

Année : 2022

**CYTOMÉGALOVIRUS APRÈS ARRÊT DE LA PROPHYLAXIE PAR
LETERMOVIR CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CELLULES
SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : HÉMATOLOGIE

Par Mme Mathilde SCHACHERER

Née le 25/04/1991 à Mulhouse (68)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 15/04/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrice MORAND

Membres :

Mme le Pr Sophie PARK

Mme le Pr Caroline CHARLIER

Mme le Dr Anne THIÉBAUT (directrice de thèse)

M. le Dr Martin CARRÉ

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONIAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATEY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLOIN Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAQUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine

PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale

MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

Professeur Morand, je vous remercie chaleureusement de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Professeur Park, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury, ainsi que d'avoir accompagné mes projets professionnels, non seulement dans notre belle spécialité, mais également à travers mon intégration au DESC de réanimation.

Martin, ton enthousiasme, ton énergie, ton positivisme, ta disponibilité, ton acharnement au travail et tes blagues (plus ou moins réussies) rendent toujours plus qu'appréciables les journées au travail avec toi. Je suis ravie que tu aies accepté de faire partie des membres de ce jury. Merci.

Caroline, te rencontrer et travailler avec toi a été une chance. J'ai apprécié ta bonne humeur quotidienne et ta pédagogie. Certaines portes se sont ouvertes grâce à toi et je t'en suis reconnaissante. C'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury.

Anne, merci d'être rapidement devenue un exemple pour le médecin que je souhaite être. Ta rigueur n'efface en rien ta sensibilité, ni ton empathie. Pleine d'humanité, tu sais trouver les mots justes pour parler aux patients, en restant tout aussi attentive à eux qu'à toutes les personnes que tu côtoies au travail. Je te remercie d'avoir été un guide sur lequel j'ai pu m'appuyer tout au long de mon internat, de mes débuts jusqu'à cette dernière étape, en ayant accepté de devenir ma directrice de thèse.

A toutes mes belles rencontres faites au travail

Pour commencer, j'ai une pensée particulière pour toutes les personnes qui m'ont supportée jour après jour au travail, qui m'ont écouté râler ou chanter (ou plutôt hurler ?), qui ont su rattraper mes boulettes et qui m'ont beaucoup appris, j'ai nommé tou(te)s les secrétaires, aides-soignant(e)s, infirmier(e)s, ARC que j'ai eu la chance de côtoyer : l'équipe de clinique transfusionnelle présente à mes tous débuts ; celle du 5°C qui m'a accueillie pleine de bienveillance et de bonne humeur ; celle de l'HDJ qui m'a soutenue à coups d'apéros en fin de journée ; l'équipe d'oncologie où j'ai croisé de sacrés et drôles de spécimens au caractère bien trempé ; celle du 5° B qui après m'en avoir fait baver m'a tant fait rigoler ; les filles d'Annecy toutes aussi adorables les unes que les autres ; la dream team de réanimation avec qui travailler n'est que du serrage de coudes, du bonheur et du rire ; et enfin le personnel de Necker qui s'est montré si gentil avec la provinciale que je suis.

Petite mention spéciale à des soutiens particuliers : **Christine Roesner, Véro, Lise, Virg', Isa, Mélissa, Julie** (la queen du Barberousse), **Charlyne** (grande fan de K.maro), **la Boubou** (à quand le prochain karaoké ?), **Dr Alex, Margaux, Benoit, Adé, David et Laurie** (je ne veux plus jamais voir vos pieds, je me contenterai de vos tronches !), **Téo** (ta soupe était certainement une des meilleures que je n'ai jamais mangée).

Évidemment, j'ai à cœur de remercier tous les médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont chacun beaucoup transmis :

Philippe Drillat et vos sages enseignements.

Claude-Éric et ta passion pour la tarte au citron.

Brigitte avec qui aucun taux de plaquettes ne passe à la trappe.

Clara et ton organisation rigoureuse.

Stéphane et tes râleries rigolotes.

Dr Grégré et nos visites en dansant.

Lysiane-les-bons-conseils, que ce soit en matière de chocolat, d'avis hématologique ou de choix de vie. Merci d'être une référence vers laquelle je sais que je peux me tourner en cas de nécessité.

Mathieu Laramas, je ne suis pas peu fière d'avoir réussi à inscrire mon nom dans ton fameux carnet de phrases culte.

Julien Pavillette, le presque alsacien adopté à l'humour piquant si marrant.

Coralie, les oreilles de Grincheux ont dû siffler un sacré nombre de fois par notre faute.

Frédérique, Nicolas, Claire, Anne et Stéphanie, merci pour votre sympathie. J'ai adoré mon semestre à vos côtés.

Charlotte, n'oublie jamais que si on n'avance pas, on recule !

Louis-Marie, probablement pas complètement innocent dans mon orientation vers la réanimation. C'est toujours un plaisir de faire chauffer mes neurones en garde avec toi. J'espère qu'on se recroisera à un concert de Last Train.

Manouel la Fouine et **Claire Rouzard**, deux super chefs et super personnes.

Jérémy Leporrier, dont la bienveillance m'a touchée.

Sylvain, Simon et Christine, merci de m'avoir fait découvrir avec tant de gentillesse l'envers du décor de la clinique.

Sébastien, merci d'avoir fait preuve de tant de patience pour m'aider à démystifier le monde bien obscur des statistiques.

Pr Cahn, Pr Terzi, Pr Schwebel, Pr Lotholary et Pr Dumontet, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris mais également pour les opportunités que vous m'avez offertes.

Enfin, merci à tous mes co-internes qui ont illuminés tous mes semestres :

Elé et Dédé avec qui on a bien rit, **Yannou** à mes tout débuts, **Aude, le Blez' et la Roupiasse, Gabi et Julien.**

Marie, « mets de l'huile ! » et sache qu'avec toi, même les blastes deviennent jolis !

Manu avec ton grand sourire, ton empathie, ton efficacité, ton courage et ton amour pour les frites.

Meunier, j'aurais presque pu m'ennuyer sans tes ronchonneries et pics perpétuels.

A ces Wonder Women héroïques, celles qui ont gardé leur téléphone allumé la nuit pour répondre aux appels paniqués de mes premières gardes et qui m'ont guidée et protégée tout au long de mon internat :

La Jouz', toujours au bout de sa vie, mais avant tout toujours présente en cas de besoin.

La Régnasse qui rignasse, si les hôpitaux étaient remplis de personnes comme toi, tout fonctionnerait beaucoup mieux. Tu es un exemple pour un bon nombre d'entre nous (et surtout pour moi).

Clémence, la force tranquille. Je suis admirative des montagnes que tu déplaces. Vivement nos prochains diners lyonnais.

Lulu, tu as commencé par m'attirer dans ton monde de bisounours, tu m'as prise sous ton aile et tu ne m'as jamais lâchée. Je ne sais pas comment te remercier pour les innombrables coups de pouce et conseils. T'assures de ouf !

Papy, derrière tes sarcasmes incessants se trouve une personne profondément gentille sur laquelle j'ai pu compter tout mon semestre et avec qui j'ai adoré bosser. Si tu oses descendre de ta montagne, tu seras toujours le bienvenu pour boire une bonne bouteille dans la grande ville lyonnaise.

Ma Wass', t'es le Tic et moi le Tac, merci pour l'hématome que tu as laissé sur mon bras en t'entraînant à piquer, pour les dérapages sur guéridons en chansons, pour tous ces petits cadeaux dans notre casier en réa, ou encore les séances de débrief/potinage accompagnant le carreau de chocolat après chaque repas... mais surtout pour être devenue une vraie copine.

Sans oublier mes p'tits potos du labo ! Bonjour ! Sans vous, Lyon n'aurait pas eu la même saveur. Vous avez rendu les mois à vos côtés mémorables. **Morgane Denis**, merci de m'avoir enseigné comment décortiquer les fruits de mer. **Princesse Louise**, tu es sans nul doute la meilleure partenaire de bouée tractée qu'on puisse rêver d'avoir. **Peste-Antoine**, je ne te remercie pas pour toutes ces fois où tu m'as tapé l'affiche... mais je le fais pour tout le reste, parce que t'es une sacrée perle. J'ai hâte de vous retrouver.

Un énorme schmoutz aux copains alsacos,

les seuls à comprendre mon amour pour le Picon (ce qui est gage de qualité)

Paupau Tornatore, Agathe, Wacki, Charles. Dédicace particulière à **Theillou**, copine m'accompagnant des fêtes du vin jusqu'au Main Square Festival ; à **Schock** et nos prouesses vocales au Bunny's ; à **Paupau Sawaya**, depuis notre rencontre sur les bancs de la fac pour le concours de P1 et à toutes les pintes qui ont suivies ensuite ; à **Paris**, potine fidèle au poste, que je suis toujours heureuse de retrouver, ici ou ailleurs.

Merci à **Anais Don Gio**, ancienne reine du dancefloor et fée du logis devenue maman qui déchire, ma pine-co qui répond toujours présente, malgré la distance.

Spéciale dédicace à ces deux jeunes cakes qui se sont révélés être des mecs en or : **Félix**, grand amateur de tartes flambées et de sessions poudreuses, un mecton bourré de qualités ; et **Geff**, baratineur hors-pair au sens aiguisé de la répartie, une personne pépète et un vrai pot.

Une pensée pour toutes ces personnes qui ont marqué mon passage à Gre city

Sophie, boule d'énergie pleine de vie.

Toto la Rig', distributeur de blagues sales.

Marech, le rouleur de mécaniques en marcel.

Ayoub, le frèresoeur qui depuis qu'il met ses schlop a tout compris à la vie.

Greg, fournisseur officiel de découvertes musicales, s'étalant de la pire atrocité à la pure pépète.

Monsieur Garnier, sous tes airs de kéké, tu es un mec avec de vraies valeurs, ce qui fait probablement de toi une des personnes les plus insupportablement attachantes que je connaisse. Avise-toi seulement de ne plus me donner de nouvelles et tu pourras compter sur moi pour venir te rosser un coup.

Cécile Blacque avec qui j'aurais aimé passer plus de temps, parce que c'est toujours synonyme de bons moments.

Marie Louvel, notre passion commune pour les goûters et les ragots nous a rapprochées et depuis, tu n'es jamais bien loin.

Kevin, découverte récente mais pas des moindres, tu vau le détour !

Kiki, je te nomme officiellement meilleur twerker de mon répertoire.

Juliette alias la cageeette, tu es à la fois une pro de la comptabilité, une oreille attentive et une copine de partage de thés ou de grosses soirées à taper du pied.

Simonet, loin de moi l'idée de penser que tu n'es pas un as du volant, mais je te serai gré, pour le confort de tous, de prévoir des sachets sans fuite lors de nos prochains trajets destination ri-go-la-de ! Et je sais qu'ils seront encore nombreux.

Jules, mon chonchon préféré, toi qui es toujours prêt à te dévouer pour m'aider à finir le chocolat qu'il y a chez moi, merci pour ta générosité. Je ne perds pas espoir de réussir à te suivre à moto un jour.

Marie Laurent, quelle jolie rencontre ! Tes partages de tips shopping, tes stratégies feel good et tes encouragements dans toutes les étapes de l'achat d'un appartement m'ont plus qu'aidée dernièrement.

Claire, je sais que je peux toujours compter sur ta franchise pour me remettre les idées en place et ça compte énormément pour moi. Merci beaucoup pour ton soutien.

Un petit mot pour la crème de la crème, ces personnes que je considère comme mes repères et mes piliers

Chappuy, même si tes goûts pour les films sur Pluton me désespèrent, nos soirées parfaitement simples ou simplement parfaites ont le pouvoir de remonter le moral, peu importe l'état dans lequel on arrive. Merci de m'avoir appris qu'il existait un sens pour dérouler le PQ... et pour tout le reste. Un jour tu finiras par avouer que c'est en Alsace que se trouve la capitale de la gastronomie.

A mes deux schnecks, ces vieilles branches avec qui j'ai partagé certaines des plus belles années de ma vie. A nos fou-rires à l'internat, nos rébellions contre les pionnes, nos batailles de bouffe. A nos séances à tenter de gruger les séries de muscu d'Aldo ou à souffrir pendant la PMA de Crâne d'Œuf. Et surtout, à notre complicité en toutes circonstances, sur le terrain comme en dehors.

Méguinouinette, professionnelle du clash, la seule personne qui a transformé ma bouche en un bec de canard, tu m'es redevable à vie pour ça. Quand tu veux on retourne faire une petite rando (t'inquiètes, on arrive dans 20 minutes !).

Ma lorounette, ta positivattitude et ta force de vivre m'impressionnent. Toutes nos poisses n'ont réussi qu'à rendre encore plus beaux et drôles tous les moments qu'on a vécus. T'es une gonz en or. Merci pour ton soutien sans faille.

Coco, derrière ton côté râleur se cache un grand cœur. Ne t'inquiète pas, je serai toujours là pour te tacler un coup et surtout pour venir boire des coups. Un jour arrivera où je te mettrai la misère au tarot.

Bébé, la gentillesse et la bienveillance incarnées, au potentiel hilarant surprenant. Retranscrire tout le bien que je pense de toi relève d'une mission impossible, mais sache à quel point tu es importante à mes yeux. Nos virées au bord du lac d'Annecy me manquent.

Mon Kashou, si je continue à te côtoyer malgré toutes tes remarques désobligeantes au sujet de mes chouchous de handballeurs, c'est probablement que je te kiffe encore bien plus qu'eux. Aucun mot ne sera à la hauteur de la personne exceptionnelle que tu es. Alors merci pour tous les Deliveroo, nos nombreuses parties de MarioKart que je remporte haut la main et par-dessus tout pour ta présence, tes attentions et ton soutien réconfortant en toutes circonstances. Tu n'es pas seulement une légende, t'es bien plus que ça.

Mado, on a franchi une à une toutes les étapes de ces études et une bonne partie des épreuves de nos vies ensemble, coude-à-coude. Même si tu as la sale manie de jouer avec ma patience et de me rendre chèvre, tu resteras toujours mon irremplaçable acolyte, une des personnes avec qui j'ai partagé le plus de choses et qui compte le plus pour moi. Crois en toi ma Schwoe, peu de monde t'arrive à la cheville.

Ma Fanny, qui eut cru que chanter « Eve lève-toi » debout sur les lavabos des toilettes du collège mènerait à une amitié si longue, belle et solide ?! On s'est promis que ça durerait « pour l'éternité et même après » et je suis persuadée qu'on ne s'est pas trompé. Je ne te remercierai jamais assez pour ta patience et toutes ces heures passées au téléphone à m'encourager et me remonter le moral. Tu es devenue une personne magnifique.

Et pour finir, un immense merci à ma famille

A ma p'tite mam, toi qui détiens le record du plus grand nombre de couleurs habillant une même personne : jamais je ne trouverai les mots justes pour te remercier pour ton soutien à toute épreuve et pour tout ce que tu as fait pour moi, tout au long de ma vie. Tu m'as épaulée et supportée dans toutes les situations, soutenue dans tous mes projets. Tu restes toujours présente, même quand je suis trop dure avec toi. J'ai une chance incroyable de t'avoir. T'es la meilleure et de loin.

A papa : tu m'as aidée à résoudre les énigmes d'Excel et à percer le mystère des remboursements de prêt ou des taux d'imposition. Merci de m'avoir appris que la musique, ça s'écoute à fond dans la voiture... et par-dessus tout, merci pour le nombre incalculable de fois où tu t'es rendu disponible pour moi et merci de veiller constamment sur nous.

Aux deux génialissimes énergumènes qui me servent de frère et sœur :

Milou, mon p'tit frère, toi qui sais comment m'embêter mieux que personne. Merci de partager ton abonnement Netflix avec moi. Je sais que répondre une fois sur cent à mes messages relève déjà d'une grosse performance de ta part et ça me va droit au cœur. Toutes nos différences ne font que renforcer notre complicité. Je suis tellement fière de la personne que tu es.

Nanette, ma soeurette Insta-influenceuse, palme d'or inégalable en blind tests, duo de choc pour chanter en voiture. Merci d'être la starlette qui illumine le temps passé ensemble avec ton énergie à revendre. T'envoies du pâté.

A mes couz' PA et Henri, avec qui les moments passés sont rares mais précieux. Et à **mon petit Jean** (qui devient bien trop grand), pour qui j'aimerais être plus présente.

A ma famille de folie, en commençant par **Priscille et José**, grâce à qui nos traditions de Noël (le fameux tarot/gin to) ne se perdent pas. Vous être le ciment qui unit tout ce beau monde, et je ne vous remercierai jamais assez pour cela. **Jean No**, comment ne pas être impressionnée par ton parcours et la manière dont tu mènes ta barque. J'ai déjà hâte de voir la suite. **Gaétan**, tu représentes pour moi le modèle de celui qui a su réussir brillamment en vivant de sa passion, tout en profitant de la vie. Les soirées avec toi ne sont jamais décevantes et je suis pressée de voir ce que donneront les prochaines. **Paulin**, heureusement que tu es là pour assurer une descendance à cette famille, parce que ça en vaut la peine.

A Marie, présente depuis le premier jour de mon existence. Merci de m'avoir lu toutes ces histoires, de m'avoir appris à faire la roue, de m'avoir cuisiné autant de crêpes, de m'envoyer régulièrement des blagues douteuses, mais surtout de m'avoir toujours épaulée, écoutée et de m'avoir fait le magnifique cadeau d'être la marraine d'Éloïse. Grandir avec toi m'a permis de trouver une grande sœur, mais en mieux.

Et enfin à mes étoiles qui ont laissé un vide immense dans ma vie :

Mamie Nicole, partie trop vite et trop tôt, sans qui cette aventure n'aurait probablement jamais commencé.

