1,9), âgés au moment de la greffe de 6 ans et 3 mois à 18 ans (âge moyen = 13 ans 5 mois). L'étiologie la plus retrouvée des néphropathies initiales a été les néphropathies génétiquement transmises (21%) avec une prédominance de la néphronophtise (5 patients). Tous les transplantés ont bénéficié de la sérologie (CMV) ; 32 (84,2%) étaient immunisés.

Sept transplantés (18,4%) ont développé une infection à CMV alors que 6 autres (15,7%) ont eu une maladie [Tableau I]. Les reins prélevés provenaient de donneurs vivants apparentés pour 7 patients et à partir de cadavres pour les 6 autres. Le délai moyen d'apparition de l'infection a été de 4 mois et 24 jours avec des extrêmes de 39 jours et 23 mois. La figure 1 résume l'évolution dans le temps du nombre des infections à CMV après la transplantation rénale. Les profils sérologiques des couples receveurs donneurs étaient : R-D+ (n=2), R-D- (n=2), R+D- (n=4), R+D+ (n=1), R+D? (indéterminé) (n=4).

Le tableau clinique de la maladie comportait une fièvre chez les 6 patients, une pneumopathie, des douleurs abdominales, une diarrhée, des arthralgies et une rétinite chez un patient transplanté.

Sur le plan biologique, ont été observées; une thrombopénie (n= 3), une cytolysé hépatique (n=4), une leucopénie (n=1) et une insuffisance rénale (n=4). L'amylasémie n'a pas été dosée. Le diagnostic sérologique reposait sur la détermination quantitative des taux des IgG et des IgM anti-CMV par la

méthode ELISA. Sept patients ont bénéficié d'une PCR de l'ADN viral. Un bilan d'extension systématique avait comporté une radiographie du thorax et un examen ophtalmologique.

Les immunosuppresseurs utilisés au moment de l'infection étaient ; la Prednisone chez 13 patients, la Cyclosporine pour 10 transplantés, l'Azathioprine chez 5 patients et l'Acide Mycophénolique (MMF) pour 8 transplantés.

Chez 2 patients asymptomatiques sans anomalies hématologiques, la conduite à tenir était la surveillance clinico-biologique sans traitement avec une bonne évolution spontanée et négativation des sérologies. Les autres transplantés ont bénéficié d'un traitement antiviral par voie parentérale (Ganciclovir) à raison de 10milligrammes par kilo et par jour en 2 perfusions d'une heure chacune à 12 heures d'intervalle pendant une durée moyenne de 15 jours avec un contrôle sérologique et à la posologie de 10 milligrammes par kilo et par jour en 2 perfusions d'une heure chacune à 12 heures d'intervalle. Le traitement immunosuppresseur a été maintenu chez tous les patients sauf pour 2 patients (N°7 et 13) chez qui les doses du MMF ont été diminuées de moitié pour éviter une éventuelle interaction avec les traitements antiviraux. Alors que ce traitement a été arrêté pour une patiente et repris après un mois (N°11). Aucun de nos patients n'a eu une prophylaxie antivirale.

L'évolution chez 10 patients a été bonne avec apyrexie stable et disparition des autres signes cliniques et biologiques. Par contre, un patient (N°3) a nécessité un séjour en réanimation pour une pneumopathie hypoxémiante et le décès a eu lieu dans un tableau d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance rénale. Deux transplantés (N°8 et 9) ont perdu leurs greffons suite à un rejet chronique, confirmé par une ponction biopsie rénale, après un délai respectivement de 1 an et demi et de 5 ans.

DISCUSSION

L'incidence de l'infection à CMV après la transplantation rénale varie entre 43% et 92% en fonction des études [1]. Dans notre série, elle était de 34,2%. Cependant, ces chiffres globaux doivent être nuancés puisque la prévalence varie considérablement avec le statut sérologique du couple donneur-receveur (D/R) [5, 6]. Elle survient généralement entre le 2^{ème} et le 4^{ème} mois et le risque de maladie à CMV est maximal au cours du deuxième mois suivant la transplantation [7]. Dans notre étude, 69,2% des infections ont été observées durant cette période.

La maladie à CMV peut être la conséquence soit d'une primo-infection chez un patient CMV négatif ayant reçu un greffon (ou des transfusions) d'un donneur positif (D+ /R-) soit d'une réactivation chez un transplanté antérieurement immunisé (D-/R+ ou D+ /R+) soit d'une surinfection par une autre souche virale (D+ /R+). Les facteurs de risque de maladie à CMV sont: l'appariement D+ /R- (80 à 100 % de risques de faire une infection et 60 à 80 % de risques de faire une maladie), les traitements d'induction par les sérums anti-lymphocytaires (SAL) polyclonaux ou monoclonaux et les traitements du rejet aigu par corticothérapie à fortes doses. L'utilisation du MMF à fortes doses associé ou non au Tacrolimus augmenterait le risque de maladie à CMV. En revanche, les anticorps anti CD 25 (anti récepteurs de l'IL2) ne semblent pas avoir cet effet [8]. Dans notre étude, tous les patients étaient sous corticoïdes et ont eu un traitement d'induction par les SAL polyclonaux.

