



ROYAUME DU MAROC UNIVERSITE MOHAMMED V –
SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT



Année :2022

N° : MS922022

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité
en :Néphrologie

Intitulé :

**CMV en transplantation rénale
Expérience du Centre Hospitalo-Universitaire Ibn Sina De Rabat**

Présenté par :

Docteur Asmae ABDELLAOUI

Sous la direction du :

Professeur Tarik BOUATTAR

Remerciement

A TOUS MES MAÎTRES

*Nous vous remercions d'avoir partagé avec nous votre passion pour la
néphrologie.*

Vous avez guidé nos pas durant toutes ces années.

Nous resterons à jamais reconnaissants.

Merci

LISTE DES ABREVIATIONS

AZA : Azathioprine

CMV : Cytomegalovirus

CTC : corticoïde

D + /R- : Receveur séronégatif transplanté avec donneur séropositif pour le CMV

D - /R- : Receveur séronégatif transplanté avec donneur séronégatif pour le CMV

D + /R+ : Receveur séropositif transplanté avec donneur séropositif pour le CMV

D - /R+ : Receveur séropositif transplanté avec donneur séronégatif pour le CMV

DFG : Débit de filtration glomérulaire
 DSA : Donor Specific Antigène
 EME : Etat de mort encéphalique
 IS : immunosuppression
 MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
 MMF : Mycophénolate Mofétil
 PCR : Polymerase Chain Reaction
 TR : transplantation rénale
 ILR 1 : le récepteur inhibiteur leucocyte

Liste des tableaux :

Table 1 : Tableau récapitulatif des principales données concernant le receveur, le donneur et la greffe.

 19

Table 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des malades au CMV
 21

Liste des Figures :

Figure 1 : Modèle virtuel tridimensionnel de la structure virale du CMV [9].
 5

Figure 2 : Schéma du génome du CMVH (d'après Mazon, 1997).
 5

Figure 3 : Cycle de réplication du Cytomégalovirus
 6

Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à CMV.[23]
 8

Figure 5 : Répartition des patients selon la néphropathie initiale	17
Figure 6 : Profil sérologique de nos patients.	20
Figure 7 : Illustration du principe de la PCR en temps réelle	27
Figure 8 : Image de l'automate ARCHITECT i1000, ABBOTT DIAGNOSTICS.	29

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Rappels virologiques Et Pathogénie du CMV virus	3
Caractéristiques virologiques :	3
Histoire naturelle de l'infection :	5
Pouvoir pathogène du CMV :	9
MATERIEL ET METHODES	12
RESULTATS	16
Caractéristiques initiales des patients	17
Profils sérologique et prophylaxie anti CMV	20
Diagnostic et délai de réplication virale de CMV	21
Prise en charge initiale de l'infection au CMV	22
Négativité de la PCR CMV	23
DISCUSSION	24
Incidence et délai de survenue de la réplication de CMV	24
Facteurs de risque de réplication de CMV après la greffe rénale	24
Diagnostic de l'infection à CMV	26
Prophylaxie anti CMV :	29
CONCLUSION	35
Résumés	37

REFERENCES..... 41

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le meilleur traitement de suppléance au stade d'insuffisance rénale chronique terminale, en termes de survie, de qualité de vie et de coût pour le système de santé. Cela nécessite le maintien et le suivi d'un traitement immunosuppresseur afin de prévenir le rejet de l'allogreffe et d'améliorer la survie du greffon rénal.

Néanmoins, ce contexte d'immunodéficience fait de la population des transplantés rénaux un groupe à haut risque d'acquisition d'infections virales, essentiellement le Cytomégalovirus (CMV).

Le CMV est un herpesvirus ubiquitaire à endémicité mondiale. La transmission du virus est favorisée par la précarité : le pourcentage d'adultes ayant des anticorps anti CMV atteint 90 à 100% dans les pays en voie de développement et est inférieur à 50% en France [1]. Asymptomatique chez les immunocompétents, mais persiste à vie sous forme latente, symptomatique chez les immunodéprimés [2],

En transplantation d'organe, l'infection par le CMV survient le plus souvent par réactivation du virus, et engage le pronostic vital du receveur ainsi que le pronostic fonctionnel du greffon [3]. Actuellement, il y a des mesures préventives contre l'infection ou la réinfection à CMV.

L'objectif principal est de décrire le profil épidémiologique, prophylactique, diagnostique, thérapeutique et évolutif de l'infection au CMV chez les transplantés rénaux au CHU Ibn Sina de Rabat.

Rappels virologiques Et Pathogénie du CMV virus

A. Caractéristiques virologiques :

1-Classification :

Le CMV est un herpesvirus appartient à la famille des Herpesviridae, à la sous famille des β herpesvirinae [4].

2-Structure virale :

Virion de 150 à 200nm de diamètre, il est constitué de 4 éléments (Figure 1) :

Le génome : molécule d'ADN linéaire bicaténaire, enroulée autour d'un noyau de protéines, complexe et long, constitué de séquences répétitives en régions (Figure 2) : une région unique longue (UL) et une région unique courte (US), encadrées par des séquences terminales (TRS). Les gènes (au moins 166) sont nommés par un préfixe désignant la région où ils sont situés et sont numérotés séquentiellement. Les gènes UL54 et UL97 sont les 2 principaux gènes impliqués dans les mécanismes de résistances aux antiviraux.

Le génome de CMV contient des cadres de lectures ouverts dont le nombre est estimé à 192 et qui code pour des protéines fonctionnelles [5,6].

La capsid : icosaédrique d'environ 100 nm de diamètre, elle est constituée d'un nombre restreint de protéines. Elle comporte 162 capsomères (un penton par sommet et 150 hexons).
[7].

L'enveloppe : porte des glycoprotéines virales les (gB et gH) [8], et donne au virion une sensibilité particulière aux solvants des lipides, aux PH bas et à la chaleur.

Le tégment : ou la matrice, se trouve entre la capsid et l'enveloppe, est constitué d'au moins 7 protéines. Les principales phosphoprotéines sont UL32(150kDa), UL83(65kDa) et UL82(71kDa) [8].