Papylou, à qui je dois simplement tout.

Ma merveilleuse maminette, la plus belle personne au monde qui me manque plus que tout et que j'espère rendre fière.

MERCI. Sans vous tous, je n'en serais pas là aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

RESUME	13
ABSTRACT	15
LISTE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
I. L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES	19
A. <i>Principe et généralités</i>	19
B. <i>Risque infectieux post-allogreffe</i>	20
II. LE CYTOMEGALOVIRUS	21
A. <i>Généralités</i>	21
B. <i>Cycle réplcatif du cytomegalovirus</i>	22
C. <i>Réponse immunitaire et cytomegalovirus</i>	23
D. <i>L'infection à cytomegalovirus</i>	25
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE	42
MATERIEL ET METHODES	44
I. DESIGN DE L'ETUDE	44
II. PRATIQUES INSTITUTIONNELLES DES DIFFERENTS CENTRES	44
III. CRITERES DE JUGEMENTS	45
A. <i>Principal</i>	45
B. <i>Secondaire</i>	45
IV. COLLECTION DES DONNEES.....	47
V. DEFINITIONS.....	47
VI. ANALYSES STATISTIQUES	48
RESULTATS	49
I. DIAGRAMME DE FLUX.....	49
II. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION	50
III. LETERMOVIR	52
IV. DESCRIPTION DES csCMVi APRES ARRET DU LETERMOVIR ET DES PATIENTS CONCERNES	52
V. FACTEURS DE RISQUE DE csCMVi.....	54
A. <i>Comparaison des groupes csCMVi+ et csCMVi-</i>	54
B. <i>Analyses univariées</i>	55
C. <i>Analyse multivariée</i>	55
DISCUSSION	57
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE.....	57
II. MODALITES D'UTILISATION DU LETERMOVIR.....	58
III. RESISTANCES AUX TRAITEMENTS ANTI-CYTOMEGALOVIRUS.....	60
IV. CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS APRES ARRET DU LETERMOVIR.....	60
V. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS APRES ARRET DU LETERMOVIR	62
VI. RECONSTITUTION IMMUNITAIRE ET RISQUE D'INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS.....	63
VII. L'AVENIR : LA SURVEILLANCE IMMUNOLOGIQUE POUR LE MANAGEMENT DU LETERMOVIR	65
CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE	68
ANNEXE 1	75
SERMENT D'HIPPOCRATE	76

RESUME

Cytomégalo­virus après arrêt de la prophylaxie par letermovir chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) provoque une immunodépression sévère, favorisant les infections à cytomégalo­virus (CMV) et aggravant la morbi-mortalité des patients concernés.

Une étude de phase 3 a prouvé l'efficacité de la prophylaxie primaire par letermovir sur le nombre d'infections à CMV cliniquement significatives (csCMVi) ainsi que sur la mortalité toutes causes confondues à la 24^e semaine post-allogreffe.

Toutefois, on constate une augmentation de l'incidence des csCMVi après l'arrêt de la prophylaxie. Notre cohorte rétrospective multicentrique a pour objectif d'évaluer la survenue des csCMVi et de mettre en évidence des facteurs de risque d'infections à CMV après arrêt du letermovir.

Matériel et méthodes

Les patients majeurs allogreffés entre mars 2020 et mai 2021 dans quatre centres français et ayant bénéficié d'une prophylaxie primaire par letermovir ont été inclus. Les données ont été recueillies sur une période s'étendant de l'allogreffe jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie. Le critère de jugement principal est la survenue d'une csCMVi après arrêt du letermovir. Le critère de jugement secondaire est l'identification des facteurs prédisposant aux csCMVi.

Résultats

Au total, 77 patients ont été inclus, tous CMV + et atteints le plus fréquemment de leucémie aiguë (n = 50, 65%). Parmi eux, 28 (36%) ont présenté une csCMVi après l'arrêt du

letermovir et constituent le groupe csCMVi+. La durée de suivi après arrêt de la prophylaxie s'élève en moyenne à 163 ± 36 jours.

Le délai médian d'instauration du letermovir est de 1 jour (1-5) après l'allogreffe. Il est poursuivi pendant une durée médiane de 103 jours (97-125).

Concernant les patients du groupe csCMVi+, la première charge virale positive est détectée dans les deux premiers mois après l'arrêt du letermovir ($n = 25, 89\%$). Les patients présentent alors une lymphopénie dont la médiane est évaluée à 0,69 G/L (0,48-1,00) et 19 (68%) ont une hypogammaglobulinémie. De plus, 8 (29%) nécessitent encore des immunosuppresseurs.

Aucune différence significative en termes d'intensité de conditionnement, de source de CSH ni de thérapies immunosuppressives n'a été objectivée entre les deux groupes. La durée de traitement par letermovir est similaire. Cependant, la réaction du greffon contre l'hôte chronique (GVHDc) et/ou son traitement par corticothérapie ≥ 1 mg/kg/jour sont significativement associés à la survenue d'une csCMVi (OR à 4,33 (IC95% : 1,394-13,455 ; $p = 0,0113$) et 11,30 (IC95 : 2.864-44.624 ; $p = 0,0005$) respectivement).

Conclusion

Le bénéfice de la prophylaxie par letermovir s'estompe à son arrêt, possiblement du fait d'un retard de reconstitution immunitaire. Le rôle des facteurs de risque habituels d'infections à CMV, tels que le statut sérologique du donneur, l'intensité du conditionnement ou encore la GVHD aiguë, tend à s'amenuiser après la période de prophylaxie. Seule une prédisposition due à une GVHDc et/ou à son traitement par corticothérapie persiste. Le caractère rétrospectif et le petit effectif de patients inclus représentent les principales limites de cette étude, soulevant toutefois la question de l'intérêt de la poursuite du letermovir chez les patients à risque. Des essais thérapeutiques sont en cours à ce sujet.

ABSTRACT

Cytomegalovirus after letermovir prophylaxis discontinuation in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) causes severe immune suppression, promotes risk of human cytomegalovirus (CMV) infection, and consequently plays a major role in post-transplant mortality.

In a phase 3 trial, primary prophylaxis with letermovir reduced clinically significant CMV infections (csCMVi), and overall mortality by week 24 post transplantation.

However, the incidence of csCMVi increases after the suspension of prophylaxis. Our retrospective multicentric cohort study evaluates the occurrence of csCMVi in order to identify risk factors for CMV infections after letermovir discontinuation.

Methods

Patients ≥ 18 years old transplanted between March 2020 and May 2021 in four French centers who received primary prophylaxis with letermovir were analyzed. Data was collected from allograft to 6 months after discontinuation of prophylaxis. The primary endpoint was the occurrence of csCMVi after discontinuation of letermovir. The key secondary endpoint was the identification of factors predisposing to csCMVi.

Results

A total of 77 individuals were included, all CMV seropositive and most frequently affected by acute leukemia (AL) ($n = 50$, 65%). Among them, 28 (36%) developed csCMVi after stopping letermovir and constitute the csCMVi+ group. The average follow-up time after prophylaxis discontinuation was 163 ± 36 days.

The median time to initiation of letermovir was 1 day (1-5) after allograft. It was continued for a median of 103 days (97-125).

About the patients in the csCMVi+ group, the first positive viral load was detected within the first two months after letermovir suspension (n = 25, 89%). Another common biological symptom among these patients was lymphopenia, measured at 0.69 G/L (0.48-1.00) on average, and 19 (68%) had hypogammaglobulinemia. In addition, 8 (29%) still required immunosuppressive drugs.

No significant differences in conditioning intensity, HSCT source or immunosuppressive therapies were observed between the two groups. The duration of letermovir prophylaxis was similar. However, chronic graft versus host disease (cGVHD) and/or its treatment with corticosteroid therapy ≥ 1 mg/kg/day were significantly associated with the occurrence of csCMVi, with estimated odds ratios (OR) of 4.33 (CI95%: 1.394-13.455; p = 0.0113) and 11.30 (CI95: 2.864-44.624; p = 0.0005) respectively.

Conclusion

The benefit of primary prophylaxis with letermovir decreases after discontinuation, possibly due to delayed immune reconstitution. The role of the usual risk factors for CMV infection, such as donor serostatus, intensity of conditioning or acute GVHD, tends to decline after the prophylaxis period. Only predisposition due to cGVHD and/or its treatment with corticosteroids persist. The retrospective nature and the number of patients included represent the main limitations of this study, which nevertheless raises the question of the interest of continuing letermovir in patients at risk. Therapeutic trials on this subject are underway.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATP : adénosine triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CMV : cytomégalovirus

csCMVi : infection à CMV cliniquement significative

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CSP : cellules souches périphériques

CTL : « CMV-specific cytotoxic T lymphocytes »

CV : charge virale

CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19 : cytochromes p-450 3A, 2C9 et 2C19

D- : donneur séronégatif vis-à-vis du CMV

D+ : donneur séropositif vis-à-vis du CMV

DFG : débit de filtration glomérulaire

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EBMT : « European society for blood and marrow transplantation »

ECIL : « European Conference on Infections in Leukaemia »

ELISpot : « enzyme-linked immunosorbent spot »

EI : étendue interquartile

GVHD : « graft-versus-host-disease » ou maladie du greffon contre l'hôte

GVHDa : GVHD aiguë

GVHDc : GVHD chronique

GVL : « graft-versus-leukemia »

HHV5 : Herpes Virus Humain 5

HLA : « human leukocyte antigen »

HR : « hazard ratio »

IC : intervalle de confiance

ICT : irradiation corporelle totale

IFN- γ : interféron γ

IV : intraveineuse

LA : leucémie aiguë

LAM : leucémie aiguë myéloïde
LAL : leucémie aiguë lymphoïde
LT : lymphocytes T
MAC : « myeloablative conditioning » ou conditionnement myéloablatif
MMF : mycophénolate mofétil
MO : moelle osseuse
OR : « odds ratio »
PCR : « polymerase chain reaction »
PNN : polynucléaires neutrophiles
PO : per os
R- : receveur séronégatif vis-à-vis du CMV
R+ : receveur séropositif vis-à-vis du CMV
RC : rémission complète
RIC : « reduced-intensity conditioning », ou conditionnement d'intensité réduite
SAL : sérum anti-lymphocytaire
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SMD : syndrome myélodysplasique
USP : unité de sang placentaire
vs : versus
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

I. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

A. Principe et généralités

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapie cellulaire qui vise à remplacer la moelle osseuse pathologique d'un patient par celle d'un donneur sain. Son but est de traiter la pathologie, maligne ou non, dont il est atteint, par l'intermédiaire d'un effet allogénique du greffon contre la maladie, appelé : « graft-versus-leukemia » (GVL). Avant la greffe, un conditionnement comprenant une chimiothérapie, associée ou non à une sérothérapie et/ou une radiothérapie de type « irradiation corporelle totale » (ICT) est réalisé. Son rôle est d'avoir non seulement une activité anti-tumorale directe, mais aussi immunosuppressive, pour faciliter la prise de greffe. On en distingue deux types : les conditionnements myéloablatifs ou « myeloablative conditioning » (MAC) et les atténués ou « reduced-intensity conditioning » (RIC), moins toxiques.

Les CSH greffées proviennent de la moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP) d'individus apparentés ou non, et plus rarement de sang de cordon, aussi appelé unités de sang placentaire (USP). Selon la compatibilité du système « human leukocyte antigen » (HLA) entre le receveur et le donneur, on définit une greffe comme géno-identique (donneur apparenté avec une compatibilité des 5 gènes HLA-A,-B,-C,-DRB1 et -DQB1 à 10/10 allèles), non apparentée phéno-identique compatible (donneur avec une compatibilité HLA 10/10), non apparentée phéno-identique avec mismatch (existence d'une ou plusieurs incompatibilités HLA), et enfin haplo-identique (donneur apparenté partageant une seule copie identique du chromosome 6 portant le locus HLA, soit 5/10).

Le conditionnement pré-greffe ainsi que les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les suites, en stratégie prophylactique ou curative d'une réaction appelée la maladie du

greffon contre l'hôte, ou « Graft versus host disease » (GVHD), provoquent une immunodépression sévère. Par conséquent, le risque infectieux des patients concernés, déjà immunodéprimés du fait de leur hémopathie et des traitements préalables, est majoré après l'allogreffe.

B. Risque infectieux post-allogreffe

Plusieurs phases d'immunodépression succèdent à une allogreffe de CSH et ont été décrites par Tomblyn et al. . Chacune est caractérisée par le risque infectieux qui en découle (1)(2)(3) (Figure 1) :

- la phase « précoce », entre J0 et J30, est marquée par une neutropénie sévère, exposant principalement à un risque bactérien puis fongique.

- la phase « intermédiaire », entre J30 et J100, se caractérise par une immunodéficiences innée cellulaire et adaptative, respectivement causées par la diminution du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de cellules T. De plus, la survenue possible d'une GVHD aiguë (GVHDa), sa prévention et/ou son traitement immunosuppresseur durant cette période augmentent la susceptibilité des patients aux récurrences virales, parmi lesquelles celles au cytomégalovirus (CMV).

- la phase tardive, après J100, se définit par une reconstitution lente des lymphocytes B et T (LT) et une hypogammaglobulinémie prolongée, favorisant les infections dues aux bactéries encapsulées, aux virus et les atteintes fongiques. De la même manière que pour la phase précédente, l'apparition possible d'une GVHD chronique (GVHDc) et ses traitements peuvent accroître le risque infectieux.

Les données publiées en l'absence de prophylaxie montrent que le temps médian d'apparition d'une infection à CMV se situe entre J27 et J46 post-allogreffe, selon le statut

sérologique du donneur et du receveur. Le délai avant le développement d'une maladie à CMV s'élève quant à lui en moyenne à 104 jours (4).

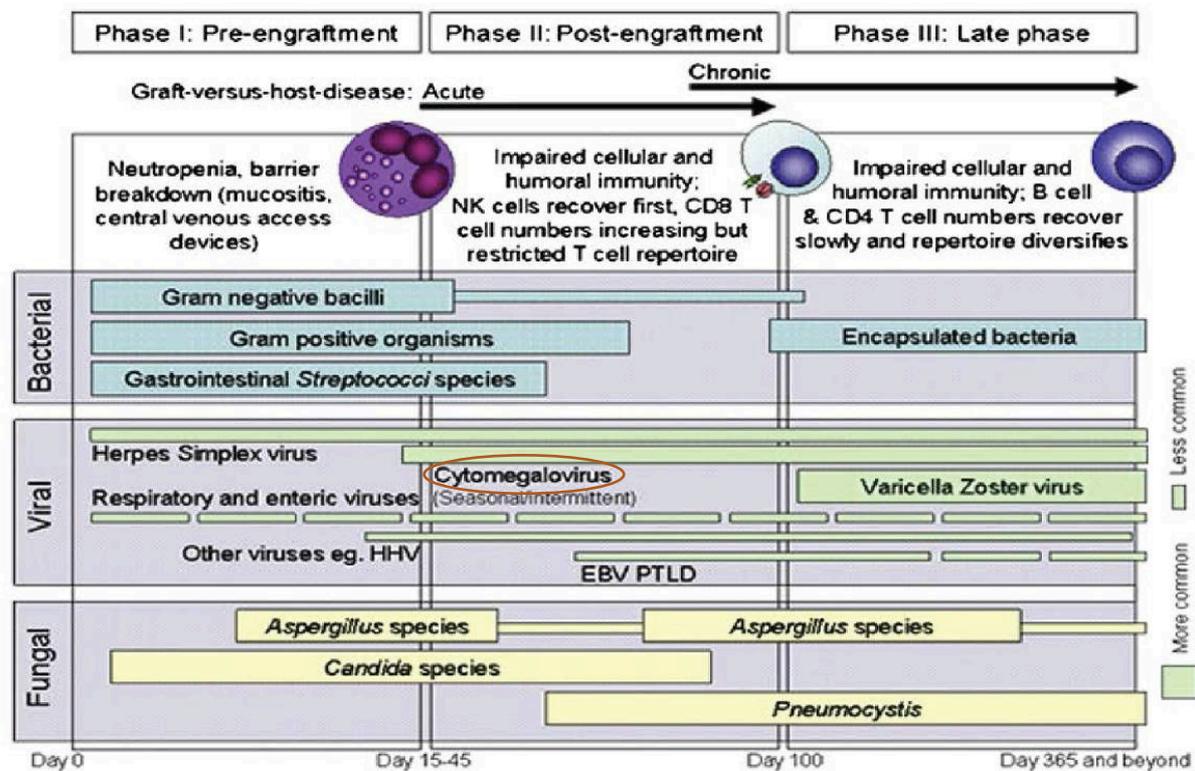


Figure 1 : les différents risques infectieux selon les phases d'immunosuppression suivant une greffe, d'après Tomblyn et al. et repris par Mehta et al. (1)(2) (EBV, Epstein-Barr virus ; HHV6, human herpesvirus ; PTLD, «post-transplant lymphoproliferative disease» ou syndrome lymphoprolifératif post transplantation).

II. Le cytomégalovirus

A. Généralités

Le CMV, aussi appelé Herpes virus humain 5 (HHV5) appartient à la famille des *Herpesviridae* et à la sous-famille des *Betaherpesvirinae*. Ce virus enveloppé à ADN double brin mesure entre 150 et 200 nm de diamètre, pèse 230 000 paires de base et est composé d'approximativement 200 protéines. Il est caractérisé par son tropisme pour de nombreux types cellulaires, tels que les cellules épithéliales, fibroblastiques, musculaires, hépatiques et les CSH, et peut rester latent dans de nombreux sites dont les cellules endothéliales et les progéniteurs myéloïdes médullaires.