Le tableau le plus fréquent est celui d'une fièvre pseudo-grippale avec leuco thrombopénie et cytolysé hépatique. Il peut

s'y associer des atteintes plus sévères (formes invasives) telles que : pneumopathie, pancréatite, atteinte gastro-intestinale (ulcérations et hémorragies digestives), chorio-rétinite ou beaucoup plus rarement une méningo-encéphalite et une myocardite.

Le diagnostic virologique repose essentiellement sur la détermination quantitative des taux niveaux des IgG et des IgM spécifiques par méthode ELISA [9] et le diagnostic direct par antigénémie pp65 et/ou par PCR plasmatique. L'antigénémie CMV est démontrée par la mise en évidence de la phosphoprotéine pp65 dans le noyau des polynucléaires circulants dans un délai de 3 heures après le prélèvement [10, 11, 12] ; Comme la virémie, elle signe l'infection active. C'est un test avec une grande spécificité (99%) mais une mauvaise sensibilité (48%) ; Ce n'est donc pas un bon test de dépistage. Par ailleurs, le CMV augmente la synthèse et l'expression de l'interleukine 2 et de son récepteur, l'expression des molécules d'adhésion et des antigènes HLA (human leukocyte antigen) de classe II notamment au niveau des cellules endothéliales ; il est donc susceptible de favoriser la survenue de rejets. D'autres études ont démontré que l'infection à CMV, par son effet leucopéniant et immunomodulateur, diminue l'immunité cellulaire et prédispose aux infections opportunistes bactériennes ou fongiques et elle paraît favoriser la survenue de lymphoproliférations liées au virus Epstein-Barr [8]. Dans notre série, deux enfants transplantés (15.4%) ont perdu leurs greffons suite à un rejet chronique alors que le taux de rejet pour les autres patients a été de 20%. Dans leur étude, Sagedal et al. ont montré une relation significative entre la maladie à CMV et le rejet contrairement à l'infection qui est moins nocive [13].

Le traitement curatif de la maladie à CMV est basé sur le Ganciclovir en intraveineux. La durée du traitement varie de 2 à 4 semaines. Le traitement peut être arrêté après guérison

clinique et lorsque l'antigénémie pp65 ou mieux l'ADN viral se négative. Certains auteurs recommandent de poursuivre le traitement par voie orale (Ganciclovir, Valganciclovir) pour une durée totale de 3 mois après une primo-infection. Il est par ailleurs souhaitable de diminuer l'immunosuppression (particulièrement les antiprolifératifs en cas de leucopénie). Les rarissimes formes résistantes (absence de diminution de plus de 50 % de l'ADN viral après deux semaines de traitement) seront traitées par Foscarnet (60 mg/kgx3/j adapté à la fonction rénale) [14]. La résistance au Ganciclovir a été retrouvée dans 20% des infections tardives à CMV [14]. Des travaux récents ont retrouvé des mutations de 2 gènes codant pour ; la kinase virale UL97 [15, 16] et la DNA polymérase UL54 [17, 18].

Le traitement préventif de l'infection à CMV a fait l'objet de beaucoup de publications. Dans un travail concernant 1981 patients, Hodson et al. ont démontré que la morbidité et la mortalité avaient été significativement améliorées par le traitement prophylactique [19]. En fait, le traitement préventif optimal n'est pas connu car aucune étude clinique n'a comparé un traitement contre un autre en terme d'efficacité.

CONCLUSION

Le diagnostic précoce reposant sur la mise en évidence de l'antigène viral et le traitement antiviral ont réduit la mortalité des formes invasives. Par ailleurs, la relation CMV-rejet est complexe: un rejet aigu favorise l'infection par le biais du renforcement de l'immunosuppression et l'infection favorise le rejet par l'augmentation de l'expression des antigènes du système majeur d'histocompatibilité du greffon. La recherche d'une stratégie prophylactique efficace et dénuée de risque demeure jusqu'à nos jours un défi pour les praticiens.

Tableau I : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients.
Table I : Clinical and biological features of the patients.

N° Patient	Néphropathie	Nature du donneur	Sérologies	Clinique	Biologie
01	initiale Uropathie malformative	Vivant apparenté	R/D R-/D-	Infection	Normale Créat : 228 µmol GB : 3400
02	Indéterminée	Vivant apparenté	R-/D-	Fièvre, arthralgies	Normale
03	Néphropathie glomérulaire	Vivant apparenté	R-/D+	Fièvre, pneumopathie	Normale
04	Indéterminée	Vivant apparenté	R+/D-	Infection	Normale
05	Néphropathie à Ig A	Vivant apparenté	R+/D?	Infection	Créat : 120 µmol ASAT/ALAT : 392/359
06	Cystinose	Cadavre	R+/D-	Infection	Normale
07	Uropathie malformative	Cadavre	R+/D?	Infection	Créat : 167 µmol
08	Néphropathie à Ig A	Cadavre	R+/D-	Fièvre, douleurs abdominales	Normale
09	Indéterminée	Vivant apparenté	R+/D-	Infection	Pla : 98000 ASAT/ALAT : 163/111
10	Néphropathie glomérulaire	Cadavre	R-/D+	Fièvre, rétinite	Pla : 66000 ASAT/ALAT : 60/50
11	Vascularite	Vivant apparenté	R+/D?	Infection	ASAT/ALAT : 63/69
12	Néphronoptise	Cadavre	R+/D?	Infection	Créat : 299 µmol
13	Néphropathie glomérulaire		R+/D+	Fièvre, diarrhée	Pla : 33000