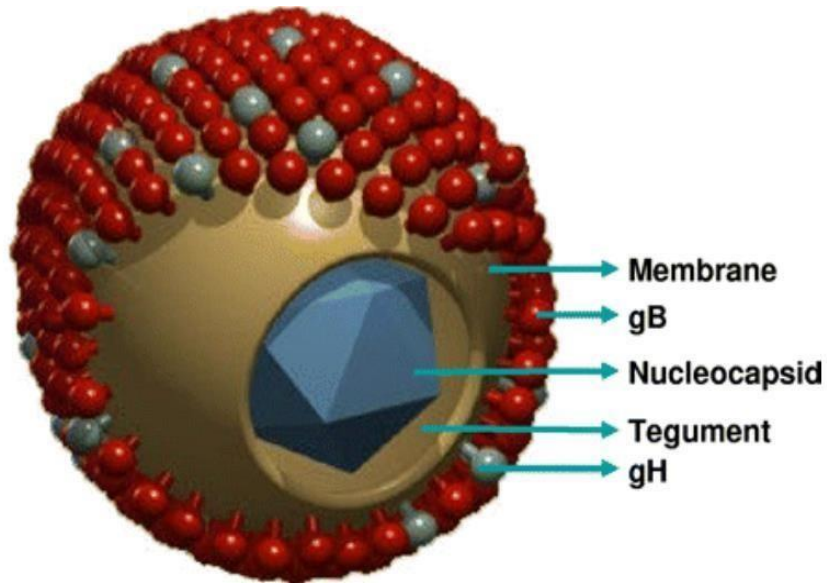


Figure 1 : Modèle virtuel tridimensionnel de la structure virale du CMV [9].

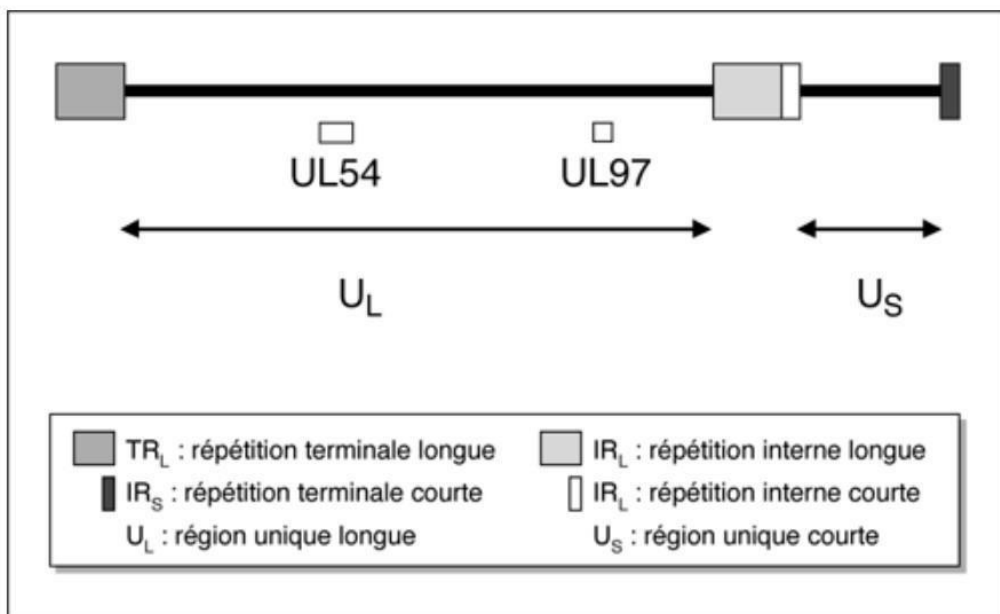


Figure 2 : Schéma du génome du CMVH (d'après Mazon, 1997).

B. Histoire naturelle de l'infection :

1-Cycle de réplication du virus :

Le CMV infecte un très grand nombre de cellules humaines, notamment Les cellules épithéliales glandulaires, les monocytes [9], les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les hépatocytes, les cellules endothéliales vasculaires [10] , les cellules dendritiques [11] et les macrophages [12],

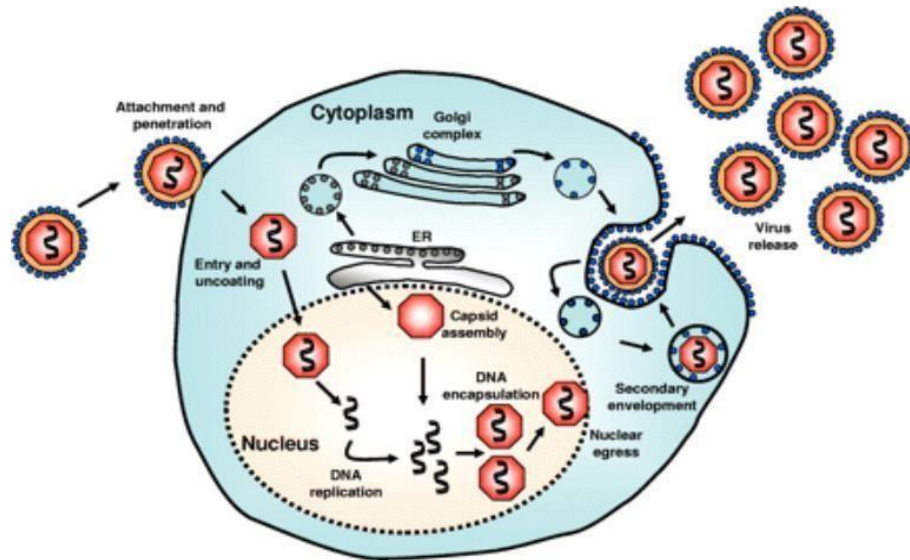


Figure 3 : Cycle de réplication du CytomégaloVirus

la particule virale entre dans la cellule par endocytose, et après la décapsidation elle libère le génome viral dans le noyau de la cellule infectée.

Des ARN messagers vont être synthétisés au niveau de noyau à partir l'ADN paternel, puis transcrites en protéines virales au niveau de cytoplasme .

Les protéines virales s'associent entre elles et avec l'ADN viral néo-synthétisé dans le noyau pour former des nouveaux virions . Ces néo-virions bourgeonnent à travers la membrane nucléaire.

Enfin les particules virales matures sortent de la cellule par exocytose.

2-Latence du CytomégaloVirus :

La latence a lieu principalement dans les monocytes-macrophages mais aussi dans les cellules myéloïdes de la moelle osseuse et dans les cellules endothéliales .