B. Cycle réplcatif du cytomégalovirus

Lors de la pénétration du virus dans les cellules infectées, la protéine tégmentaire virale pp65 se fixe à la matrice nucléaire de l'organisme cible et la réorganise afin d'interagir avec le métabolisme cellulaire, dans le but de préparer la réplication du CMV. Ainsi l'ADN viral, transporté dans le noyau de la cellule hôte afin d'y être transcrit, codera pour ses propres ADN polyméras (dont l'UL54). De cette manière, une longue chaîne d'ADN nommée : « concatémère » est produite. Ce concatémère nécessite d'être clivé en multiples monomères pour être internalisé dans des capsides virales. Lors de leur relargage, les capsides virales sont capables d'infecter les cellules voisines par contiguïté. Ces étapes de maturation et de « packaging » sont médiées par le complexe terminase du CMV, composé notamment des sous-unités pUL51, pUL56 et pUL89 (Figure 2).

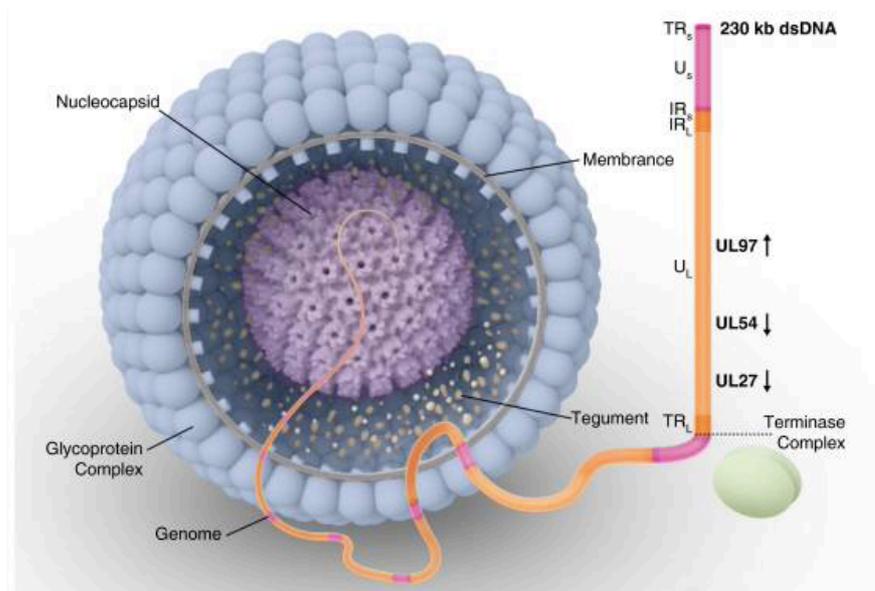


Figure 2 : Structure du cytomégalovirus, selon El Chaer et al. (5) : le génome viral est contenu dans une capsid, elle-même entourée par une enveloppe lipidique. Entre les deux se trouve le tegument, où sont situées les phosphoprotéines virales dont l'antigène pp65.

C. Réponse immunitaire et cytomégalovirus

a) Réponse immunitaire provoquée par le cytomégalovirus chez les individus sains

L'infection causée par le CMV déclenche une réponse immunitaire innée lors de l'activation des cellules Natural Killer (NK). Elle provoque aussi des réponses immunes acquises, d'une part humorale par l'intermédiaire d'anticorps ciblant en majorité les protéines d'enveloppe du virus, et d'autre part cellulaire, grâce aux LT CD4+ et CD8+, appelés : « CMV-specific cytotoxic T lymphocytes » (CTL).

b) Conséquences de l'altération des défenses immunitaires

L'altération de la réponse immunitaire du patient et notamment de la réponse lymphocytaire T peut donc être à l'origine de la réactivation d'une infection latente ou d'une primo-infection. Cela concerne par conséquent les allogreffés de CSH, les transplantés d'organes solides ou encore les personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au stade de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (Figure 3)(3).

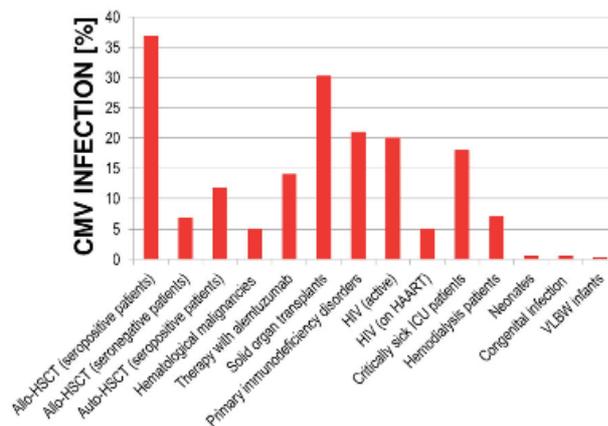


Figure 3 : taux d'infections à CMV selon les groupes de patients à risque, d'après la revue de la littérature de Styczynski et al. , entre 1995 et 2017 (3). Les populations les plus atteintes sont les greffés de CSH suivis des transplantés d'organes solides.

c) Cytomégalo­virus et altération de la réponse immunitaire des patients allogreffés

Principalement dans le cas de conditionnements myé­loablatifs, le contrôle d'une infection à CMV est médié par les cellules immunitaires effectrices du donneur. La souche virale à l'origine de l'infection provient quant à elle du receveur, ce qui explique que les individus les plus à risque sont les receveurs séropositifs (R+) ayant un donneur séronégatif (D-). Concernant ces patients D-/R+, l'immunité contre le CMV se construit alors grâce aux cellules T naïves dérivées de progéniteurs présents dans le greffon. Les conditionnements d'intensité réduite permettent aux cellules T spécifiques du CMV du receveur de participer précocement à la défense contre ce virus après la greffe (6). Par ailleurs, dans le cas d'un D+, les LT mémoires du donneur jouent probablement un rôle majeur dans l'accélération de la reconstitution immune post-allogreffe (7).

On estime que la lymphopénie T des 100 premiers jours suivant l'allogreffe est à l'origine du risque majeur d'infections à CMV durant cette période (6). Or la quantité et la qualité des cellules T transférées par l'intermédiaire du greffon varient selon la source de CSH utilisée, engendrant donc des répercussions variables sur le risque infectieux. En effet, les CSP contiennent plus de LT que la MO et les USP. De plus, les déficits de l'immunité innée et cellulaire persistent au moins un an (8)(9). Les facteurs contribuant à la récupération d'une immunité T-médiée sont multiples et dépendent également de la reconstitution immunitaire du patient, englobant le statut sérologique CMV du donneur et du receveur, la compatibilité HLA et le conditionnement utilisé. Ainsi, la reconstitution immunitaire T sera plus rapide si le donneur est séropositif (D+), apparenté, s'il n'existe pas de mismatch HLA et que la greffe n'est pas déplétée en cellules T (6).

Le rôle des CTL a été largement étudié et on sait maintenant qu'un déficit en CTL CD8+, impliqués dans le contrôle de la réplication virale, prédispose aux infections à CMV (10). Un déficit en CTL CD4+, cellules permettant l'expansion et la persistance des premières,

est quant à lui associé à un risque de maladie à CMV tardive ainsi qu'à un taux plus important de décès (11)(12).

D. L'infection à cytomégalovirus

a) Généralités

i) Epidémiologie

La prévalence de ce virus endémique varie fortement selon les zones géographiques et leur statut socioéconomique. Elle est estimée à 50% dans les pays industrialisés alors qu'elle atteindrait jusqu'à 100% de la population dans les pays en voie de développement (13).

ii) Transmission

La transmission du CMV se fait par voie aéropharyngée, sexuelle ou foëto-maternelle, mais aussi lors de transfusions de produits dérivés du sang, de greffe d'organes ou d'allogreffe de CSH. En effet, le virus est excrété de manière intermittente dans les fluides biologiques tels que le sang, les larmes, la salive, les urines, le sperme, ainsi que dans le lait maternel, au niveau cervical chez la femme, mais également dans les selles. Son réservoir reste strictement humain.

iii) Manifestations cliniques selon les populations atteintes

Les primo-infections à CMV sont principalement asymptomatiques lorsqu'elles touchent les patients immunocompétents. Les personnes atteintes peuvent toutefois présenter au niveau biologique un syndrome mononucléosique, se traduisant cliniquement par de la fièvre, une asthénie et des lymphadénopathies, voire une splénomégalie, parfois accompagnées de céphalées, d'arthralgies ou d'une pharyngite.

En revanche, l'atteinte est plus fréquemment viscérale et peut devenir plus sévère chez les individus immunodéprimés qui, quant à eux, réactivent souvent un CMV latent. Les manifestations peuvent être multiples et variées : colites ulcéreuses, méningites, rétinites, encéphalites et myélites, pneumopathies interstitielles, myocardites, péricardites, hépatites graves ainsi que polyradiculonévrites de Guillain-Barré.

Le CMV peut aussi être à l'origine d'infections congénitales, symptomatiques ou non et de sévérité variable, qui ne seront pas décrites ici.

iv) Méthode diagnostique

Le diagnostic sérologique d'une infection à CMV se fait le plus souvent par méthode ELISA. Ce test recherche des anticorps de type IgM, signant une infection récente et pouvant persister 6 à 12 mois, ou de type IgG spécifiques, reflétant une infection plus ancienne. Il permet de statuer sur le statut immunitaire du patient vis-à-vis du CMV.

Le test d'avidité s'utilise pour dater plus précisément l'infection et discerner, en présence d'IgM et d'IgG, une primo-infection tardive ou une réactivation, alors caractérisée par une avidité plus forte des IgG pour les antigènes utilisés dans le test.

L'antigénémie pp65 est un examen semi-quantitatif évaluant la multiplication virale. Elle s'avère être moins sensible que la polymérase chain reaction (PCR) qui, quant à elle, met en évidence la présence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du CMV dans le sang ou dans un autre liquide ou produit biologique. La PCR a également un intérêt quantitatif en mesurant la charge virale (CV).

La culture cellulaire, trop lente et manquant de sensibilité, ne trouve plus sa place en routine, mise à part pour la réalisation d'antivirogrammes.

b) Particularités de l'infection à cytomégalo­virus chez les patients allogreffés

i) Contexte et épidémiologie

En 2014, on estimait à 16 946 le nombre d'allogreffes de CSH réalisées en Europe (14). Avant l'utilisation de traitements antiviraux efficaces dans les années 90, la maladie à CMV était la principale cause infectieuse de décès parmi les R+ (15)(16). En effet, en l'absence de stratégie préemptive, 70 à 80% des personnes allogreffées présentaient une infection précoce à CMV (17). Ljungmann a montré, à partir des registres de l'« European Society for Blood and Marrow Transplantation » (EBMT), que la proportion de patients séropositifs pour le CMV augmente avec l'âge (18) et actuellement, environ 70% des sérologies CMV du donneur et/ou du receveur sont positives au moment de la greffe (19)(20)(21). Cela s'explique notamment par l'augmentation de l'âge des donneurs et des receveurs, multipliant donc le risque d'infection et de maladie.

Malgré l'amélioration des prises en charge, l'infection à CMV reste la complication virale la plus fréquente chez les patients allogreffés de CSH. En effet, dans l'étude de Teira et al. portant sur 9469 patients allogreffés entre 2003 et 2010, elle atteint une incidence de 30% lorsque le receveur ou le donneur est séropositif (21).

ii) Définitions

P.Ljungman et al. définissent les différentes atteintes possibles causées par le CMV, dans le but de standardiser ces notions pour faciliter la réalisation d'études concernant les patients transplantés (22) :

- l'infection à CMV, aussi appelée répliation, correspond à la détection des protéines virales (les antigènes) ou de son acide nucléique dans n'importe quel tissu ou fluide corporel.

- la primo-infection à CMV représente la première infection virale détectée chez un individu n'ayant jamais été exposé à ce virus avant la greffe.

- la récurrence caractérise une nouvelle infection à CMV chez un patient ayant déjà été infecté par ce pathogène, après un intervalle libre de 4 semaines durant lequel la CV est restée indétectable. Elle peut résulter de la réactivation du virus latent, ou d'une réinfection.

- la réactivation ne distingue pas la souche virale mise en évidence lors de la récurrence de la souche virale de la primo-infection, par les différentes techniques d'identification disponibles.

- la réinfection se définit comme la détection d'une souche virale distincte de celle de l'épisode initial.

- la maladie à CMV, diagnostiquée par détection du virus sur une biopsie ou des échantillons provenant de procédures invasives, signifie que l'infection à CMV est symptomatique et cause une atteinte d'un ou plusieurs organes. Pour chacun d'entre eux, Ljungman et al. détaillent les notions de « prouvée », « probable » ou « possible », selon les niveaux de preuve.

Plus récemment, Marty et al. ajoutent à ces notions une nouvelle définition :

- l'infection cliniquement significative à CMV (csCMVi) correspond à l'instauration d'un traitement antiviral du fait de la survenue d'une infection ou d'une maladie à CMV.

Par ailleurs, Chemaly et al. précisent les termes d'infections ou maladies réfractaires et de résistance aux traitements (23) :

- l'infection réfractaire est une infection CMV dont la virémie augmente d'au moins un \log_{10} après au minimum deux semaines de traitement antiviral approprié à bonne posologie.

- la maladie à CMV réfractaire désigne l'aggravation des symptômes ou la progression vers une atteinte d'organe terminale après au moins deux semaines de traitement antiviral approprié à bonne posologie.

- La résistance virale aux traitements antiviraux caractérise les altérations génétiques du CMV qui altèrent sa susceptibilité à un ou plusieurs des traitements antiviraux.

iii) Facteurs de risque d'infection à cytomégalo virus chez les allogreffés

- *Facteurs de risque d'infection et de maladie à cytomégalo virus*

L'âge, le statut sérologique du receveur et du donneur, la compatibilité HLA, l'intensité du conditionnement, la source de CSH utilisée, les traitements immunosuppresseurs prescrits et la reconstitution immunitaire du patient influent sur le risque d'infection et de maladie à CMV (Figure 4)(3)(24).

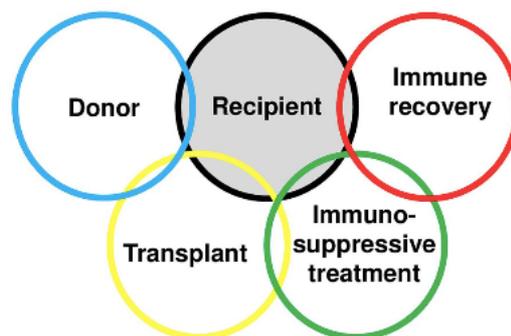


Figure 4 : les différentes catégories de facteurs de risque d'infection et de maladie à CMV chez les patients allogreffés de CSH, selon Styczynski (3).

- Facteurs de risque d'infection à cytomégalo virus

Ainsi, les populations les plus à risque d'infection à CMV sont les D-/R+. En effet, dans leur revue de la littérature à partir des données publiées entre 1995 et 2017, Styczynski et al. estiment l'incidence des infections à CMV chez les D-/R+ à 35.8%, alors qu'elle s'élève à 32,1% chez les D+ (donneur séropositif)/R+. Bien que plus faible, il existe tout de même également un risque pour la population de receveurs séronégatifs (R-), avec une incidence évaluée à 12,9% pour les D+/R- et 3,1% pour les D-/R- (Tableau 1A)(3). Les statuts

sérologiques CMV du receveur et du donneur représentent donc des critères particulièrement importants dans la sélection du donneur. Il est par conséquent recommandé de choisir prioritairement un D+ pour un R+, ainsi qu'un D- pour un R- (25).

Le risque d'infection à CMV est également plus important s'il s'agit d'un donneur non apparenté ou avec mismatch, en comparaison à un géno-identique (44,6% vs 33,8%)(25). La GVHDA favorise elle aussi les infections à CMV, avec un OR évalué à 3.19 par rapport aux patients non atteints (3).

- Facteurs de risque de maladie à cytomégalo virus

La greffe provenant d'un donneur non apparenté ou avec mismatch, une CV élevée, un donneur féminin pour un receveur masculin et une année de transplantation antérieure à 1998 ont été identifiés comme facteurs de risque de maladie à CMV après une allogreffe. D'après la revue de la littérature de Styczynski et al. , le statut sérologique du receveur et du donneur influent également sur ce risque : l'incidence de maladie à CMV atteint les 14,5% pour les D-/R+, 12,9% pour les D+/R+, 3,1% pour les D+/R- et 0,2% pour les D-/R-. La GVHDC multiplie le risque de maladie à CMV avec un OR estimé à 8.75 (3)(24)(27) (Tableau 1B).

A) Risque d'infection à CMV			B) Risque de maladie à CMV		
Sérostatut CMV du R	Sérostatut du D		Sérostatut CMV du R	Sérostatut du D	
	Négatif	Positif		Négatif	Positif
Négatif	3,1% (143/4681)	12,9% (322/2503)	Négatif	0,2% (2/813)	3,1% (27/852)
Positif	35,8% (1829/5113)	32,1% (2719/8261)	Positif	14,5% (187/1288)	12,9% (107/826)

Tableaux 1 : A : infections à CMV et **B** : maladie à CMV après allogreffe de CSH, selon les statuts sérologiques des donneurs (D) et des receveurs (R), d'après la revue de Styczynski entre 1995 et 2017 (3).

- *Stratification du risque de csCMVi*

- **Risque de csCMVi précoce**

Marty et al. stratifient le risque d'infection ou de maladie à CMV précoces, en considérant à haut risque les individus receveurs d'une allogreffe de CSH :

- d'un donneur HLA-apparenté avec un « mismatch » A, B ou DR
- d'un donneur non apparenté avec un « mismatch » HLA A, B, C ou DRB1
- d'un donneur haplo-identique
- d'un greffon issu de sang de cordon
- d'un greffon T-déplété
- et/ou la survenue d'une GHVDe de grade supérieur ou égal à 2 ou nécessitant une corticothérapie par prednisone ou équivalent ≥ 1 mg/kg/jour.