D : Donneur **R :** Receveur **Créat :** Créatinémie **Pla :** Plaquettes

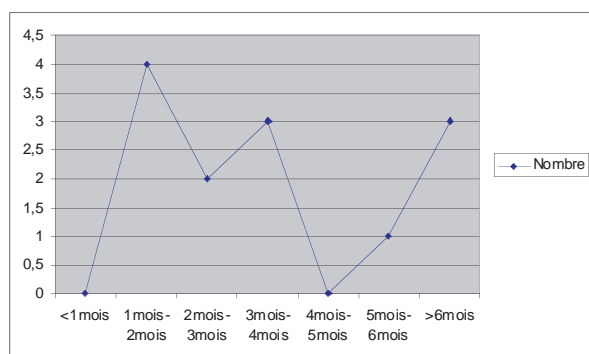


Figure 1: Evolution du nombre des infections au CMV après la transplantation.
Graphique 1: Evolution of the number of CMV infections after the transplantation.

Références

- 1- Van Drop WT., Van Wieringen PAM., Marselis-Jonges E, et al. Cytomegalovirus directly enhances MHC class I and intracellular adhesion molecule-1 expression on cultured proximal tubular epithelial cells. *Transplantation* 1993 ;55 : 1367-71.
- 2- R.R. Razonable, A. Rivero, A. Rodriguez, et al. Allograft rejection predicts the occurrence of late-onset cytomegalovirus (CMV) disease among CMV-mismatched solid organ transplant patients receiving prophylaxis with oral Ganciclovir. *J Infect Dis* 2001 ; 11 : 1461-4.
- 3- M. Slifkin, P. Tempesti, D.D. Poutsiaika et al. Late and atypical cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients, *Clin Infect Dis* 2001 ; 7 : 62-8.
- 4- R.R. Razonable. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm* 2005 ; 8 : 7-13.
- 5- Henell K.R, Chou S., Norman DJ. Use of cytomegalovirus-seropositive donor kidneys in seronegative patients: results of prospective serotesting and matching in one center. *Transplant Proc* 1989 ; 21: 2082-3.
- 6- Yeung JS., Tong KL., Chan H.W.H. Clinical pattern, risk factors, and outcome of CMV infection in renal transplant recipients: local experience. *Transplant Proc* 1998 ; 30 : 3144-5.
- 7- Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12suppl 7 : 754-66.
- 8- G. Mourad, V. Garrigue, S. Delmas, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. *EMC-Néphrologie* 2005 ; 2 : 158-81.
- 9- Yoshimura N., Oka T., Ohmori Y. et al. Molecular biology method for rapid and reliable diagnosis of CMV infection in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1989 ; 21: 2077-9.
- 10- Van der Bij W., Van Dij RA., Van Son WJ. Et al. Antigen test for early diagnosis of active CMV infection in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988 ; 7 : 106-9.
- 11- Sharma AK., Taylor JD., Tong W. et al. Utility of the pp65 direct antigenemia test in the diagnosis of CMV in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2002 ; 21:799-800.
- 12- Kim CK., Song JH., Kim SM. et al. Clinical usefulness of human CMV antigenemia assay after kidney transplantation. *Transplantation* 2003 ; 75 : 2151-5.
- 13- Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2002 ; 2 : 850-6.
- 14- Limaye AP, Corey L, Koelle DM, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000 ; 356 : 645-9.
- 15- S. Chou, R.H. Waldemer, A.E. Sinters, et al. Cytomegalovirus UL97 phosphotransferase mutations that affect susceptibility to ganciclovir. *J Infect Dis* 2002 ; 2 : 162-9.
- 16- N.S. Lurain, S.M. Bhorade, K.J. Pursell, et al. Analysis and characterization of antiviral drug-resistant cytomegalovirus isolates from solid organ transplant recipients. *J Infect Dis* 2002 ; 6:760-8.
- 17- W.L. Drew, C.V. Paya and V. Emery, Cytomegalovirus (CMV) resistance to antivirals. *Am J Transplant* 2001 ; 4 : 307-12.
- 18- A. Erice, C. Gil-Roda, J.L. Perez, et al. Antiviral susceptibilities and analysis of UL97 and DNA polymerase sequences of clinical cytomegalovirus isolates from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1997 ; 5 : 1087-92.
- 19- Hodson EM, Jones CA, Webster AC et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005 ; 365 : 2105-15.