Trois théories ont été proposées concernant les mécanismes de maintien de latence [13] :

1. Le CMV peut entrer directement dans un état latent de novo sans expression de gènes viraux.
2. le CMV entraîne une infection productive après l'entrée qui est interrompue précocement, ce qui conduit par la suite à la latence.
3. le virus exprime un sous-ensemble de gènes viraux qui ne sont pas associés à une infection productive .

Goodrum et al. ont montré que la protéine codée par le gène UL138 était indispensable à la latence virale, alors son mode d'action n'est pas bien identifié [14].

D'autres gènes ont également été étudiés tels que UL82ast (transcript antisens de UL82) et UL111 (codant pour l'IL-10) mais leur mode d'action reste à élucider [15,16]

3-Réponse immunitaire et mécanismes d'immuno-évasion :

La réponse immune est assurée par les lymphocytes B et concerne essentiellement la glycoprotéine B (structure d'enveloppe)[17].

Les lymphocytes T sont capables de neutraliser l'effet de CMV . Les cibles antigéniques sont principalement la protéine pp65 et le complexe protéique IE-1 [18]. Différenciation en lymphocytes CD 4+ et CD8+ spécifiques du CMV et sécrétrices d'INF γ .

Plusieurs stratégies d'immuno-évasions ont été développées par le virus pour échapper à la surveillance immunitaire :

- une baisse d'expression des molécules de costimulation CD80/CD86 et des complexes

CMH I aboutissant à une anergie des lymphocytes T CMV spécifiques [19] ;

- l'expression d'une protéine virale à activité immunosuppressive [20] ;

- l'expression d'une protéine codée par le gène viral UL16 inhibant l'interaction entre les complexes MIC-B, ULBP1 et ULBP2 exprimés à la surface des cellules infectées et le complexe NKG2D exprimé par les cellules T CD8+ et les cellules NK [22,21] ;

- L'expression d'une protéine codée par le gène UL18 inhibe l'activité cytotoxique des cellules NK via le (LIR-1) et elle mime le complexe CMH I [22].

C. Physiopathologie de l'infection à CMV :

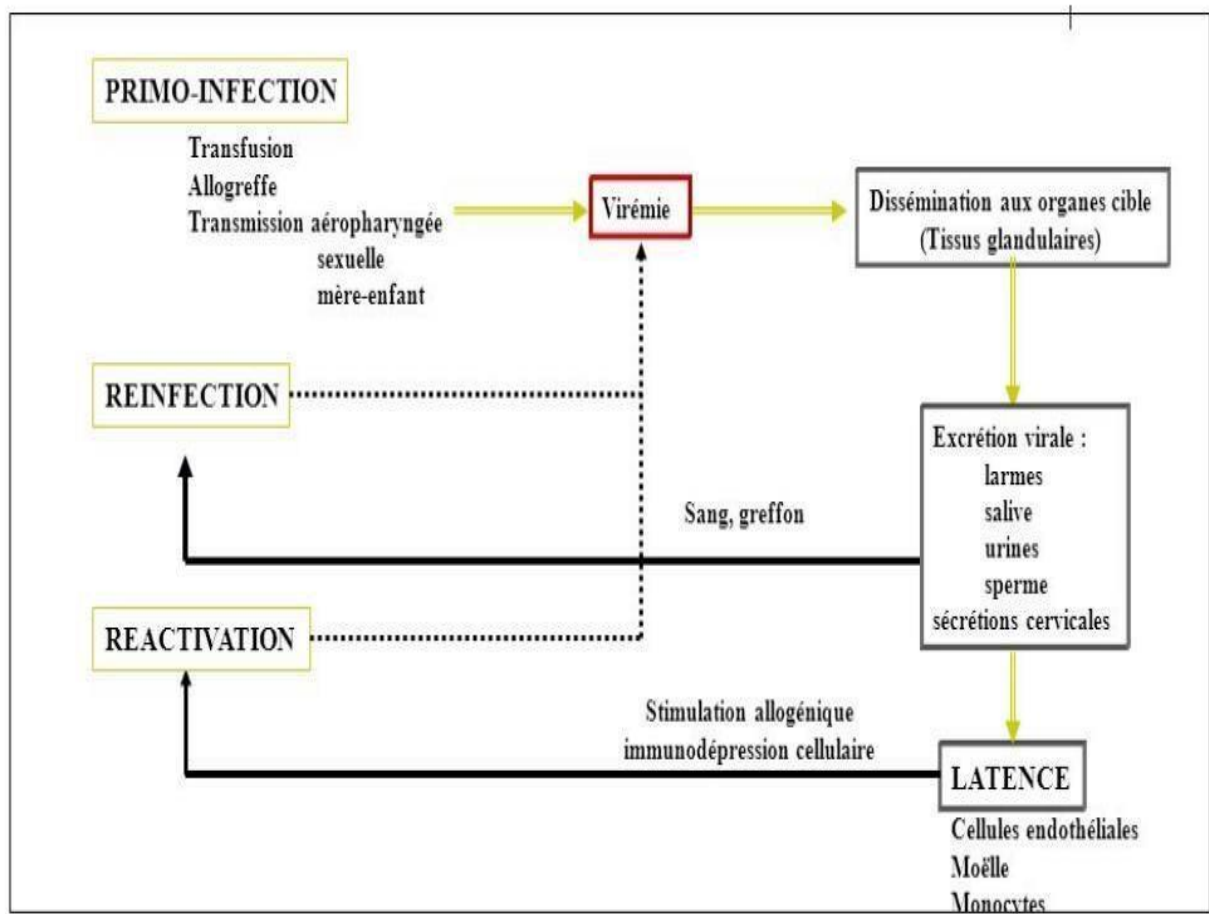


Figure 4 : Physiopathologie de l'infection à CMV.[23]

D. Pouvoir pathogène du CMV :

1-Effets directs liés à l'infection à cytomégalo virus chez le patient immunodéprimé :

La maladie à CMV peut donner un tableau viral (associant la fièvre, AEG, leucopénie, thrombopénie) ou une atteinte d'organe (poumons, tractus digestif, reins, foie, système nerveux central...). La biopsie tissulaire doit retrouver le virus pour porter le diagnostic d'une maladie à

CMV (myocardite, hépatite, colite...). [24]. L'isolement de CMV en culture cellulaire ou PCR, définit une infection à CMV.