Tous les autres patients sont dits à faible risque (26).

- **Risque de csCMVi tardive**

Concernant les infections tardives, qui surviennent après J100, les patients définis à haut risque sont ceux ayant eu une greffe non géno-identique ou ceux atteints et traités pour une GVHDc. Les patients ayant présenté deux épisodes d'infection précoce, les transplantés à partir d'un donneur séronégatif, ou ceux restant lymphopéniques sont également considérés à haut risque.

Les patients sans antécédent d'infection, ceux n'ayant pas déclaré de GHVD ou encore les allogreffés d'un donneur géno-identique pour une hémopathie myéloïde ayant présenté une infection précoce mais pas de GVHDA sont considérés à bas risque.

Enfin, les patients ne répondant à aucun des critères précédents sont classés dans la catégorie à risque intermédiaire (3).

iv) Conséquences du cytomégalovirus chez les patients allogreffés

Les statuts sérologiques pré-greffe du donneur et du receveur jouent un rôle sur le pronostic des patients allogreffés (18). Une analyse réalisée par Schmidt-Hieber et al. à partir des données de l'EBMT a montré qu'en cas de séropositivité du donneur et/ou du receveur, il existe un risque accru de rechute et une diminution de la survie globale des patients allogreffés atteints de leucémie aiguë (LA), en comparaison aux R-/D- (19). De plus, pour les R+, avoir un D- non apparenté augmente également la mortalité toutes causes confondues par rapport à un D+(27).

Dans les suites d'une infection à CMV non traitée, une maladie à CMV se développe dans la moitié des cas, principalement sous une forme pulmonaire. De plus, l'infection à CMV est considérée comme un facteur de risque de GVHD (21)(28) et favorise les infections bactériennes ou fongiques (29). Par ailleurs, l'avènement de thérapies préemptives a fait émerger des infections à CMV tardives, particulièrement chez les patients encore lymphopéniques ou immunodéprimés. Ces infections à CMV tardives restent associées à une mortalité sans rechute plus importante (« hazard ratio » (HR) = 3,27 ; $p < 0,0001$), d'après l'étude rétrospective d'Özdemir réalisée sur 269 allogreffés de CSH entre 1998 et 2000 (30).

c) *Prise en charge du cytomégalovirus chez les allogreffés*

i) *Récapitulatif des principaux traitements du cytomégalovirus*

Plusieurs traitements sont disponibles pour la prise en charge du CMV, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 2. On les regroupe selon leur mode d'action (Figure 5) (31)(32).

- les inhibiteurs de la réplication virale, qui agissent sur l'ADN polymérase du CMV. Ils comprennent le ganciclovir, le valganciclovir, le foscarnet, le cidofovir et le brincidofovir.

- les inhibiteurs du cycle viral. Leur mécanisme d'action cible les kinases virales pour le maribavir, ou le complexe terminase du CMV pour le letermovir (33).

Le leflunomide et l'artésunate ne trouvent presque plus leur place dans cet arsenal thérapeutique et ces alternatives ne seront donc pas détaillées.

- *Le valganciclovir et le ganciclovir*

Disponible sous forme orale, le valganciclovir se transforme après hydroxylation intestinale et hépatique en ganciclovir, qui quant à lui s'administre par voie intraveineuse (IV). Le ganciclovir est un analogue nucléosidique qui nécessite une phosphorylation préalable, dépendante notamment de la protéine kinase UL97, pour agir finalement comme substrat compétitif au niveau de l'ADN polymérase codée par le gène UL54. Il empêche ainsi la synthèse de l'ADN et donc la réplication virale. L'excrétion rénale du ganciclovir et du valganciclovir oblige à adapter leur posologie au débit de filtration glomérulaire (DFG) du patient. Ces molécules provoquent également une toxicité médullaire parfois limitante.

- *Le foscarnet*

Conditionné uniquement sous forme IV, cet analogue pyrophosphate inorganique fortement néphrotoxique inhibe également l'ADN polymérase codée par le gène UL54 et agit comme virostatique.

- *Le brincidofovir et le cidofovir*

Le cidofovir, analogue nucléosidique monophosphaté administré par voie IV une fois par semaine, agit comme substrat compétitif de l'ADN polymérase UL54. Il empêche ainsi la synthèse de l'ADN viral. Sa principale toxicité est néphrologique, ce traitement causant des nécroses tubulaires rénales aiguës. Son AMM a été retirée depuis 2013, à la demande du

laboratoire pharmaceutique le fabriquant. Il reste disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Le brincidofovir, formulation orale lipido-conjuguée du cidofovir, provoque des effets secondaires intestinaux. Son administration se fait de manière bihebdomadaire. Son développement est actuellement abandonné.

- *Le maribavir*

Le maribavir entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) pour se lier à la kinase UL97. Ainsi, il inhibe directement son activité et empêche le relargage des capsides virales hors de la cellule infectée. Pour cette raison, il antagonise le mécanisme d'action du ganciclovir et ces deux traitements ne doivent donc pas être administrés en même temps. Il présente une bonne tolérance, notamment médullaire et rénale.

Molécule	(val)ganciclovir	foscarnet	(brin)cidofovir	maribavir	letermovir
Mécanisme d'action	Nécessité d'être phosphorylé par la protéine kinase UL97 puis liaison compétitive à l'ADN polymérase UL54	Inhibiteur non compétitif de l'ADN polymérase virale UL54	Substrat compétitif de l'ADN polymérase UL54	Inhibiteur compétitif de la kinase UL97	Inhibition du complexe terminase du CMV, codé par les gènes UL51, UL56 et UL89
Formulation	VGCV : PO / GCV : IV	IV	CFV : IV BCFV : PO	PO	IV ou PO
Élimination	rénale	rénale	rénale	biliaire	Fécale
Posologie	VGCV : 900mg/12h GCV : 5mg/kg/12h	attaque : 90mg/kg/12h entretien : 90mg/kg/j	CFV : 5mg/kg J1, J8 puis par 15 jours BCFV : 100 à 200 mg 1 à 2X/ semaine	curatif : 400-800 mg/12h prophylactique : 100mg/12h	480mg/jour (240mg en présence de ciclosporine)
Effets secondaires	Myélotoxicité, néphrotoxicité, (diarrhées, prurit, nausées, fièvre, torsade de pointe)	Néphrotoxicité, neutropénie (céphalées, diarrhées, fièvre, allongement du QT)	CFV : néphrotoxicité, protéinurie, neutropénie, toxicité oculaire (céphalées, frissons, alopecie, dyspnée, diarrhées)	Peu fréquents, digestifs (nausées, diarrhées, dysgueusie)	Peu fréquent, principalement gastro-intestinaux (gastrite, nausées), hépatite
Mécanisme de résistance	Mutations des gènes codants pour l'UL97 ou de l'UL54	Mutations des gènes codants pour l'UL54	Mutations des gènes codants pour l'UL54	Mutations des gènes codants pour l'UL27 et UL97	Mutation des gènes codant pour l'UL56 et plus rarement UL51 et UL89

Tableau 2 : résumé des caractéristiques des principaux traitements antiviraux ciblant le CMV (BCF, brincidofovir, CFV, cidofovir ; IV, intraveineux ; GCV, ganciclovir ; PO, per os ; VGCV, valganciclovir).

ii) Résistances croisées entre les différents traitements anti-cytomégalovirus

Du fait de mécanismes d'actions et cibles, il existe des résistances croisées entre certaines thérapies anti-CMV :

- entre le ganciclovir, le valganciclovir et le maribavir lors d'une mutation au niveau de l'UL 97.

- entre le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir, le brincidofovir et le foscarnet lorsque l'UL54 est mutée.

L'apparition de résistance aux traitements est favorisée par une exposition prolongée ou répétée à ces molécules, ou encore par leur utilisation à des doses diminuées, souvent dans le but de prévenir leurs effets secondaires.

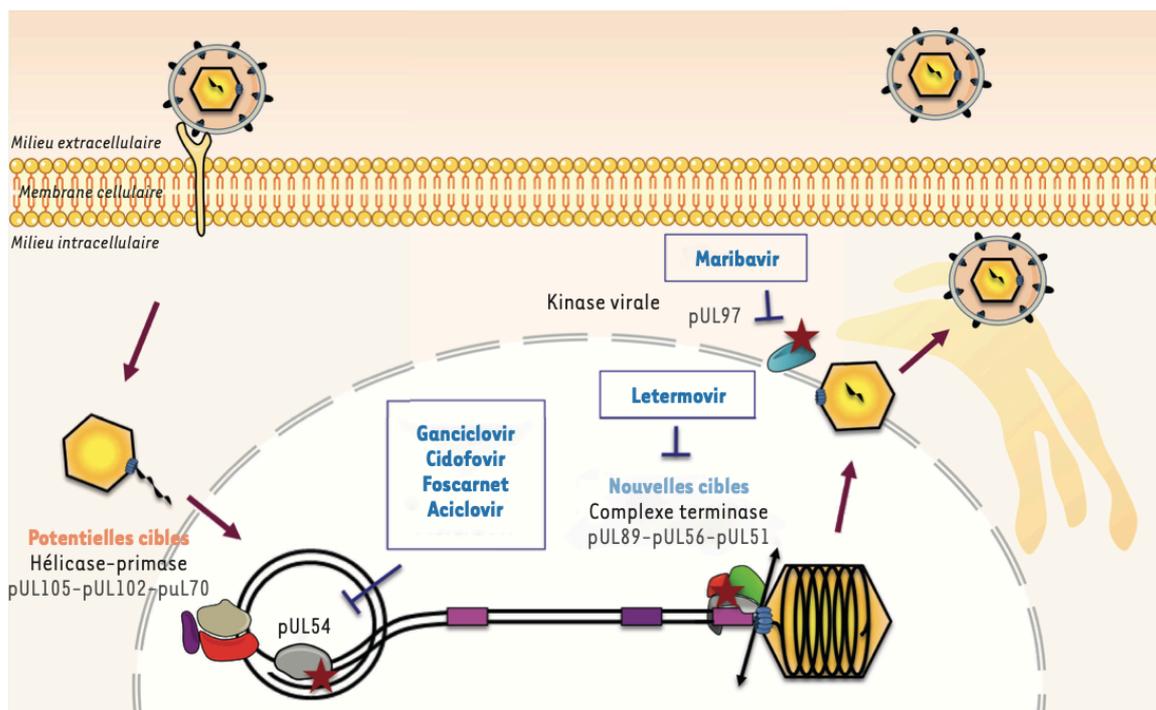


Figure 5 : cibles des principales molécules antivirales utilisées pour le traitement du CMV, d'après Ligat. (33).

iii) Les stratégies de traitement du cytomégalovirus

- *Les différents concepts de traitement du cytomégalovirus*

Plusieurs stratégies de traitement existent pour la prise en charge du cytomégalovirus chez les patients allogreffés (Figure 6) :

- l'approche prophylactique consiste à instaurer un traitement antiviral à une population considérée à risque sur une période définie. Le but est d'éviter une primo-infection ou une récurrence du CMV, afin de diminuer la morbi-mortalité engendrée par l'atteinte virale. Cependant, il existe un risque d'infection à l'arrêt de la prophylaxie et le risque d'infection à CMV est donc différé. On augmente aussi le risque d'effets secondaires dus aux traitements prophylactiques instaurés et possiblement les coûts de prise en charge. La prophylaxie primaire, instaurée avant tout évènement CMV, se distingue de la prophylaxie secondaire, qui est débutée après au moins un épisode CMV ayant nécessité un traitement.

- la prise en charge préemptive repose sur l'instauration d'un traitement anti-CMV lorsque la CV dépasse un certain seuil. L'infection est alors encore asymptomatique. A l'heure actuelle, ce seuil n'est pas défini de manière consensuelle. La stratégie préemptive implique donc de quantifier la CV une fois par semaine, selon les recommandations européennes de l'« European Conference on Infections in Leukaemia » (ECIL) 2017 (34). Cela permet théoriquement une reconstitution immune plus rapide, une réduction du coût des thérapeutiques et une diminution du risque de toxicités induites par les antiviraux. Toutefois, le traitement préemptif présente l'inconvénient de ne pas prévenir les réplifications virales précoces et peut mener à un retard de détection des infections à CMV.

- la stratégie curative vise à introduire un traitement antiviral une fois la maladie à CMV déclarée.

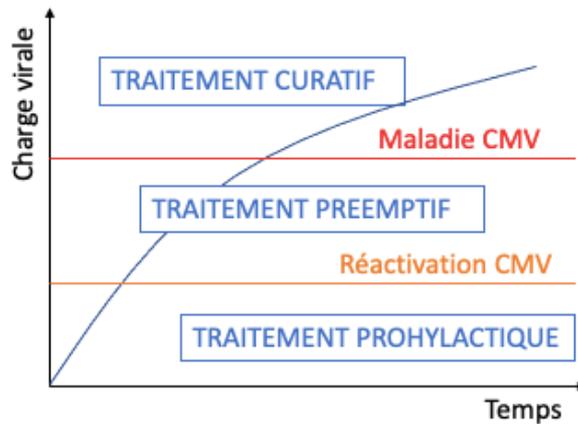


Figure 6 : les différentes stratégies de traitement en fonction de la charge virale, inspiré de Boutolleau et Burrel (35).

- *L'évolution des prises en charge du cytomegalovirus chez les allogreffés*

En 1990, Meyers et al. ont démontré que l'infection à CMV est prédictive d'une maladie à CMV (36). Le concept de traitement préemptif est né de cette constatation et le ganciclovir a montré son efficacité versus placebo dans cette indication. En effet, il diminue significativement le nombre de maladies à CMV et améliore la survie globale à J100 et J180 post-allogreffe (37). Toutefois, les essais de Goodrich et Winston, évaluant son intérêt en prophylaxie versus placebo, n'ont pas mis en évidence de gain en termes de survie. Cela s'explique par le fait que, bien qu'il prévienne les infections et maladies à CMV, il provoque aussi des neutropénies à l'origine d'infections bactériennes et fongiques pouvant mener au décès du patient. De plus, la prophylaxie par ganciclovir retarde la reconstitution immunitaire T-spécifique du CMV (38)(39). L'essai de Boeckh et al. a ensuite confirmé qu'il n'y a pas de différence de survie entre une stratégie prophylactique et préemptive par ganciclovir (40).

Reusser et al. ont par la suite comparé les traitements préemptifs par ganciclovir et foscarnet. Le nombre de maladies à CMV et la mortalité globale sont équivalents dans les deux groupes mais les profils de tolérance diffèrent. En effet, le ganciclovir a une toxicité hématologique, tandis que le foscarnet est néphrotoxique (41).

L'essai randomisé d'Einsele et al. s'est intéressé à l'absorption du valganciclovir en comparaison au ganciclovir et n'a retrouvé aucune différence. Par ailleurs, leur efficacité est similaire, mais les effets secondaires hématologiques du valganciclovir sont majorés et la présence d'une insuffisance rénale augmente le risque de toxicité (42).

Enfin, l'étude de phase 2 comparant le maribavir au valganciclovir en stratégie préemptive n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux molécules sur la clairance des virémies CMV. Le maribavir n'a donc pas obtenu d'AMM dans cette indication. Alors testé en prophylaxie, le maribavir utilisé à faible posologie n'a pas permis de démontrer une efficacité sur l'incidence des maladies à CMV, en comparaison au placebo dans un essai de phase 3 (43). Toutefois, certains articles récents, dont l'essai de phase 3 d'Avery et al. le comparant à des traitements préemptifs, rapportent son utilité dans la prise en charge d'infections réfractaires et résistantes (5)(44)(45).

- *Les recommandations de prise en charge du cytomegalovirus chez les allogreffés*

Les recommandations ayant fait suite à ces différentes études, et notamment celles de l'ECIL 2017, préconisent indifféremment l'utilisation du ganciclovir ou du foscarnet en première intention pour la prise en charge préemptive et curative du CMV. Le choix entre ces deux molécules dépend de leur toxicité. Leur association n'est pas recommandée. Le valganciclovir peut être prescrit dans la même indication, en absence de GVHD digestive sévère (34)(46).

Le ganciclovir, le valganciclovir et le foscarnet trouvent également leur place en deuxième ligne de traitement des infections à CMV, en changeant de molécule par rapport à la première ligne. Le cidofovir est également autorisé en seconde ligne, principalement en cas de résistance au ganciclovir, de maladie à CMV réfractaire ou d'intolérance au ganciclovir ou au foscarnet (34)(46).

Concernant les seuils d'initiation de traitement, les données de l'étude rétrospective sur 926 patients menée par Green et al. incitent à débiter un traitement préemptif précocement. En effet, les auteurs ont démontré qu'en l'absence de traitement préemptif, toute charge virale positive, même basse, est associée à un risque accru de maladie à CMV et augmente la mortalité globale et non liée à la rechute à 1 an (Figure 7)(47).

Jusqu'à récemment, aucun traitement n'était donc indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV chez les allogreffés, principalement du fait de leurs toxicités. L'arrivée du letermovir marque depuis peu un tournant dans la prise en charge des patients concernés.