Le virus CMV envahit préférentiellement l'organe greffé en raison des conflits immunologiques présents au sein de cet organe [25]. En effet, cette condition active la sécrétion de cytokines et les voies de transductions conduisant à l'expression de facteurs de transcription tels qu'AP-1 et NF- κ B. Ces facteurs activent les promoteurs des gènes IE du CMV impliqués dans le déclenchement de la réplication virale.

2-Effets indirects liés à l'infection à cytomégalo virus :

Ces effets indirects sont liés à une action immunomodulatrice du virus sur le système immunitaire de l'hôte surviennent même en présence de charges virales basses.

1-1. Rôle de la réplication virale de CMV sur la survie du greffon :

La réplication virale de CMV est associée à une augmentation de l'incidence de néphropathie chronique du greffon, par un rejet chronique ou des lésions directes liées au virus, confirmée par plusieurs études [26] :

-À l'aide d'un modèle murin, Kloover et al. ont montré que l'infection à CMV augmentait significativement l'expression de VCAM-1 et ICAM-1 sur les cellules endothéliales du transplant, et le nombre de cellules inflammatoires interstitielles exprimant leurs ligands respectifs VLA-4 et LFA-1 [29]. Ces molécules d'adhésion sont des acteurs importants de

l'induction de la réponse allo-immun [27–28]. En effet , une accélération de la néphropathie chronique du greffon caractérisée par des lésions histologiques de rejet chronique et la persistance de l'infiltrat inflammatoire exprimant Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) et Very Late Antigen-4 (VLA-4) . Des données similaires sont retrouvées chez l'homme par Helantera et al [30].

- l'apparition d'anticorps anti cellules endothéliales dans le sérum de patients transplantés suite à l'infection à CMV [31]. Ces anticorps sont responsables d'un effet délétère sur la survie du greffon et le rejet du greffon [32].

-Le CMV peut induire une vasculopathie d'allogreffe marquée par un épaissement intimal, un rétrécissement ou une oblitération des lumières capillaires [49] , une atteinte glomérulaire avec des inclusions cytoplasmiques de l'épithélium, une hypertrophie endothéliale, , et un infiltrat interstitiel mononucléé [33,34,35] le rejet d'allogreffe facilite à son tour la réplication virale et la dissémination du CMV par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires dans le contexte du rejet (TNF α , IL-6...).

1-2. Complications métaboliques associées à l'infection à cytomégalovirus :

Le CMV entraînerait une autoréactivité de lymphocytes T vis-à-vis des îlots b pancréatiques, en particulier l'antigène GAD65. Le virus peut être détecté in vivo dans les îlots pancréatiques de patients atteints de diabète de type II. [36 ,37].

Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette association ne sont pas bien connus. La synthèse systémique de TNF α en réponse à l'infection à CMV pourrait toutefois jouer un rôle dans l'apparition du diabète [38].

1-3. Effets du cytomégalovirus sur le risque carcinogène :

Le risque carcinogène du CMV en greffe d'organes reste controversée. Certaines données concluent que l'infection à CMV diminuerait le risque carcinogène. A été mis en évidence L'émergence d'un répertoire lymphocytaire T en cas d'infection à CMV, suite à une réactivité croisée contre les cellules infectées par le CMV et des lignées de cellules

épithéliales tumorales[39,40]. En effet, une lignée de lymphocytes T prélevée chez un donneur sain possède une activité cytotoxique vis-à-vis de cellules tumorales coliques (HT29). L'injection concomitante de ces lymphocytes et de cellules de la lignée HT29 chez une souris immunodéficiente retarde la croissance tumorale [41].

Toutefois, Chez des sujets immunocompétents, a été trouvées des séquences d'acides nucléiques et certaines protéines du CMV dans des tumeurs coliques malignes et des gliomes [42 ,43].

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, non interventionnelle et monocentrique, portant sur la population des transplantés rénaux du CHU Ibn Sina de Rabat.

- Population étudiée :

Nous avons inclus les patients transplantés rénaux, suivis au CHU d'Ibn Sina de Rabat, ayant bénéficié de la recherche de CMV dans le sang et/ou dans l'organe atteint, systématique après la greffe et/ou en cas de symptômes.

Sur une période de 20 ans allant du 2001 au 2021, afin d'avoir un recul minimal d'une année pour tous les patients.

La recherche de CMV est réalisée systématiquement dans le sang (charge positive $>1,4\log$) d'une façon mensuelle chez les patients sous prophylaxie, puis mensuelle pendant les 03 mois suivants l'arrêt de la prophylaxie, puis d'une façon annuelle et en cas de symptômes évocateurs.

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

les prélèvements ont été analysé, au Laboratoire Central de Virologie, par biologie moléculaire (PCR quantitative en temps réel). La charge virale est exprimée en Log et en copies /ml.

Les transplantés présentant une charge virale positive significative ont bénéficié d'une étude plus approfondie des facteurs de risque de l'infection, des paramètres clinico-biologiques au cours de l'infection au CMV, ainsi que la prise en charge thérapeutique et l'évolution à court et à long terme de ces patients.

Les patients qui n'avaient pas un suivi régulier durant les premières années post transplantation ont été exclus de l'étude.

- Variables considérées :

les données ont été recueillies, à partir du dossier médical du patient. Les données épidémiologiques comprenaient l'âge et le sexe du patient, la néphropathie initiale, le type de donneur (vivant/cadavérique) ainsi que la notion de mise en dialyse préalable à la greffe étaient relevés.

Sur le plan immunologique, les compatibilités et incompatibilités HLA étaient étudiées, ainsi que l'éventuelle présence d'anticorps anti-HLA ou la survenue de rejet.

Le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien, étaient évalués. Ainsi que la prophylaxie antivirale en post-greffe en précisant la durée et la molécule antivirale utilisée.

Les données au moment du diagnostic, (circonstances du diagnostic, fonction rénale et charge virale) étaient relevées, avec les évaluations clinico-biologiques.

La prise en charge thérapeutique, était précisée, ainsi que la durée de traitement et la molécule antivirale utilisée.

Le suivi avec l'évolution étaient rapportés (Débit de filtration glomérulaire, charge virale à 1 mois, 3 mois, 6 mois, et 1 an) et notamment l'éventuelle perte du greffon (mise en dialyse), l'apparition de DSA, ou la survenue d'un rejet de greffe, la négativation de la charge virale, voir

l'apparition d'une résistance, ou une rechute au CMV.

Nous avons retenu les définitions suivantes : [44]

✚ Infection à CMV asymptomatique : ADNémie positive dans le sang avec une virémie supérieure à 500 (2,7 log) sans symptômes.


✚ Maladie à CMV :

- Syndrome viral à CMV : Fièvre et leucopénie et/ou thrombopénie et/ou lymphocytose atypique et/ou élévation des transaminases et/ou « malaise ».

- CMV invasif : dysfonction d'organe et mise en évidence du virus in situ. Les atteintes hématologiques, digestives et respiratoires constituent les maladies les plus sévères et peuvent être associées.

 Résistance :

- Suspicion clinique: absence de diminution de l'ADNémie sous traitement antiviral prolongé (6 semaines, dont au moins 2 semaines à dose curative).
- Confirmation génétique par recherche de mutations (UL97, UL54).

 Récurrence de l'infection à CMV :

- Patient avec ATCD connus d'infection à CMV qui était négatif dans les 4 dernières semaines.

RESULTATS

Pendant la période d'étude étalée sur 10 ans, entre janvier 2001 et janvier 2021, 157 patients étaient transplantés et suivis à l'hôpital universitaire Ibn Sina de Rabat.

Vingt-huit patients (soit 17 %) ont développé une infection ou maladie à CMV.

I. Caractéristiques initiales des patients :

L'âge moyen au moment de la greffe était de 35 ans \pm 10 ans. Les patients étaient de sexe masculin dans 16 cas et de sexe féminin dans 12 cas, soit un sexe ratio à 1,33.

Deux patients étaient diabétiques avant la transplantation rénale.

La néphropathie initiale était une néphropathie indéterminée, néphrite interstitielle chronique, néphropathie glomérulaire, polykystose rénale, néphropathie diabétique et néphroangiosclérose respectivement dans : 60%, 10%, 10%, 7%, 7%, et 3% des patients.

(Figure 5).

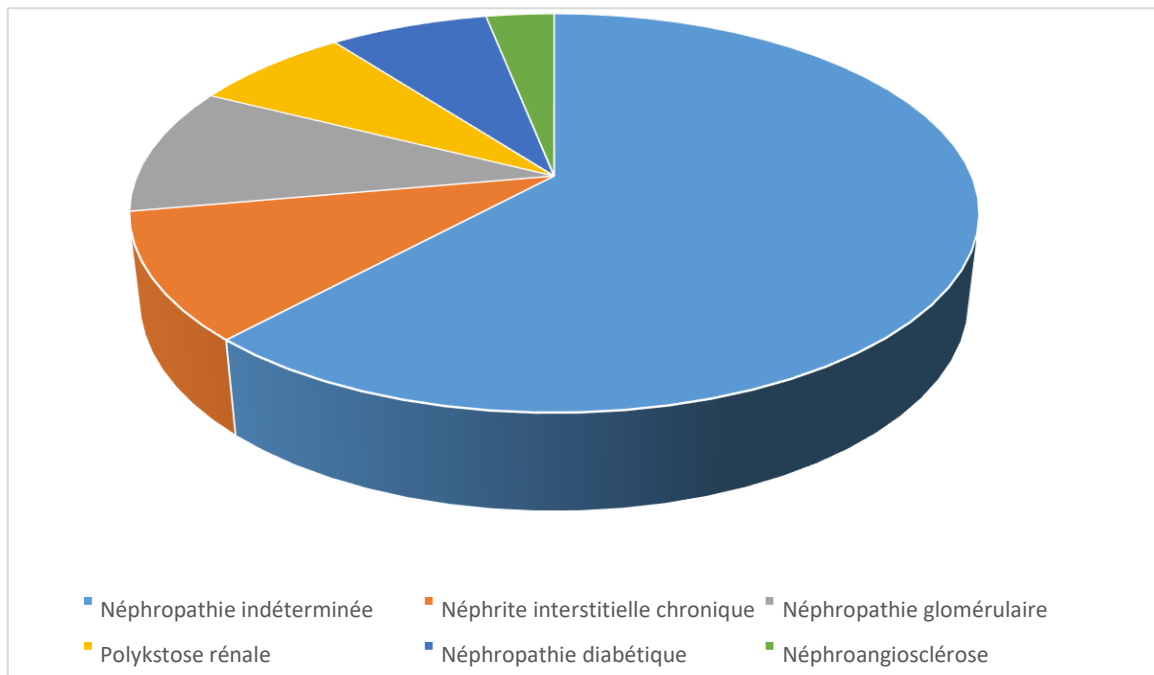


Figure 5 : Répartition des patients selon la néphropathie initiale

Il s'agissait d'une greffe préemptive chez 2 patients (7%), tandis que 26 ont été dialysés avant la transplantation. Chez tous les patients, il s'agissait de la première greffe. Le donneur était vivant chez 24 patients (87%) : de sexe féminin dans 21 cas et de sexe masculin dans 9 cas.

Sur le plan immunologique, 10 % étaient identiques tandis que 90 % étaient semi-identiques. Les anticorps anti-HLA sont présents de façon préalable à la transplantation chez 06 patients mais aucun anticorps n'est dirigé contre le donneur.

Concernant l'immunosuppression initiale, le traitement d'induction était à base de Basiliximab chez 2 patients (7%) à une dose standard de 40mg (J0 J4) associé à un bolus de méthylprednisolone, et de sérum anti-lymphocytaire chez 20 patients (71 %) à une dose totale moyenne de 4 ± 1.5 mg/kg associé à un bolus de méthylprednisolone. 6 patients n'ont eu qu'un bolus de méthylprednisolone comme traitement d'induction (21%). Le relais du traitement immunosuppresseur était basé sur l'association Prednisone + Cyclosporine + l'Acide Mycophénolate mofetil chez 8 patients (28 %), Prednisone + Tacrolimus + Mycophenolate mofetil chez 19 patients (67%), et Prednisone + Imurel + cyclosporine chez un seul transplanté rénal (3%).

Table 1 : Tableau récapitulatif des principales données concernant le receveur, le donneur et la greffe.