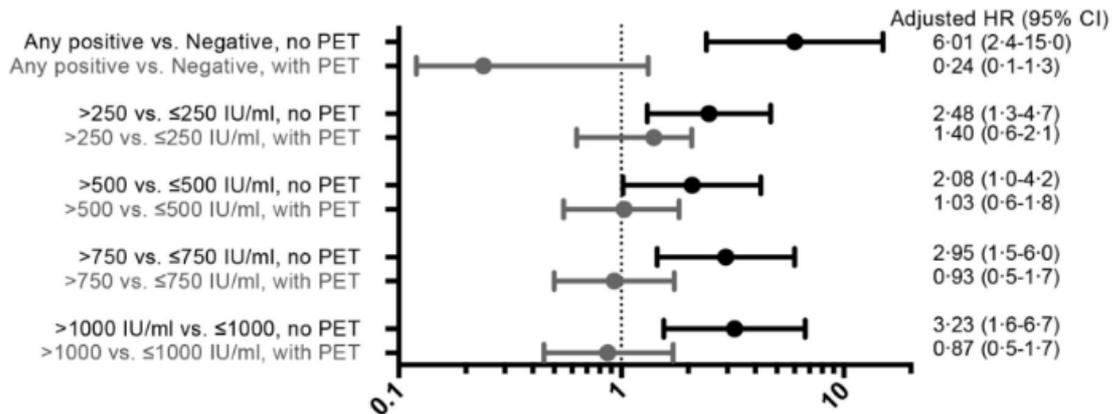


Figure 7 : Évaluation de la charge virale du CMV comme facteur de risque temps-dépendant de la maladie à CMV à 1 an post-allogreffe tiré de l'étude de Green et al. (47).

iv) Le letermovir

- *Mode d'action*

Le letermovir est un acide 3,4 dihydro-quinazoline-4-acyl-acétique ayant la propriété d'inhiber les sous-unités UL51, UL56 et UL89 du complexe terminase du CMV. Il empêche le clivage de l'ADN viral en sous-unités (Figure 5) (48). Son activité est par conséquent spécifique et il n'a aucun effet contre les autres herpes virus. Sa cible étant différente de celle des autres traitements antiviraux, il n'existe pas de résistance croisée entre le letermovir et les autres molécules anti-CMV. De plus, son élimination fécale lui confère l'avantage non négligeable de

ne pas nécessiter d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Toutefois, il agit comme un inhibiteur faible à modéré du cytochrome p-450 3A (CYP3A) et inducteur faible à modéré des cytochromes p-450 C9 et C19 (CYP2C9 et CYP2C19). Pour cette raison, un monitoring des taux résiduels d'azolés (dont l'exposition est alors diminuée), de tacrolimus et de ciclosporine (dont les concentrations sont quant à elles augmentées) s'impose lors de l'instauration du letermovir, ces molécules étant métabolisées par les mêmes enzymes. Il existe sous forme orale ou IV.

- *Résumé de l'étude clinique de phase 3*

Marty et al. ont mené un essai randomisé multicentrique de phase 3 afin d'évaluer la supériorité du letermovir versus placebo. Cette étude a été réalisée en double aveugle sur des patients majeurs allogreffés de CSH, séropositifs pour le CMV et dont la charge virale n'était pas détectable dans les 5 jours précédents la randomisation. Une maladie à CMV dans les 6 mois avant la greffe, un traitement anti-CMV en cours ou encore une insuffisance hépatique sévère aboutissait à l'exclusion des patients concernés. Les individus inclus, randomisés selon leur risque élevé ou faible d'infection à CMV ainsi que défini précédemment, bénéficiaient d'un traitement par letermovir à la dose de 480 mg par jour (240 mg en présence de ciclosporine) ou placebo pendant 14 semaines, suivant un ratio de 2 pour 1. Le critère de jugement principal évaluait l'incidence des csCMVi à la 24^e semaine post-allogreffe. Parmi les 495 patients inclus (dont 315 dans le groupe letermovir), ceux ayant bénéficié de la prophylaxie ont présenté une incidence significativement plus faible de csCMVi que ceux du bras placebo (37,5% vs 60,6% ; $p < 0,001$) durant la période définie, l'effet étant d'autant plus marqué dans le sous-groupe à haut risque (Figure 8). Parmi les critères de jugement secondaires, la mortalité toutes causes confondues était diminuée de manière significative à la semaine 24 dans la

population ayant reçu du letermovir (10% vs 16%, $p = 0,03$), mais la significativité était perdue à la 48^e semaine (26).

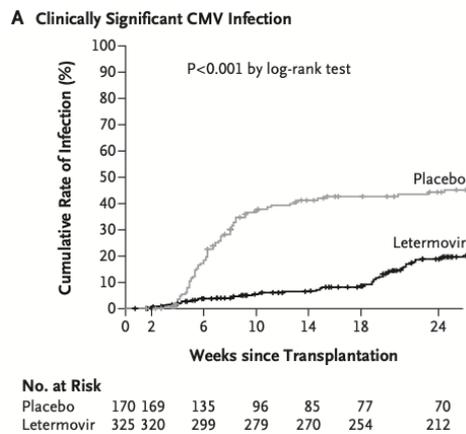


Figure 8 : incidence des infections à CMV cliniquement significatives jusqu'à la 24^e semaine post-allogreffe, dans l'étude de phase 3 de Marty et al. , selon le bras letermovir ou placebo (26).

- *Tolérance*

Ainsi que démontré par les études en vie réelle (49)(50)(51) et en accord avec l'essai de phase 3 de Marty et al. , le letermovir présente un excellent profil de tolérance, lui attribuant un avantage majeur sur les autres molécules anti-CMV. Les principales toxicités rapportées sont digestives, incluant des diarrhées (26%), des nausées (26,5%) ainsi que des vomissements (18,5%), mais aussi des œdèmes (14,5%) (26). Concernant une possible néphrotoxicité ou myélotoxicité, le nombre d'évènements déclarés et le délai de prise de greffe étaient similaires entre le groupe letermovir et le groupe placebo dans la cohorte de l'essai de Marty et al. .

- *AMM, indications et recommandations d'utilisation*

Dans les suites de l'essai de phase 3 de Marty et al. , le letermovir a été approuvé aux États-Unis en novembre 2017 en prophylaxie des infections et maladies à CMV chez les receveurs d'une allogreffe de CSH séropositifs. Il a ensuite obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en mars 2020, dans la même indication, révolutionnant les stratégies de traitement. En effet, la stratégie prophylactique est maintenant privilégiée à la

stratégie préemptive chez les R+. La Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et l'ECIL 2017 recommandent donc d'initier cette prophylaxie le plus tôt possible, soit à J1 de la greffe, et de poursuivre le monitoring de la charge virale du CMV de manière hebdomadaire jusqu'à J100. Dans le cas où le patient présente une GHVD nécessitant une corticothérapie, sa poursuite peut alors être discutée (34)(52).

- *Nouvelles problématiques engendrées*

Malgré l'efficacité de la prophylaxie par letermovir sur les csCMVi dans les suites d'une allogreffe de CSH, on constate une augmentation de l'incidence des csCMVi entre les 24 et 48^e semaines post-allogreffe dans l'essai de phase 3 de Marty et al. . Les auteurs avancent l'hypothèse que ces infections tardives peuvent être dues à une reconstitution immune différée, du fait d'une GHVD ou de traitements immunosuppresseurs notamment.

III. Objectifs de l'étude

Depuis l'essai clinique de phase 3, les données en vie réelle confirmant l'efficacité et la bonne tolérance du letermovir en prophylaxie primaire chez les patients allogreffés s'enrichissent. Des travaux évaluant l'intérêt d'une prolongation de la prophylaxie sont en cours (NCT03930615) mais, d'après nos connaissances, peu d'articles se focalisant sur les infections à CMV après l'arrêt du letermovir chez les patients allogreffés ont été publiés.

Le but de cette étude de cohorte rétrospective et multicentrique est donc d'évaluer la survenue de csCMVi dans les 6 mois suivant l'arrêt de la prophylaxie. L'objectif secondaire principal est la mise en évidence des facteurs de risque de csCMVi après l'arrêt du letermovir, en comparant les deux groupes csCMVi+ et csCMVi-. Ainsi, les rôles du conditionnement ou de la source de CSH choisis, de la compatibilité HLA du donneur, de la prophylaxie ou des traitements utilisés contre la GHVD, ainsi que des paramètres biologiques marqueurs de la

reconstitution immunitaire du receveur ont été étudiés. La mise en évidence des facteurs prédisposant aux csCMVi permettrait *in fine* de définir une population qui bénéficierait de la poursuite de la prophylaxie. De plus, les modalités d'utilisation du letermovir ainsi que des traitements antiviraux utilisés en stratégie préemptive ou curative, les résistances possibles à ces molécules et le devenir des patients ont également été décrits.

MATERIEL ET METHODES

I. Design de l'étude

Dans cette étude de cohorte rétrospective et multicentrique, observationnelle et comparative, les patients majeurs allogreffés entre le 4 mars 2020 (date de l'AMM) et le 30 mai 2021 relevant d'une indication théorique de traitement prophylactique primaire et/ou ayant été traités par letermovir ont été recensés. Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués :

- la réalisation d'une 2^e greffe hors période d'inclusion, pour non prise de la première
- la suspension de la prophylaxie primaire pendant plus d'un mois, en raison de l'administration d'un autre traitement antiviral dans le cadre d'une infection à un autre germe
- l'utilisation d'une thérapie pourvue d'une activité anti-CMV après l'arrêt du letermovir
- un recul après l'arrêt de la prophylaxie ≤ 1 mois
- l'utilisation du letermovir en prophylaxie secondaire exclusive.

Les informations recherchées ont été recueillies dans quatre centres (les centres hospitalo-universitaires (CHU) de Grenoble Alpes, Lyon et Clermont-Ferrand, ainsi que l'Institut de cancérologie de la Loire), sur une période s'étendant de l'allogreffe jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie primaire par letermovir. La Direction de la Recherche clinique et de l'innovation (DRCI) a autorisé la réalisation de cette étude.

II. Pratiques institutionnelles des différents centres

Depuis son AMM, les quatre centres de l'étude utilisent le letermovir en prophylaxie primaire chez les R⁺ uniquement. Ils réalisent tous des PCR CMV de manière hebdomadaire ou bihebdomadaire dans les suites immédiates de l'allogreffe, puis les contrôles s'espacent

progressivement selon la situation clinique du patient (présence ou non de GVHD, de traitements immunosuppresseurs) et l'appréciation des cliniciens. Les seuils menant à l'initiation d'un traitement préemptif varient selon les services : l'institut de Cancérologie de la Loire le débute à partir d'une charge virale supérieure 3,5 log/mL, si un nouveau contrôle est positif avec une cinétique croissante. Le CHU de Clermont-Ferrand l'initie si elle dépasse les 3 log/mL à deux reprises et ceux de Lyon et Grenoble lorsque sa valeur atteint 1000 UI/mL et 4 log/mL, respectivement. Le letermovir est prescrit au moins jusqu'à J100 post-greffe et parfois poursuivi plus longtemps, selon la décision des médecins.

III. Critères de jugements

A. Principal

Le critère de jugement principal est la survenue d'une infection à CMV cliniquement significatives (csCMVi) dans les 6 mois suivant l'arrêt la prophylaxie primaire par letermovir.

B. Secondaire

Tout d'abord, les critères de jugement secondaires se sont intéressés aux modalités d'utilisation du letermovir, c'est-à-dire à la posologie prescrite et à son délai d'instauration, ainsi qu'à ses effets secondaires.

Ensuite, les caractéristiques des csCMVi et de leur traitement ont été évaluées : il s'agit de la CV (la première positive, la maximale), du délai entre la greffe et la première CV positive, entre l'arrêt du letermovir et la première CV positive ou encore entre l'arrêt du letermovir et l'instauration d'un traitement préemptif/curatif. La durée durant laquelle les PCR CMV sont restées positives, l'apparition ou non d'une maladie à CMV ou d'une résistance aux traitements antiviraux anti-CMV et la prise ou non de traitements immunosuppresseurs au moment de l'infection ont également été rapportés. De même, les pratiques concernant le traitement antiviral préemptif ou curatif instauré après l'arrêt de la prophylaxie ont été décrites,

s'intéressant à la molécule et à la durée de traitement choisies. En parallèle, le devenir des patients inclus (décès ou rechute durant la période d'étude) a aussi été recueilli.

Puis, afin d'identifier des facteurs de risque possible de csCMVi après arrêt de la prophylaxie primaire par letermovir, deux groupes distincts ont été définis à partir du critère de jugement principal : le premier groupe, formé des individus ayant présenté une csCMVi dans les 6 mois suivant son interruption (csCMVi+) a été comparé au second, constitué de tous les autres (csCMVi-). Ce dernier comprend donc tous les patients n'ayant jamais présenté d'infection à CMV, mais également ceux dont les charges virales détectables n'ont jamais abouti à l'initiation d'un traitement préemptif ou curatif, ainsi que ceux ayant présenté une csCMVi sous letermovir sans récurrence après son arrêt. Des analyses univariées puis multivariées ont évalué le rôle :

- du statut sérologique CMV du donneur
- du conditionnement de la greffe (MAC, RIC, ICT)
- de la prophylaxie choisie contre la GVHD et notamment la réalisation d'un traitement par SAL et du cyclophosphamide haute dose à J3 et J4
- de la source choisie (USP, CSP, MO)
- de la compatibilité HLA du donneur (géno-identique, haplo-identique, phéno-identique 10/10 ou 09/10)
- de la reconstitution immunitaire du receveur après la greffe (évaluée par le taux de lymphocytes, PNN, LT CD4+ et gammaglobulines à M3 et M6)
- de la présence d'une maladie du greffon contrôle l'hôte GVHDA et/ou les GVHDC
- de la prescription d'une corticothérapie $\geq 1\text{mg/kg/jour}$ pour une GVHDA et/ou GVHDC
- du délai d'initiation et de la durée de la prophylaxie primaire
- de la réalisation d'un traitement par rituximab
- du risque d'infection à CMV (haut ou faible).

IV. Collection des données

Les données ciblées ont été recueillies directement dans les dossiers médicaux des patients. Certaines informations manquantes concernant notamment les caractéristiques démographiques, l'histoire médicale hématologique du receveur, son statut sérologique pour le CMV ainsi que celui du donneur, les modalités de l'allogreffe ou encore l'apparition ou non d'une GVHD et ses traitements immunosuppresseurs prophylactiques et/ou curatifs ont été extraites du recueil PROMISE. Afin d'harmoniser les valeurs des charges virales du CMV, les mesures ont été enregistrées en log/mL.

V. Définitions

Ainsi que décrites précédemment, les définitions d'infection à CMV et de maladie à CMV se réfèrent à celles de l'article de Ljungman et al. (22). Les csCMVi correspondent, comme dans l'étude de phase 3 de Marty et al. (26), à la survenue d'une maladie CMV après l'allogreffe de CSH ou à la mise en place d'une stratégie préemptive. Pour rappel, un traitement préemptif correspond à l'initiation d'une thérapie antivirale du fait de la détection d'une virémie CMV, selon les critères de chaque centre et le choix des cliniciens.

La virémie à CMV est caractérisée par la détection et la quantification de l'ADN viral par technique PCR dans le sang. Les « blips » représentent un unique épisode de PCR CMV positive, sans nécessité d'introduction d'un traitement préemptif. Les charges virales détectables non quantifiables n'ont pas été considérées comme des réplifications virales.

La définition du risque d'infection à CMV est fondée sur celle de Marty et al. préalablement explicitée. Ainsi, les critères suivants classent les patients à haut risque d'infection :

- un donneur HLA-apparenté avec un « mismatch » A, B ou DR
- un donneur non apparenté avec un « mismatch » HLA A, B, C ou DRB1
- un donneur haplo-identique

- d'un greffon issu de sang de cordon
- l'apparition d'une GHVD de grade supérieur ou égal à 2 ou nécessitant une corticothérapie par prednisone ou équivalent ≥ 1 mg/kg/jour (26).

VI. Analyses statistiques

Les données démographiques et cliniques des patients ainsi que de l'allogreffe sont caractérisées par des statistiques descriptives, exprimées en nombres et pourcentages pour les variables qualitatives et en médiane et espace interquartile (Q1–Q3) ou moyenne \pm écart type pour les variables quantitatives. La comparaison entre les groupes selon le statut csCMVi a été réalisée avec un test du Khi2 ou de Fisher exact, selon la taille de l'effectif, pour les variables qualitatives et un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les facteurs associés à la probabilité d'avoir une csCMVi à 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie ont été identifiés à l'aide d'un modèle de régression logistique. Dans un premier temps une analyse univariée a été réalisée pour sélectionner les variables ayant une p-value inférieure à 0,2. Ces variables, après vérification de l'absence de colinéarité entre elles, ont été introduites dans un modèle multivarié avec une méthode de sélection automatique (stepwise).

Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif. Toutes ces études statistiques ont été faites sur les logiciels SAS v9.4 et RStudio version 1.2.1578.

RESULTATS

I. Diagramme de flux

Entre le 4 mars 2020 et le 31 mai 2021, 235 allogreffes ont été réalisées dans les quatre centres de l'étude. Au total, 119 patients ont été identifiés par les investigateurs de chaque hôpital comme relevant d'une indication théorique de prophylaxie primaire par letermovir, ou ont bénéficié de ce traitement. Le délai d'un mois sans prophylaxie n'a pas été atteint pour 18 patients, parmi lesquels 5 qui sont décédés avant son arrêt. Neuf n'ont finalement pas bénéficié d'une prophylaxie par letermovir et 4 patients ont eu le letermovir en prophylaxie secondaire exclusivement. Un patient a nécessité une seconde allogreffe hors période d'étude, du fait du rejet de la première. Le letermovir a été suspendu plus d'un mois chez un patient ayant nécessité une prise en charge par d'autres antiviraux. Neuf dossiers avaient des données manquantes. Finalement, 77 inclusions ont pu être comptabilisées (figure 9).