Paramètres	Effectif n (%)
Sexe : H/F	16/12
Age moyen du receveur (an)	35 ± 10
Néphropathie initiale:	
Indéterminé	17 (60%)
NG	3 (10%)
NTIC	3 (10%)
Diabétique	2 (7%)
PKR	2 (7%)
Néphroangiosclérose	1 (4%)
Type de donneur:	
EME	24 (87%)
DVA	4 (13%)

Immunosuppression initiale:

Sérum anti-lymphocytaire	20(71%)
Basiliximab	2 (7%)
Méthylprédnisolone	6 (21%)

II. Profils sérologique et prophylaxie anti CMV :

Les profils sérologiques des couples receveurs donneurs étaient : R-/D+ dans 6 cas (21%), R+/D- dans un cas (4%), R+/D+ dans 17 cas (61%) ,et dans 4 cas (14%) le receveur était IgG + alors que le profil du donneur était inconnu.

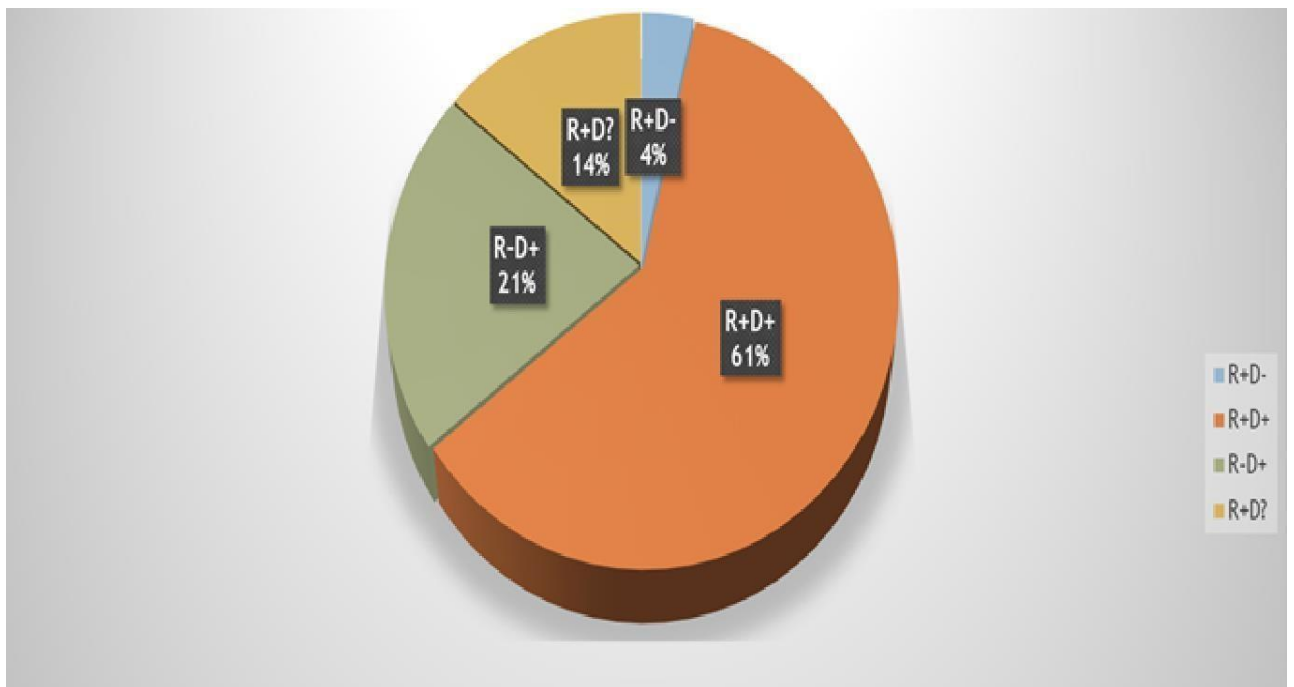


Figure 6 : Profil sérologique de nos patients.

La prophylaxie anti CMV après la transplantation rénale était faite par le Valaciclovir chez 18 patients (64%) et le Valganciclovir chez 2 patients (7%), tandis que 08 patients n'ont pas eu de prophylaxie anti CMV.

La durée moyenne de prophylaxie était de $4 \pm 1,7$ mois, des extrêmes [2-6mois].

III. Diagnostic et délai de réplication virale de CMV :

Pendant une période de 20 ans, le diagnostic d'une infection ou une maladie à CMV était posé suite au dépistage systématique de la PCR CMV en post greffe rénale chez 22 patients (78%) , alors que chez 6 patients la PCR CMV était réalisée en cas de symptômes évocateurs d'une maladie au CMV .

Le délai moyen de diagnostic après la TR était de 20 mois avec une médiane de 4mois [3-9 mois]. 22 patients (78%) parmi les 28 patients avaient une réplication virale au CMV pendant leur première année après la transplantation rénale.

17 patients (60%) avaient présenté une maladie à CMV, alors que 11 autres patients (40%) avaient présenté une infection à CMV.

Table 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des malades au CMV

Signes cliniques et biologiques	Effectif n (%)
Fièvre	3(10%)
Leucopénie et ou thrombopénie	4 (14%)
Diarrhée	8(29%)

Toux +/- dyspnée	4(14%)
Atteinte ophtalmique	0
Cytolyse hépatique	0

La charge virale sanguine de CMV au diagnostic était de $2,88 \pm 1,2\log$ en moyenne et des extrêmes [1,6-6,2log]. .

Chez un seul patient, la PCR CMV était négative alors que la détection de CMV était retrouvée dans le LBA.

Avant le diagnostic, le taux de créatinine sanguine moyen était de $15,2 \pm 7,5$ mg/l avec un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD à 55ml/min/1.73m².

Au diagnostic, le taux de créatinine sanguine était en moyenne de 15.4 ± 8 mg/l avec un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD à 54 ml/min/1.73m².

IV. Prise en charge initiale de l'infection au CMV :

Parmi les 11 patients ayant une infection à CMV asymptomatique, 10 cas n'ont bénéficié que d'une surveillance clinico-biologique, et un cas avec une charge virale qui dépasse 3 log a été traité.

Au total, 18 patients ont été traités par le ganciclovir avec une durée moyenne de 03 semaines et des extrêmes [2-4 semaines]. 05 patients ont eu un relais par le valganciclovir avec une durée moyenne de 07 semaines et des extrêmes [1-12 semaines].

Le traitement immunosuppresseur était modifié chez 8 patients, se basant sur la baisse de MMF ,et une baisse des corticoïdes à 5 mg/ jour.

V. Négativité de la PCR CMV :

Parmi les 28 patients, 26 patients ont obtenu une négativation de la charge virale CMV après un délai moyen de 3 semaines avec des extrêmes [2 semaines -1 an].

Une patiente a présenté 03 rechutes de sa maladie à CMV avec atteinte pulmonaire, sur une période de 2ans.

DISCUSSION

L'infection à cytomégalovirus est l'une des complications infectieuses les plus fréquentes après transplantation rénale, il s'agit d'une primo-infection lorsque la transmission se fait par le greffon, et de réactivation, lorsque le receveur est séropositif au cytomégalovirus.

Après la transplantation, le cytomégalovirus peut apparaître comme une infection, lorsque le patient présente des signes de réplication virale sans symptômes ni maladie, ou une maladie au cmv qui présente deux spectres cliniques : syndrome viral typique ou maladie invasive, qui est une forme moins courante. Leurs effets peuvent être qualifiés de directs, lors du développement de la maladie, ou indirects, avec une augmentation des risques de rejet aigu et de dysfonctionnement chronique de l'allogreffe. Le diagnostic doit être posé sur la virémie par l'une des méthodes standardisées [45].

I. Incidence et délai de survenue de la réplication de CMV :

L'incidence de la réplication du CMV dans les greffes d'organe varie entre 25 à 75% selon les études, notamment dans une cohorte de 209 transplantés rénaux à l'unité de greffe de rein de l'hôpital Israelita Albert Einstein entre 2002 et 2012, où la prévalence de l'infection à CMV chez ces patients était de 63,4 %. Le délai de diagnostic de l'infection était de $45,0 \pm 15,6$ jours. Quant au tableau clinique, 43,7 % avaient une infection et 52,3 %, une maladie. [45]

Par ailleurs dans notre série, 17% de nos transplantés rénaux avaient développés une virémie à CMV, dont 60% avaient une maladie à CMV et 40% avaient une infection à CMV. 78% de ces patients ont été positifs au cours de leur première année.

II. Facteurs de risque de réplication de CMV après la greffe rénale :

Les facteurs de risque d'infection par le CMV après transplantation rénale ont été largement étudiés.

La primo-infection survient chez les receveurs D+/R-, chez qui l'infection virale est transmise par l'organe greffé [46 - 47]. En comparant le risque chez les D+/R- et D-/R-, on constate une augmentation de 28 % du risque de perte du greffon, de 36 % du risque de décès

toutes causes confondues, et une multiplication par huit du risque de décès par infection virale.

[48 - 49]

L'utilisation d'anticorps anti-lymphocytes (ATG), le type de protocole d'immunosuppression utilisé (type de médicament, dose et durée), le traitement du rejet aigu et quelques facteurs liés au receveur (tels que l'âge, les comorbidités et le développement d'une neutropénie) dont également des facteurs de risque [50, 51].

La réactivation est liée à la réduction de l'activité immunitaire cellulaire, en particulier des cellules CD8 +, en raison de l'état immunodéprimé, et également en raison de l'activité des cytokines, en particulier le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 β (IL-

1 β) [47 – 52]. L'utilisation de l'ATG responsable d'une lymphopénie intense et prolongée, entraîne la libération de cytokines, en particulier de TNF- α [46 - 47].

Le rejet aigu, nécessite une intensification de l'immunosuppression, et une expression accrue de l'IL-1 β , qui est une cytokine qui stimule la réplication virale.

Chez nos patients, le traitement immunosuppresseur d'induction était à base de de sérum anti-lymphocytaire chez 20 patients (71 %). Les profils sérologiques des couples receveurs donneurs étaient : R-D+ dans 6 cas (21%), R+D- dans un cas (4%), R+D+ dans 17 cas (61%).

III. Diagnostic de l'infection à CMV :

A-Diagnostic biologique :

1-Diagnostic direct :

1-1. La Réaction d'Amplification de l'ADN (PCR) [53]:

C'est une technique de la biologie moléculaire permettant la détection de l'ADN viral , par une amplification spécifique , et d'une manière exponentielle , une séquence d'ADN .

Il s'agit de réaliser une succession de réactions d'une matrice double brin ADN, chaque réaction met en place deux amorces dont les extrémités 3' pointent l'une vers l'autre. Les deux amorces sont capables de s'hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases sur le brin d'ADN ou sur son brin complémentaire, elles sont de petits brins d'ADN d'environ 20bases, (appelés oligonucléotides). Les amorces sont choisies de façon à compléter la séquence d'ADN à amplifier. Chaque cycle de PCR est composé de trois étapes : une dénaturation de l'ADN par chauffage, une hybridation des amorces aux extrémités de la séquence recherchée, puis une élongation grâce à l'ADN polymérase. (Figure 7).

Les techniques de PCR en temps réel ont aujourd'hui supplanté les techniques de PCR classique (dites en point final), car plus reproductibles, plus précises, plus sensibles, plus rapides et adaptées aux grandes séries [54 ,55]