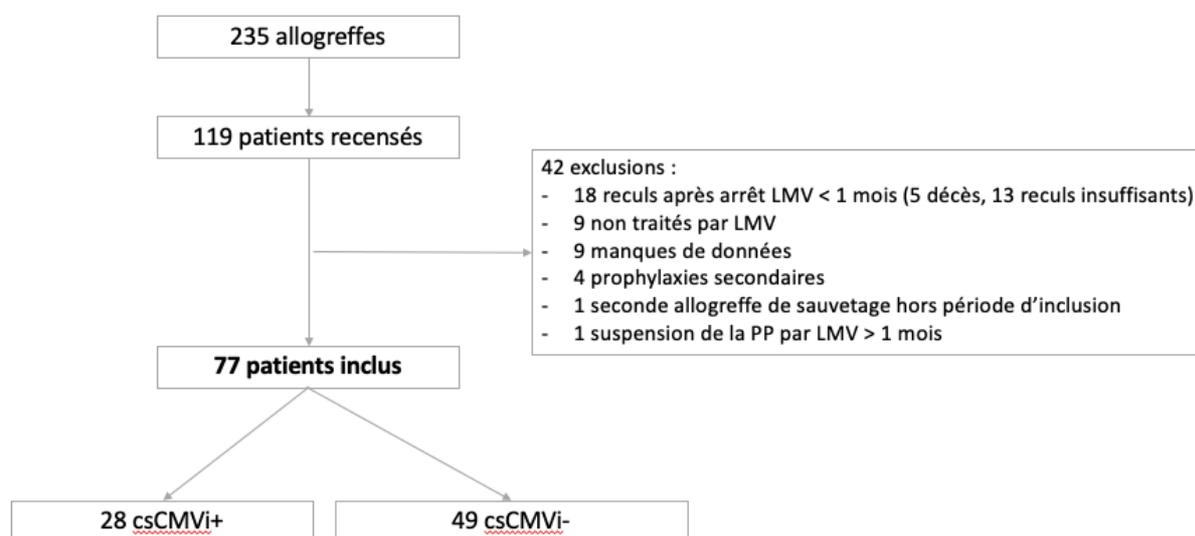


Figure 9 : diagramme de flux (LMV : letermovir ; PP : prophylaxie primaire)

II. Caractéristiques démographiques de la population

Les caractéristiques des 77 patients inclus sont résumées dans le tableau 3. La médiane d'âge de ces 39 hommes et 38 femmes est de 54 ans (45-61) au moment de l'allogreffe. Tous les receveurs sont séropositifs pour le CMV. Les diagnostics hématologiques les plus représentés sont la leucémie aiguë (n = 50, 65%), principalement myéloïde (LAM) (n = 43, 55%), suivie des syndromes myélodysplasiques (SMD) (n = 10, 13%). Au moment de la greffe, 57 patients (74%) sont en rémission complète (RC), dont 43 (56%) en première RC. Quarante-sept (61%) patients sont en première ligne de traitement et 5 (6%) bénéficient d'une seconde allogreffe.

Les donneurs, avec une médiane d'âge 29 ans (29-35), sont quant à eux principalement des hommes (n = 50, 62%). Soixante-deux pourcent des donneurs ont une sérologie CMV positive (n = 45) (données manquantes : n = 3).

Les CSP représentent la source de CSH la plus utilisée (n = 66, 86%) et les conditionnements atténués sont majoritaires (n = 61, 79%). Aucun traitement par alemtuzumab n'a été réalisé.

En prophylaxie de la GVH, la ciclosporine est prescrite la plupart du temps (n = 71, 92%), souvent associée au mycophénolate mofétil (MMF) (n = 50, 65%). Le cyclophosphamide post-greffe et une prévention par sérum anti-lymphocytaire (SAL) sont réalisés respectivement dans 38% (n = 29) et 62% (n = 48) des cas.

En moyenne, la durée de suivi après arrêt de la prophylaxie primaire par letermovir s'élève à 163 ± 36 jours.

	Total (n=77)	csCMVi+ (n=28, 36%)	csCMVi- (n=49, 64%)	p
RECEVEUR				
Sexe masculin n (%)	39 (51)	16 (57)	23 (47)	0.5322
Age	52 (24-72)	53 (24-72)	51 (24-72)	
Diagnostique hématologique n (%)				
LA	50 (65)	17 (61)	33 (67)	0.735
SMD	10 (13)	5 (18)	5 (10)	0.483
SMP	6 (8)	3 (11)	3 (6)	0.662
Lymphome	5 (7)	2 (7)	3 (6)	1
Aplasie médulaire	5 (7)	1 (4)	4 (8)	0.648
Statut à la greffe n (%)				
RC	57 (74)	20 (71)	27 (55)	
RP	3 (4)	1 (4)	2 (4)	
Progressif	16 (21)	6 (21)	10 (20)	
Non traité	1 (1)	1 (4)	0 (0)	
Lignes de traitement avant allogreffe n (%)				
0	47 (61)	16 (57)	31 (63)	
1	19 (25)	7 (25)	12 (25)	
>ou=2	11 (14)	5 (18)	6 (12)	
ATCD allogreffe	5 (7)	3 (11)	2 (4)	0.273
ATCD autogreffe	3 (4)	2 (7)	1 (2)	0.273
DONNEUR				
Sexe masculin n (%)	50 (62)	16 (62)	34 (62)	0.5787
Age	34 (20-66)	33 (20-55)	34 (20-66)	
Statut sérologique n (%)				
R+/D-	29 (38)	13 (50)	16 (32)	0.249
R+/D+	45 (58)	13 (50)	32 (68)	0.249
GREFFE n (%)				
Source				
CSP	66 (86)	23 (82)	43 (88)	0.516
MO	8 (10)	3 (11)	5 (10)	1
USP	3 (4)	2 (7)	1 (2)	0.550
Conditionnement				
MAC	16 (21)	5 (18)	11 (22)	0.852
RIC	61 (79)	23 (82)	38 (78)	0.852
ICT	10 (13)	2 (7)	8 (16)	0.312
SAL	48 (62)	17 (61)	31 (63)	
Compatibilité HLA				
Génoïdétique	15 (20)	6 (21)	9 (18)	0.890
Haploïdétique	15 (20)	5 (18)	10 (20)	1
Phéno 10/10	33 (43)	11 (39)	22 (45)	0.963
Phéno 09/10	11 (14)	4 (14)	7 (14)	1
Prophylaxie GVH				
Ciclosporine	71 (92)	24 (86)	47 (96)	0.244
Tacrolimus	26 (34)	9 (32)	17 (35)	1
MMF	50 (65)	18 (64)	32 (65)	1
MTX	14 (18)	2 (7)	12 (25)	0.112
EDX post	29 (38)	9 (32)	20 (41)	0.610
GVHD				
GVHDa	46 (60)	19 (68)	27 (55)	0,337
GVHDc	31 (40)	17 (61)	14 (29)	0,012
Corticothérapie ≥ 1mg/kg/j	24 (31)	15 (45)	9 (18)	0,003
HAUT RISQUE n (%)	58 (75)	25 (89)	33 (67)	0.061

Tableau 3 : caractéristiques des patients de l'étude (CSP, cellules souches périphériques ; EDX post, cyclophosphamide post-greffe ; GVHDa et GVHDc, maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique ; ICT, irradiation corporelle totale ; LA, leucémie aiguë ; MAC : conditionnement myéloablatif ; MMF, mycophénolate mofétil ; MO, moelle osseuse ; MTX, méthotrexate ; phéno 09/10 et 10/10, donneur phéno-identique avec compatibilité HLA 09/10 et 10/10 ; RC, réponse complète ; RIC, conditionnement d'intensité réduite ; RP, réponse partielle ; SAL, sérum anti-lymphocytaire ; SMD, syndrome myélodysplasique ; SMP, syndrome myéloprolifératif ; USP : unités de sang placentaire).

III. Letermovir

Le délai médian d'instauration de la prophylaxie primaire par letermovir est de 1 jour (1-5) après l'allogreffe. Elle est poursuivie jusqu'à J105 (99-127), soit pendant une durée médiane de 103 jours (97-125). Chez 70 des patients inclus (91%), le letermovir est initialement prescrit à une posologie de 240 mg par jour, du fait de son association à la ciclosporine.

Les effets secondaires décrits sont rares : une dysgueusie est rapportée chez 2 patients (2,6%) et une insuffisance rénale est imputée au letermovir chez l'un des deux. Ces effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement chez un seul des patients inclus dans l'étude.

Sous prophylaxie, aucun patient de la cohorte n'a présenté de « blip » mais 4 ont eu une csCMVi, parmi lesquels 1 a été atteint d'une maladie à CMV digestive. Après arrêt de la prophylaxie, 2 patients ont présenté un « blip », n'ayant pas nécessité l'instauration d'une thérapie préemptive.

IV. Description des csCMVi après arrêt du letermovir et des patients concernés

Parmi les 77 patients inclus, 28 ont présenté une csCMVi (36%) après l'arrêt de la prophylaxie par letermovir. Il s'agit principalement d'hommes (n = 16, 43%) dont la médiane d'âge s'élève à 53 ans (24-72). Vingt-cinq d'entre eux (89%) sont considérés à haut risque d'infection selon les critères définis préalablement. Le statut sérologique vis-à-vis du CMV de leur donneur est négatif (n = 13) dans la moitié des cas.

La première CV positive et la CV maximale s'élèvent respectivement à 3,40 log/mL (3,11-3,98) et 3,90 log/mL (3,35-4,60). Cette répllication virale est détectée à J147 post-greffe (130-176). Le délai médian entre l'arrêt du letermovir et la première PCR CMV positive est de 36 jours (23-53). Les csCMVi surviennent majoritairement dans les deux premiers mois après la suspension du letermovir (n = 25, 89%) (diagramme 1).

Un traitement préemptif (n = 25, 89%) ou curatif (n = 3, 11%) est initié après un délai médian de 6 jours (2-17) après la première CV positive, pour une durée médiane de 28 jours

(21-40). Le délai médian d'initiation d'un traitement anti-CMV est donc de 50 jours (32- 65) après l'arrêt du letermovir.

Au moment de la csCMVi, 19 patients (68%) présentent une hypogammaglobulinémie dont la valeur médiane s'élève à 7,10 g/L (5,02-9,15), mais également une lymphopénie mesurée à 0,69 G/L (0,48-1,00). Le taux médian de LT CD4+, évalué dans les 6 semaines précédant la première CV positive, est de 100 par mm³ (79-153). De plus, 8 patients (29%) nécessitent encore la prise de traitements immunosuppresseurs lors la csCMVi.

Concernant le traitement de ces csCMVi, le valganciclovir représente la molécule la plus choisie (n = 24, 86%), suivie du ganciclovir (n = 9, 32%) et du foscarnet (n = 5%). Le maribavir n'a jamais été prescrit et le letermovir a été utilisé en stratégie préemptive chez un patient. Différentes thérapies peuvent se succéder pour un même patient. Le délai entre la première CV positive et l'obtention d'une charge virale non détectable atteint 21 jours (14-40). Trois maladies à CMV ont été diagnostiquées, toutes de localisation digestive. Parmi les 3 patients concernés, 2 étaient aussi atteints d'une GVHDc digestive. Dans les suites de l'épisode de csCMVi survenu après l'arrêt du letermovir, 2 patients ont présenté un nouvel épisode de csCMVi.

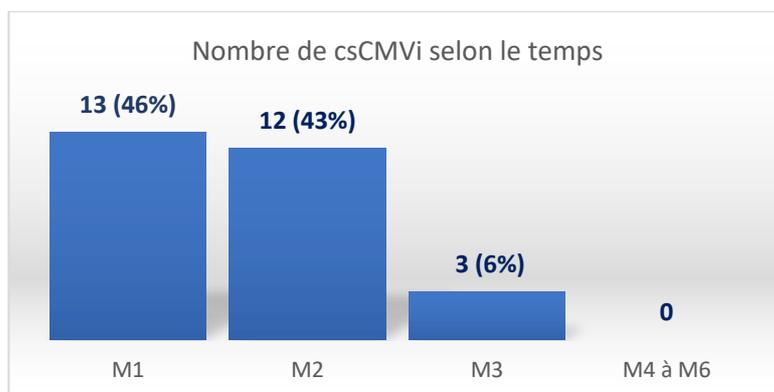


Diagramme 1 : répartition des csCMVi après arrêt de la prophylaxie par letermovir selon le temps.

V. Facteurs de risque de csCMVi

A. Comparaison des groupes csCMVi+ et csCMVi-

En moyenne, les patients du groupe csCMVi+ sont plus âgés (53 (24-72) vs 51 (24-72)). Ils ont reçu plus de lignes de traitement (0,75 vs 0,59). De plus, les patients à haut risque d'infection sont plus nombreux (n = 25, 89% vs n = 33, 67%) dans la population csCMVi+.

L'âge des donneurs est quant à lui similaire entre les deux groupes, avec une médiane calculée à 33 (20-55) et 34 (20-66) ans. Cependant, les donneurs du groupe csCMVi+ ont plus fréquemment un statut sérologique négatif vis-à-vis du CMV (n = 13, 50% vs n = 16, 32%).

L'intensité du conditionnement et les traitements immunosuppresseurs utilisés sont semblables entre les deux groupes et un traitement par SAL en prophylaxie de la GVHD a notamment été réalisé dans une proportion de cas équivalente (n = 17, 61% vs n = 31, 63%). Les CSP représentent la principale source de CSH dans les 2 populations (n = 23, 82% vs n = 43, 88%).

Concernant la prophylaxie primaire par letermovir, sa durée de prescription est équivalente (105 (99-105) jours vs 104,5 (99-127) jours), tout comme son délai d'initiation après l'allogreffe (1 jour).

Les délais de sortie d'aplasie et de prise de greffe sont similaires dans les deux groupes, avec une médiane de 16 (14-20) jours pour atteindre un taux de PNN $\geq 0,5$ G/L, et de 11 (10-20) et 15,5 (13-32,5) jours pour des plaquettes ≥ 20 et 50 G/L, respectivement. Toutefois, les valeurs médianes des lymphocytes, des LT CD4 + et des gammaglobulines, marqueurs de la reconstitution immunitaire des patients allogreffés, ont tendance à être inférieures dans le groupe csCMVi+ en comparaison au groupe csCMVi- (Figure 9).

Après son utilisation en prophylaxie primaire, letermovir a également été prescrit en prophylaxie secondaire dans 17 % des cas (n = 13), principalement chez les patients du groupe csCMVi+ (n=11).

Quatre (8,16%) décès sont survenus dans le groupe csCMVi- : 3 d'entre eux du fait d'une rechute de l'hémapathie et 1 à cause d'une GVHD associée à une complication infectieuse. Les raisons du décès du seul patient appartenant au groupe csCMVi+ sont quant à elles multiples : GVHD dans un contexte de réapparition de l'hémapathie maligne, maladie à CMV digestive et PRES syndrome.

Au total, 6 recherches de résistance du CMV ont été demandées, dont 5 chez des patients appartenant au groupe csCMVi+. Parmi ces dernières, les mutations A972V et E506D (proche de A505V), toutes deux dans UL54 et conférant une résistance au ganciclovir et au cidofovir, ont été mises en évidence chez 2 individus ayant été exposés au ganciclovir.

B. Analyses univariées

En analyse univariée, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les caractéristiques des donneurs, qu'il s'agisse de leur sexe ($p = 0,579$) ou de leur statut sérologique vis-à-vis du CMV ($p = 0,181$). De la même manière, il n'existe pas non plus de différence significative entre les modalités de l'allogreffe (intensité de conditionnement, source de CSH ou thérapies immunosuppressives utilisées). La reconstitution immunitaire post-allogreffe, la fréquence de GVHDa ($p = 0,337$) ou encore la durée de traitement par letermovir ($p = 0,800$) ne varient pas significativement entre les deux groupes. Enfin, la stratification du risque d'infections à CMV n'est pas non plus associée significativement aux csCMVi ($p = 0,060$).

La GVHDc est quant à elle associée de manière significative à la survenue de csCMVi ($p = 0,012$). C'est également le cas de son traitement par corticothérapie ≥ 1 mg/kg/jour ($p = 0,003$).

C. Analyse multivariée

La GVHDc est aussi associée de manière significative à la survenue d'une csCMVi en analyse multivariée, avec un « odds ratio » (OR) estimé à 4,33 (IC95% : 1,394-13,455 ; $p =$

0,011). De plus, la corticothérapie $\geq 1\text{mg/kg/jour}$ pour le traitement d'une GVHDc augmente le risque de csCMVi (OR=11,30, IC95 : 2.864-44.624 ; $p = 0,0005$) de manière indépendante. Ce modèle statistique s'affranchit de la colinéarité entre ces deux variables et sa performance se vérifie avec une AUC calculée à 0,838 (Tableau 4).

A)	csCMVi+		csCMVi-	
	M3	M6	M3	M6
L	0,56 (0,27-0,70)	0,89 (0,53-1,36)	0,52 (0,30-0,72)	1,17 (0,59-2,11)
CD4	100 (77-128)	179 (97-205)	106 (70-200)	200 (100-300)
γ globulines	6,55 (4,15-8,90)	6,40 (4,30-8,10)	6,90 (4,75-8,50)	6,70 (5,20-8,33)

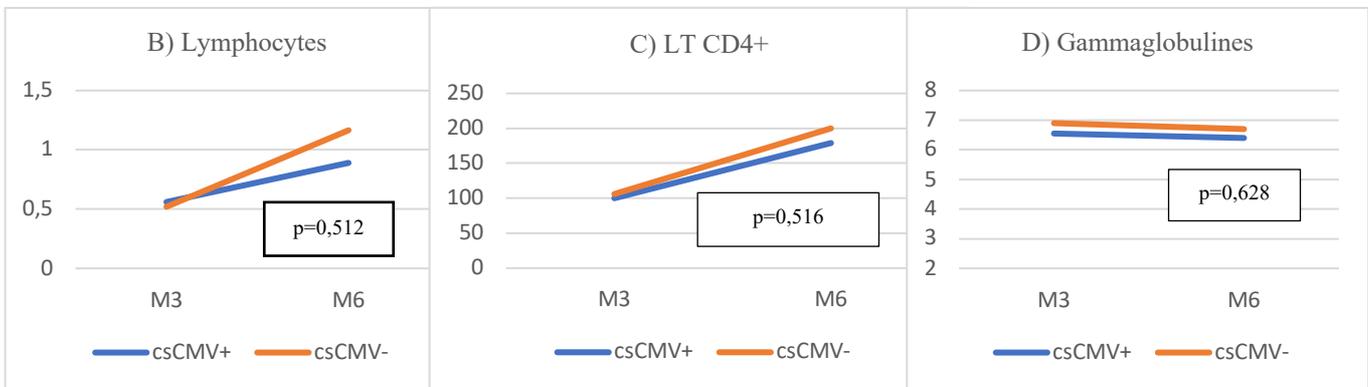


Figure 9 : A) valeurs médianes (Q1-Q3) des taux de B) lymphocytes (L), C) LT CD4+ (CD4+) et D) gammaglobulines (γ globulines) à M3 et M6 post-allogreffe.

A)	OR	IC95	<i>p</i>
Corticothérapie pour GVHDc	11.304	[2.864-44.624]	0.0005
R+/D-	5.319	[1.420-19.923]	0.0131
MAC	1.142	[0.266-4.899]	0.8583

Tableau 4 : facteurs de risque de csCMVi en analyse multivariée (GVHDc, réaction du greffon contre l'hôte chronique ; MAC, conditionnement myéloablatif).

DISCUSSION

I. Caractéristiques de la population d'étude

Conformément à l'AMM française ainsi qu'aux recommandations françaises (52) et européennes de grade 1A (34), préconisant la mise en place d'une prophylaxie primaire anti-CMV par letermovir chez les patients ayant une sérologie pré-greffe positive pour ce virus, tous les allogreffés inclus dans notre étude sont bien R+.

Les caractéristiques de la population de notre travail sont semblables aux cohortes publiées sur le CMV en termes d'âge des receveurs, de ratio hommes/femmes des receveurs et donneurs, de proportion de donneurs séropositifs. La LA, principale indication d'allogreffe, reste la pathologie hématologique la plus représentée dans notre cohorte (65%), suivie des SMD et lymphomes. Les compatibilités HLA des donneurs sont également semblables à celles décrites dans la littérature et notamment dans l'essai de phase 3 de Marty et al. (26). Par ailleurs, conformément aux pratiques actuelles, les CSP représentent la source de CSH la plus largement utilisée. L'intensité du conditionnement (21% de MAC) correspond aux données de vie réelle (49)(53). La ciclosporine est utilisée dans la grande majorité des cas en prophylaxie de la GVHD et le SAL deux fois plus souvent par rapport à l'essai clinique de phase 3 de Marty et al. .

Un nombre important de patients inclus dans notre étude est considéré à haut risque d'infection selon les critères préalablement définis (75%), s'expliquant par la longue période d'étude avec pour corolaire une augmentation de la survenue de GVHD nécessitant une corticothérapie. En effet, recueillie au moment de la randomisation, l'incidence des GVHD est négligeable dans l'étude de phase 3 de Marty et al. .

Au total, plus d'un tiers des patients inclus dans notre travail a présenté une csCMVi dans les 6 mois suivant l'arrêt de la prophylaxie et 89% d'entre eux ont rempli au cours de la

période d'étude au moins un critère les classant à haut risque d'infection. En accord avec ces données, Hill et al. constatent, dans leur cohorte de 21 patients allogreffés d'USP comparée à une cohorte historique de 40 patients, la perte du bénéfice de la prophylaxie primaire par letermovir en termes d'incidence de csCMVi dans les trois mois suivant son arrêt. En effet, 19% des patients ont présenté une csCMVi sous letermovir et 50% dans les trois mois suivant son arrêt (54).

II. Modalités d'utilisation du letermovir

En pratique, le letermovir s'utilise le plus souvent à une dose de 240 mg par jour, la prescription concomitante de ciclosporine étant fréquente. En effet, ce traitement immunosuppresseur inhibe le catabolisme du letermovir en agissant sur le cytochrome OATP1B, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques du traitement prophylactique. La posologie du letermovir doit par conséquent être diminuée (55).

En accord avec les premières études en vie réelle, le letermovir semble très efficace, 4 csCMVi seulement ayant été rapportées sous prophylaxie dans notre cohorte de 77 patients. En effet, parmi 25 patients allogreffés, Anderson et al. ont constaté une incidence de csCMVi à 100 jours post greffe similaire, estimée à 4% (51). Ce bénéfice se traduit non seulement par un impact favorable sur la morbi-mortalité des patients, mais également sur le nombre de ré-hospitalisations et leur durée dans une étude post-hoc de l'essai de phase 3 de Marty et al. (56), ainsi que sur le rapport coût/efficacité de cette prise en charge (57).

Dans ce travail, le plus long délai d'instauration du letermovir post-greffe par rapport aux recommandations de la SFGM-TC, qui préconise de le commencer dès J1, s'explique par le fait qu'au moment de l'obtention de l'AMM, ces recommandations n'étaient pas encore éditées et que dans l'étude de phase 3 de Marty et al. , la prophylaxie était débutée entre J0 et J28. Une analyse complémentaire à l'essai clinique de Marty et al. s'est intéressée aux patients

présentant une charge virale positive lors de la randomisation. Bien que dans cette population, le letermovir a permis de réduire significativement le nombre de csCMVi et a montré une tendance à la diminution de la mortalité par rapport au placebo, la proportion de csCMVi est supérieure à celle des patients de l'étude principale. Les auteurs incitent donc à débiter le letermovir précocement (58).

Par ailleurs, les 4 centres respectent la durée de traitement indiquée dans l'AMM, bien que la prescription de letermovir soit de plus en plus fréquemment prolongée en cas d'immunosuppression persistante. En effet, notre travail confirme, de la même manière que les premières études en vie réelle, l'excellent profil de tolérance de ce traitement. Le principal effet secondaire déclaré dans notre cohorte est la dysgueusie et n'a conduit à l'arrêt de la prescription que dans un nombre négligeable de cas. Cette facilité de maniement permet une utilisation plus large du letermovir. Les cliniciens n'hésitent donc plus à prolonger sa prescription, comme le propose une étude rétrospective monocentrique de 20 patients, qui souligne la persistance de l'efficacité du letermovir lorsqu'il est poursuivi sur durée médiane de 182 jours, avec une seule csCMVi rapportée sous prophylaxie primaire (59). Un essai clinique de phase 3, randomisé versus placebo, évaluant la sécurité et l'efficacité de la prolongation du letermovir jusqu'à J200 post-allogreffe chez les R+, est en cours d'analyse (NCT03930615). Par ailleurs, le letermovir en prophylaxie secondaire semble aussi apporter un bénéfice en prévenant les csCMVi, selon une étude multicentrique portant sur 80 patients ayant bénéficié de ce traitement en phase d'ATU (60). Les données de Lin et al. confirment ces résultats, aucun des 14 patients sous letermovir en prophylaxie secondaire n'ayant présenté de csCMVi (61). Les praticiens ont jugé bénéfique de prescrire le letermovir dans cette indication pour un tiers des patients de notre cohorte, bien que cela ne fasse pas encore l'objet de recommandations.

III. Résistances aux traitements anti-cytomégalovirus

Concernant la problématique de l'apparition de résistances aux traitements anti-CMV, une durée prolongée (≥ 3 mois, avant ou après l'allogreffe) de traitement anti-CMV et une activité infra-thérapeutique de ces molécules, à l'origine d'une réplication virale incomplète, favorisent la survenue de mutations du virus. De la même manière, une exposition préalable à une prophylaxie antivirale, une déplétion cellulaire T, de hauts niveaux de charge virale ainsi que la récurrence des infections jouent aussi un rôle sur l'apparition de résistances (5). Dans notre étude, seules deux mutations, toutes deux dans UL54 et conférant des résistances au ganciclovir et au cidofovir, ont été identifiées, chez des patients appartenant au groupe csCMVi+. L'un des deux patients concernés avait préalablement présenté une csCMVi sous letermovir, mais aucun des facteurs de risque cités n'a été retrouvé chez l'autre. Par ailleurs, aucune mutation entraînant une perte d'efficacité du letermovir n'a été diagnostiquée sur l'ensemble de notre cohorte.

D'après l'étude rétrospective multicentrique de Sassine et al. comparant 123 patients allogreffés traités par letermovir à 414 patients n'ayant pas eu ce traitement, la prophylaxie primaire par letermovir confère un rôle protecteur contre le développement d'infections à CMV résistantes ou réfractaires (62). L'observatoire français multicentrique « NAViRe » est actuellement ouvert et s'intéresse notamment aux résistances aux antiviraux chez les allogreffés de CSH (87RI18_0011).

IV. Caractéristiques des infections à cytomégalovirus après arrêt du letermovir

Rares sont les articles s'étant focalisés sur les csCMVi survenant après l'arrêt du letermovir. Parmi eux, celui de Chen et al. rapportait déjà que les csCMVi se déclarent principalement dans les deux mois suivant l'arrêt de la prophylaxie par letermovir (53), avec un délai médian de 33 jours dans leur cohorte de 60 allogreffés. La faible puissance de notre étude, due à son manque d'effectif, n'a pas permis de démontrer une différence significative

des taux de lymphocytes, LT CD4⁺ ou gammaglobulines à M3 et M6 post-allogreffe entre les deux groupes et l'évaluation de l'état immunitaire n'est pas décrite au moment de l'arrêt de la prophylaxie. On constate que les infections à CMV surviennent chez des patients toujours considérés comme fortement immunodéprimés du fait de leur lymphopénie et/ou hypogammaglobulinémie persistantes. De plus, leur déficit en LT CD4⁺ se rapproche du seuil de 100/mm³ retenu comme étant à risque d'infection à CMV chez les personnes atteintes du SIDA, bien que chez les allogreffés, aucun chiffre ne fasse l'objet de consensus. Par ailleurs, un peu moins d'un tiers des patients du groupe csCMVi⁺ nécessite encore la prise de traitements immunosuppresseurs lors de l'infection. Chez ces individus, la période à risque d'infection à CMV semble donc différée par rapport à celle décrite historiquement par Tomblyn et al. puis Mehta et al. (Figure 1)(1)(2). Cependant, on remarque qu'à partir du 4^e mois après l'arrêt du letermovir, le risque paraît négligeable, correspondant possiblement au temps nécessaire pour une reconstitution immunitaire suffisante.

Avant la mise en place des stratégies prophylactiques et préemptives, les maladies à CMV, au sombre pronostic, atteignaient majoritairement le poumon (12). Depuis, grâce aux évolutions de prise en charge, les maladies à CMV touchent surtout le tractus digestif et leur incidence a nettement diminué jusqu'à devenir nulle dans certaines cohortes déjà citées bénéficiant d'une prophylaxie anti-CMV (50)(59).

Après l'arrêt du letermovir, le valganciclovir représente dans notre travail la molécule la plus utilisée à visée préemptive, pour une durée médiane de 21 jours, concordant exactement avec les données de vie réelle de l'étude de Mori et al. . En corollaire, leur équipe constate que la prophylaxie administrée à 114 patients permettait de raccourcir le temps de traitement préemptif ou curatif, en comparaison aux 571 contrôles n'ayant pas eu de letermovir (50). Les niveaux de charges virales retenus pour débiter une thérapie anti-CMV ne font pas l'objet de consensus, mais Einsele et al. préconisent une initiation à des seuils variables selon le risque

d'infection à CMV, la présence ou non d'une administration de letermovir et le délai post-greffe (63) (figure 10).

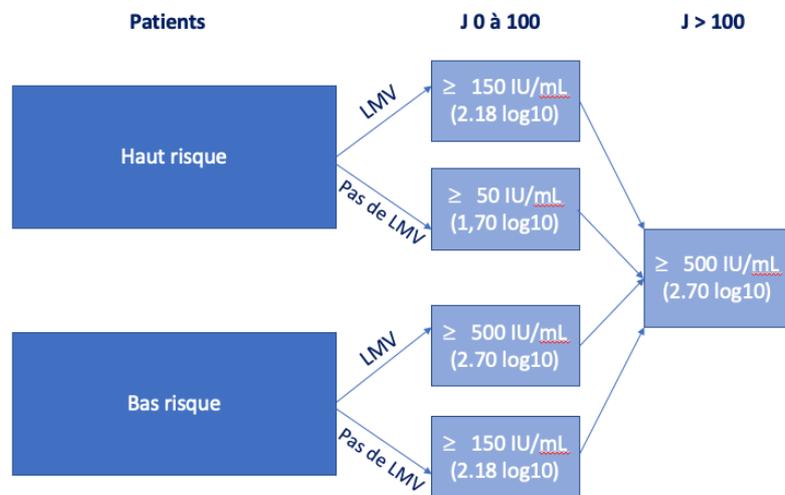


Figure 10 : seuils de traitement proposés pour débiter un traitement préemptif, inspiré de Einsele et al. (63)(LMV : letermovir).

V. Facteurs de risque d'infections à cytomégalovirus après arrêt du letermovir

Bien que rétrospectif et fondé sur un petit effectif, empêchant notamment d'évaluer les « odds ratio » de façon précise, notre travail montre qu'après l'arrêt de la prophylaxie par letermovir chez les patients R+ allogreffés, les principales prédispositions aux csCMVi se révèlent être la GVHDc et/ou sa prise en charge par corticothérapie à posologie supérieure ou égale à 1 mg/kg/jour, de manière indépendante l'une de l'autre.

Cela signifie également qu'après suspension du letermovir, malgré le fait qu'ils surviennent plus fréquemment dans le groupe csCMVi+, le rôle des facteurs de risque habituels et connus, tels qu'un conditionnement intensif, un donneur séropositif ou même l'apparition d'une GVHDa, tend à s'amenuiser. Le surrisque engendré par certains d'entre eux, comme la chimiothérapie par cyclophosphamide post-greffe, paraît actuellement prévenu par l'administration de letermovir, comme l'avancent Bansal et al. (59). En effet, des travaux menés avant l'essai de phase 3 de Marty et al. ont démontré que le cyclophosphamide post-greffe en

prévention de la GVHD favorise les infections à CMV (64)(65), or il n'est pas identifié comme facteur de risque dans notre travail. La même hypothèse peut s'appliquer à la GVHDa, survenant par définition avant J100 et par conséquent chez des patients encore sous prophylaxie anti-CMV. Enfin, selon l'étude menée sur 269 patients allogreffés d'Özdemir et al. , l'infection ou la maladie à CMV précoce est un facteur de risque important d'infection ou de maladie à CMV tardive (30). Or dans notre étude, malgré le fait que la moitié des patients concernés par la survenue d'une csCMVi durant la prophylaxie par letermovir a présenté un nouvel épisode après son arrêt, cette association ne s'est pas révélée significative. Toutefois, il semble pertinent de poursuivre une surveillance attentive de ces individus.

Par ailleurs, notre travail est en accord avec la seule étude comparant l'impact des différentes sources de CSH sur les infections à CMV. En effet, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre elles, sur un effectif de 753 patients allogreffés (66). La réalisation d'un traitement par SAL ou par rituximab après la greffe, provoquant pourtant des lymphopénies prolongées, ne paraît pas non plus accroître la probabilité de csCMVi dans notre cohorte.

Évidemment, ces résultats doivent être interprétés avec précautions et des analyses ultérieures, à plus grande échelle et si possible prospectives devront être menées afin de les confirmer. De plus, il semble dorénavant pertinent d'établir le lien entre les différents facteurs de risque cliniques de csCMVi et des critères biologiques, marqueurs de la reconstitution immunitaire du patient dans les suites de son allogreffe et plus particulièrement de son immunité spécifique vis-à-vis du CMV.

VI. Reconstitution immunitaire et risque d'infections à cytomégalovirus

Hakki et al. ont démontré sur un effectif de 137 patients que la présence d'une GVHD de grade ≥ 2 , l'utilisation de SAL ou d'une ICT dans le conditionnement, un taux de CD4 <

100/mm³ ou de CD8 < 50/mm³ à 3 mois de l'allogreffe, un mismatch HLA ou un donneur non apparenté sont associés à une récupération différée des fonctions CD4 à trois mois de l'allogreffe. Les auteurs précisent que, même s'il existe une bonne reconstitution T, la corticothérapie empêche la réponse des LT CD4+ contre le CMV (67), favorisant de cette manière la réplication virale, ainsi que l'article de Lilleri et al. l'avait déjà rapporté (7).

Or le rôle de certains de ces facteurs de risque sur la survenue des csCMVi se voit lui aussi probablement contrebalancé par l'utilisation récente du letermovir. Pour autant, le risque de csCMVi après la prophylaxie par letermovir reste corrélé aux capacités immunitaires spécifiques du patient contre ce virus au moment de son arrêt. Dans leur étude de phase 3, Marty et al. ont déjà remarqué une augmentation des csCMVi une fois la prophylaxie stoppée. Ils avancent l'hypothèse que les csCMVi tardives peuvent être dues à une reconstitution immune différée, autrement dit un défaut de CTL, du fait d'une GHVD ou de traitements immunosuppresseurs notamment.

De plus, en diminuant le nombre de csCMVi des patients allogreffés et donc leur exposition au virus, le letermovir diffère la reconstitution cellulaire T spécifique. Effectivement, du fait de son mécanisme d'action inhibant les étapes finales du cycle de réplication viral, il empêche l'initiation d'une réponse immune, en comparaison au ganciclovir (68)(69). L'étude de Hill et al. (54) en est une bonne illustration : en effet, aucun des patients n'ayant présenté une csCMVi après l'arrêt du letermovir n'a eu de csCMVi durant la prophylaxie, limitant donc les contacts entre le système immunitaire du patient et les protéines virales. De la même manière, la publication de Sharma et al. rapporte que le nombre d'infections à CMV entre J100 et J180 post-allogreffe est significativement plus important chez les 32 patients ayant bénéficié d'une prophylaxie primaire par letermovir, en comparaison aux 101 traités uniquement par valaciclovir, molécule sans activité anti-CMV (70). Gabanti et al. constatent quant à eux un taux moindre de CTL à J90 et 120 post-allogreffe chez les 30 patients

de leur étude ayant eu du letermovir, en comparaison aux 31 ayant eu un traitement préemptif (71).

Finalement, les capacités fonctionnelles des CTL correspondent au meilleur reflet de la réponse immunitaire anti-CMV du patient, bien plus fiables que les taux de lymphocytes et notamment de LT CD4+, ou encore de gammaglobulines. Ces derniers gardent toutefois l'avantage d'être plus facilement accessibles en pratique pour le moment. Il devient donc intéressant de trouver des outils mesurant la réponse immune provoquée par le CMV, dans le but d'identifier les populations à risque qui bénéficieraient par conséquent de la poursuite de la prophylaxie par letermovir.

VII. L'avenir : la surveillance immunologique pour le management du letermovir

Les recommandations de 2017 de l'ECIL préconisent un monitoring de la fonction immunologique T-spécifique des patients allogreffés afin de guider la prise en charge préemptive anti-CMV. En effet, le test ELISpot (« enzyme-linked immunosorbent spot ») quantifie, sans les différencier, les LT CD4+ et CD8+ produisant de l'interféron γ (IFN- γ) après stimulation spécifique par les peptides IE-1 et pp65 de ce virus (72). Le test immuno-enzymatique (ELISA) du QuantiFERON-CMV se base, quant à lui, sur la détection de la libération de l'IFN- γ produit par les LT CD8+ après stimulation antigénique (73). Jusqu'à présent, le manque d'essai cliniques plus larges dans cette population explique probablement la place marginale donnée à ces outils par les quatre centres de notre étude, avec seulement 2 tests QuantiFERON-CMV réalisés. Devant l'essor des recherches et les résultats prometteurs d'études prospectives, dont celle de Chemaly et al. évaluant l'immunité cellulaire contre le CMV en utilisant le test ELISpot chez 70 patients (74), de plus en plus d'auteurs incitent à incorporer ces outils dans les décisions thérapeutiques des patients allogreffés, afin de guider l'arrêt de la prophylaxie par letermovir (63).

CONCLUSION

Le cytomégalovirus représente une complication infectieuse fréquente dans les suites d'une allogreffe de CSH, aggravant la morbi-mortalité des patients atteints. Jusqu'à présent, l'arsenal thérapeutique anti-CMV se composait de molécules dont le bénéfice n'a été démontré qu'en stratégie préemptive ou curative, du fait de leur toxicité hématologique et néphrologique. Or l'efficacité et l'excellent profil de tolérance du letermovir ont permis l'obtention de son AMM en prophylaxie primaire, modifiant la prise en charge du cytomégalovirus chez les patients allogreffés.

Notre étude de cohorte rétrospective et multicentrique évalue la survenue des infections cliniquement significatives à CMV après l'arrêt de la prophylaxie par letermovir chez les patients allogreffés, dans le but d'identifier ses facteurs de risque. Il existe encore peu de publications traitant de cette problématique et l'originalité de notre travail représente sa principale force, malgré un petit effectif.

Au total, parmi les 77 patients inclus, 28 (36%) csCMVi ont été rapportées après l'arrêt du letermovir. L'utilisation de la prophylaxie était conforme à l'AMM. L'intensité du conditionnement, la source de CSH ou les thérapies immunosuppressives, influant sur le risque d'infections à CMV avant la prise en charge prophylactique, ne sont pas corrélées à l'apparition d'une csCMVi après l'arrêt du letermovir. En revanche, la GVHDc et/ou son traitement par corticothérapie ≥ 1 mg/kg/jour sont significativement associés à la survenue d'une csCMVi.

Notre étude souligne donc le fait que le letermovir modifie le poids des facteurs de risque connus d'infections à CMV. Bien qu'il soit évidemment nécessaire de confirmer ces résultats dans des travaux à plus grande échelle, ce travail permet également de soulever la question de l'adaptation de la prise en charge du cytomégalovirus après prophylaxie, selon les moyens d'évaluation de la reconstitution cellulaire T-spécifique du CMV. Par ailleurs, des

essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de la poursuite de la prophylaxie pendant une plus longue période chez les patients allogreffés de CSH.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Oct;15(10):1143–238.
2. Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):901–16.
3. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018 Mar;7(1):1–16.
4. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *AR* [Internet]. 2017 Dec 3 [cited 2022 Feb 11];37(12). Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/37/12/6551.abstract>
5. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016 Dec 8;128(23):2624–36.
6. Blyth E, Withers B, Clancy L, Gottlieb D. CMV-specific immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation. *Virulence*. 2016 Nov 16;7(8):967–80.
7. Lilleri D, Fornara C, Chiesa A, Caldera D, Alessandrino EP, Gerna G. Human cytomegalovirus-specific CD4⁺ and CD8⁺ T-cell reconstitution in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and immune control of viral infection. *Haematologica*. 2008 Feb 1;93(2):248–56.
8. Maury S, Mary J-Y, Rabian C, Schwarzingler M, Toubert A, Scieux C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients: Late Immune Defects Following Allogeneic Transplantation. *British Journal of Haematology*. 2001 Dec;115(3):630–41.
9. Storek J, Joseph A, Espino G, Dawson MA, Douek DC, Sullivan KM, et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2001 Dec 15;98(13):3505–12.
10. Özdemir E, St. John LS, Gillespie G, Rowland-Jones S, Champlin RE, Molldrem JJ, et al. Cytomegalovirus reactivation following allogeneic stem cell transplantation is associated with the presence of dysfunctional antigen-specific CD8⁺ T cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3690–7.
11. Reusser P, Riddell SR, Meyers JD, Greenberg PD. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood*. 1991 Sep 1;78(5):1373–80.

12. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2010 Jun;24(2):319–37.
13. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection: CMV seroprevalence. *Rev Med Virol*. 2010 Jul;20(4):202–13.
14. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):786–92.
15. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004 Mar 15;103(6):2003–8.
16. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation: Current Opinion in Hematology. 2014 Nov;21(6):466–9.
17. Gluckman E, Traineau R, Devergie A, Esperou-Bourdeau H, Hirsch I. Prevention and treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplant. *Ann Hematol*. 1992 Jan;64(S1):A158–61.
18. Ljungman P, Brand R. Factors influencing CMV seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica*. 2007 Aug 1;92(8):1139–42.
19. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, Volin L, Ehninger G, Finke J, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013 Nov 7;122(19):3359–64.
20. Schmidt-Hieber M, Tridello G, Ljungman P, Mikulska M, Knelange N, Blaise D, et al. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1755–63.
21. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2427–38.
22. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 1;64(1):87–91.
23. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, et al. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Apr 8;68(8):1420–6.
24. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, Norasetthada L, Maloney DG, Maris MB, et al. Effect of Conditioning Regimen Intensity on CMV Infection in Allogeneic Hematopoietic

Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Jun;15(6):694–703.

25. Ljungman P, Brand R, Hoek J, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, et al. Donor Cytomegalovirus Status Influences the Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplant: A Study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Aug 15;59(4):473–81.
26. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433–44.
27. Ljungman P, Brand R, Einsele H, Frassoni F, Niederwieser D, Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4255–60.
28. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Sep;16(9):1309–14.
29. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High Risk of Death Due to Bacterial and Fungal Infection among Cytomegalovirus (CMV)–Seronegative Recipients of Stem Cell Transplants from Seropositive Donors: Evidence for Indirect Effects of Primary CMV Infection. *J INFECT DIS*. 2002 Feb;185(3):273–82.
30. Özdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de Lima M, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jul;40(2):125–36.
31. El Helou G, Razonable R. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. *IDR*. 2019 Jun;Volume 12:1481–91.
32. Foolad F, Aitken SL, Chemaly RF. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection in adult cytomegalovirus-seropositive hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018 Oct 3;11(10):931–41.
33. Ligat G, Muller C, Alain S, Hantz S. Le complexe terminase, une cible de choix dans le traitement de l'infection à cytomégalo­virus humain. *Med Sci (Paris)*. 2020 Apr;36(4):367–75.
34. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019 Aug;19(8):e260–72.
35. Boutolleau D, Burrel S. Infections à cytomégalo­virus humain en transplantation : diagnostic virologique et traitement antiviral. *Journal des Anti-infectieux*. 2011 Dec;13(4):238–45.
36. Meyers JD, Ljungman P, Fisher LD. Cytomegalovirus Excretion as a Predictor of

Cytomegalovirus Disease after Marrow Transplantation: Importance of Cytomegalovirus Viremia. *Journal of Infectious Diseases*. 1990 Aug 1;162(2):373–80.

37. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, et al. Early Treatment with Ganciclovir to Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Dec 5;325(23):1601–7.

38. Goodrich JM. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 1;118(3):173.

39. Winston DJ. Ganciclovir Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 1;118(3):179.

40. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation: a randomized double-blind study. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):4063–71.

41. Reusser P. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1159–64.

42. Einsele H. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):3002–8.

43. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011 Apr;11(4):284–92.

44. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, et al. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients: Oral maribavir for refractory CMV. *Transplant Infectious Disease*. 2010 Dec;12(6):489–96.

45. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 2;ciab988.

46. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):25–39.

47. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2016 Mar;3(3):e119–27.

48. Verghese PS, Schleiss MR. Letermovir. *Drugs Fut*. 2013;38(5):291.
49. Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Vernaz N, Chalandon Y, Van Delden C, et al. Letermovir Primary Prophylaxis in High-Risk Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Matched Cohort Study. *Vaccines*. 2021 Apr 12;9(4):372.
50. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, Aoki T, Kuriyama T, Kadowaki M, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Apr;56(4):853–62.
51. Anderson A, Raja M, Vazquez N, Morris M, Komanduri K, Camargo J. Clinical “real-world” experience with letermovir for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Transplant* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Sep 30];34(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13866>
52. Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear J-B, Souchet L, et al. Prophylaxie antivirale pour le CMV, l’HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l’adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moëlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 2020 Jan;107(1):S1–6.
53. Chen K, Arbona-Haddad E, Cheng MP, McDonnell AM, Gooptu M, Orejas JL, et al. Cytomegalovirus events in high-risk allogeneic hematopoietic-cell transplantation patients who received letermovir prophylaxis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Feb 6];23(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13619>
54. Hill JA, Zamora D, Xie H, Thur LA, Delaney C, Dahlberg A, et al. Delayed-onset cytomegalovirus infection is frequent after discontinuing letermovir in cord blood transplant recipients. *Blood Advances*. 2021 Aug 24;5(16):3113–9.
55. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letermovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;59(10):1331–9.
56. Golan Y, Tang Y, Mt-Isa S, Wan H, Teal V, Badshah C, et al. Impact of Letermovir Use for Cytomegalovirus Prophylaxis on Re-Hospitalization Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Analysis of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Pharmacoeconomics Open*. 2021 Sep;5(3):469–73.
57. Alsumali A, Chemaly RF, Graham J, Jiang Y, Merchant S, Miles L, et al. Cost-effectiveness analysis of cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients from a US payer perspective. *J Med Virol*. 2021 Jun;93(6):3786–94.
58. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, Wan H, Teal VL, Butterson JR, et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Jun;20(6):1703–11.
59. Bansal R, Gordillo CA, Abramova R, Assal A, Mapara MY, Pereira MR, et al. Extended letermovir administration, beyond day 100, is effective for CMV prophylaxis in patients with

graft versus host disease. *Transpl Infect Dis*. 2021 Apr;23(2):e13487.

60. Robin C, Thiebaut A, Alain S, Sicre de Fontbrune F, Berceanu A, D'Aveni M, et al. Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):978–84.

61. Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, et al. Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Feb 26];21(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13187>

62. Sassine J, Khawaja F, Shigle TL, Handy V, Foolad F, Aitken SL, et al. Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Oct 20;73(8):1346–54.

63. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020 May 7;135(19):1619–29.

64. Tischer J, Engel N, Fritsch S, Prevalsek D, Hubmann M, Schulz C, et al. Virus infection in HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence in the context of immune recovery in two different transplantation settings. *Ann Hematol*. 2015 Oct;94(10):1677–88.

65. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2021 Jun 10;137(23):3291–305.

66. Walker CM, van Burik J-AH, De For TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus infection after allogeneic transplantation: comparison of cord blood with peripheral blood and marrow graft sources. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Sep;13(9):1106–15.

67. Hakki M, Riddell SR, Storek J, Carter RA, Stevens-Ayers T, Sudour P, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):3060–7.

68. Zamora D, Duke ER, Xie H, Edmison BC, Akoto B, Kiener R, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2021 Jul 8;138(1):34–43.

69. Sperotto A, Candoni A, Gottardi M, Facchin G, Stella R, De Marchi R, et al. Cytomegalovirus Prophylaxis versus Pre-emptive Strategy: Different CD4+ and CD8+ T Cell Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021 Jun;27(6):518.e1-518.e4.

70. Sharma P, Gakhar N, MacDonald J, Abidi MZ, Benamu E, Bajrovic V, et al. Letermovir prophylaxis through day 100 post transplant is safe and effective compared with alternative CMV prophylaxis strategies following adult cord blood and haploidentical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Apr;55(4):780–6.

71. Gabanti E, Borsani O, Caldera D, Colombo AA, Ferretti VV, Alessandrino EP, et al. Early T cell reconstitution and cytokine profile may help to guide a personalized management of human cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol*. 2021 Feb;135:104734.
72. El Haddad L, Ariza-Heredia E, Shah DP, Jiang Y, Blanchard T, Ghantaji SS, et al. The Ability of a Cytomegalovirus ELISPOT Assay to Predict Outcome of Low-Level CMV Reactivation in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019 Feb 23;219(6):898–907.
73. Yong MK, Cameron PU, Slavin M, Morrissey CO, Bergin K, Spencer A, et al. Identifying Cytomegalovirus Complications Using the Quantiferon-CMV Assay After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017 Jun 1;215(11):1684–94.
74. Chemaly RF, El Haddad L, Winston DJ, Rowley SD, Mulane KM, Chandrasekar P, et al. Cytomegalovirus (CMV) Cell-Mediated Immunity and CMV Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The REACT Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Feb 20;ciz1210.

THÈSE SOUTENUE PAR : SCHACHERER Mathilde

TITRE :

CYTOMÉGALOVIRUS APRES ARRÊT DE LA PROPHYLAXIE PAR LETERMОВIR CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

CONCLUSION :

Le cytomegalovirus représente une complication infectieuse fréquente dans les suites d'une allogreffe de CSH, aggravant la morbi-mortalité des patients atteints. Jusqu'à présent, l'arsenal thérapeutique anti-CMV se composait de molécules dont le bénéfice n'a été démontré qu'en stratégie préemptive ou curative, du fait de leur toxicité hématologique et néphrologique. Or l'efficacité et l'excellent profil de tolérance du letermovir ont permis l'obtention de son AMM en prophylaxie primaire, modifiant la prise en charge du cytomegalovirus chez les patients allogreffés.

Notre étude de cohorte rétrospective et multicentrique évalue la survenue des infections cliniquement significatives à CMV après l'arrêt de la prophylaxie par letermovir chez les patients allogreffés, dans le but d'identifier ses facteurs de risque. Il existe encore peu de publications traitant de cette problématique et l'originalité de notre travail représente sa principale force, malgré un petit effectif.

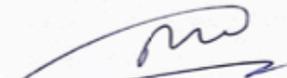
Au total, parmi les 77 patients inclus, 28 (36%) csCMVi ont été rapportées après l'arrêt du letermovir. L'utilisation de la prophylaxie était conforme à l'AMM. L'intensité du conditionnement, la source de CSH ou les thérapies immunosuppressives, influant sur le risque d'infections à CMV avant la prise en charge prophylactique, ne sont pas corrélées à l'apparition d'une csCMVi après l'arrêt du letermovir. En revanche, la GVHDc et/ou son traitement par corticothérapie ≥ 1 mg/kg/jour sont significativement associés à la survenue d'une csCMVi.

Notre étude souligne donc le fait que le letermovir modifie le poids des facteurs de risque connus d'infections à CMV. Bien qu'il soit évidemment nécessaire de confirmer ces résultats dans des travaux à plus grande échelle, ce travail permet également de soulever la question de l'adaptation de la prise en charge du cytomegalovirus après prophylaxie, selon les moyens d'évaluation de la reconstitution cellulaire T-spécifique du CMV. Par ailleurs, des essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de la poursuite de la prophylaxie pendant une plus longue période chez les patients allogreffés de CSH.

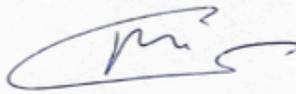
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN DE L'UFR DE MÉDECINE


Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DU JURY


Pr. Patricia MORAND

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”