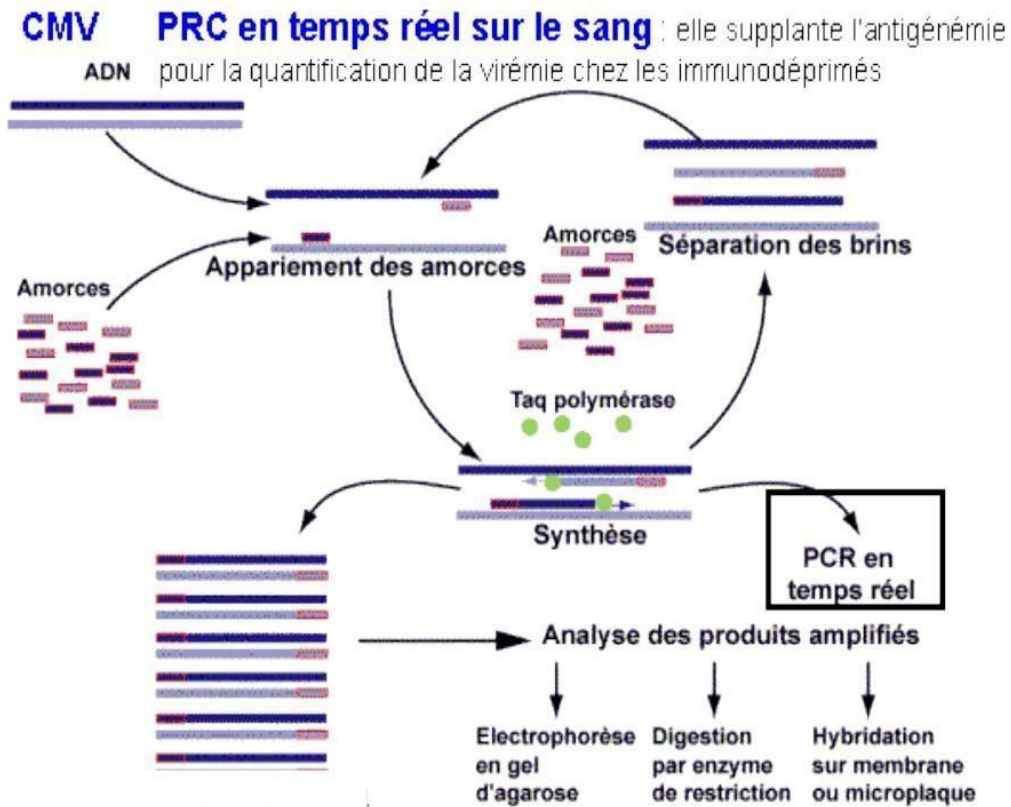


Figure 7 : Illustration du principe de la PCR en temps réelle

1-2. Recherche de virus par culture [54] :

Elle associe une centrifugation des prélèvements sur les fibroblastes et la détection de la présence du CMV par immunofluorescence, après l'incubation, à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes précoces du virus. Ainsi, une réponse positive peut être obtenue en moins de 18 heures après l'infection [53].

Cette technique est spécifique à 95 % et sensible de 75 % à 100 %, [53].

1-2. Antigénémie pp65

C'est une technique d'immunofluorescence qui permet de détecter la présence de CMV dans les cellules du sang(PNN) avec un anticorps dirigé contre l'antigène pp65 , les PNN infectées par le virus sont porteurs de cette protéine virale PP65[55].

2-Diagnostic indirect :

C'est la recherche des IgG ou des IgM anti-CMV à partir d'un échantillon de sérum, déterminant ainsi le statut sérologique . la séropositivité antiCMV est défini par la présence d'IgG spécifiques dans le sérum. [56].

2-1. ELISA :

Le test ELISA (dosage d'immunoabsorption enzymatique) sur phase solide , permet le dosage quantitatif des anticorps IgG et IgM dirigés contre le CMV dans le sérum et le plasma humain [54].

Il existe des trousse commerciales ELISA détectant les IgG ou les IgM.

-Le taux des IgG s'élèvent en cas d' une primo-infection et lors d'une réactivation[56] -

Les IgM persistent 16 à 20 semaines après une primo-infection.

2-2. ARCHITECT :



Figure 8 : Image de l'automate ARCHITECT i1000, ABBOTT DIAGNOSTICS.

Il repose sur une technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA), pour la détection d'IgG et d'IgM anti CMV, doté d'un Automate d'immunoanalyse à système fermé et adoptant la méthode : Chemi-technologie Flex (CMIA).

Prophylaxie anti CMV :

Il existe deux modalités préventives pour prévenir la morbi-mortalité liée au CMV chez le patient receveur d'une greffe d'organe: la prophylaxie universelle et le traitement préemptif.

1-La prophylaxie universelle :

Elle consiste à débiter la prophylaxie dès la période post greffe immédiate. Elle couvre la période d'immunodépression la plus intense, pendant une période déterminée (c'est-à-dire 3 à 6 mois). L'aciclovir, le valaciclovir, le ganciclovir (GCV) par voie intraveineuse, le GCV par voie orale et le valganciclovir (VGCV) ont tous été utilisés dans la prophylaxie universelle. La prophylaxie est recommandée chez les patients transplantés à haut risque

d'infection à CMV : les receveurs CMV séropositifs ayant reçu un traitement par sérum anti lymphocytaire comme traitement d'induction ou pour le traitement d'un rejet aigu et les couples D+/R- pour le CMV [57].

La méta-analyse de Hodson et al. [58] retrouve une baisse significative de l'incidence des maladies à CMV (RR = 0,42 ; 95 % CI [0,34– 0,52]) , pour le régime prophylactique anti-CMV (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir) en comparaison à un placebo ou l'absence de traitement. Ainsi que la baisse de la mortalité toutes causes confondues (RR = 0,63 ; 95 % CI [0,43– 0,92]), l'incidence des complications infectieuses liées à la famille des herpes virus hors CMV (RR = 0,27 ; 95 % CI [0,19–0,5]) ainsi que les infections bactériennes (RR = 0,65 ; 95 % CI [0,44–0,96]) .

La prolongation de la durée de la prophylaxie pour une durée de six mois diminuerait le taux de maladies à CMV [60,59]. Ainsi, l'étude Impact a montré qu'une prophylaxie par valganciclovir les six premiers mois de la greffe chez des Transplantés rénaux D+/R- diminuait l'incidence de la maladie à CMV à 12 mois d'une façon significative (16,1 % versus 36,8 % ; p < 0,0001) et le taux de virémie CMV à 12 mois de la transplantation (37,4 % versus 50,9 % ; p = 0,01) par rapport à une prophylaxie durant les trois premiers mois [59].

L'attitude n'est pas clairement codifiée pour les receveurs séropositifs pour le CMV . Une prophylaxie peut être proposée à ce groupe à risque intermédiaire pour lutter contre les effets indirects du virus.

2-Traitement préemptive :

Elle consiste à surveiller la survenue d'une réactivation virale par des prélèvements sanguins, et commencer un traitement antiviral dès l'apparition d'une virémie à CMV. Cette modalité est surtout destinée aux patients à bas risque d'infection à CMV (receveurs séropositifs pour le CMV). L'inconvénient du traitement préemptif est qu'il ne prévient pas les effets « indirects » du virus liés à une réplication virale à bas bruit. De plus, le seuil à partir duquel un traitement devrait être instauré n'a jamais été validé.

Il y a peu des études comparant ces deux modalités de prophylaxie anti-CMV . Une étude prospective a montré, que la prophylaxie par le ganciclovir oral améliorait la survie rénale

à 4 ans chez les couples R+/D+ [61] en comparant au traitement préemptif. Weclawiak et al, dans une étude rétrospective (de 2002 à 2007) ,a étudié l'intérêt de la prophylaxie par valganciclovir (n = 150) les trois premiers mois de la greffe chez des patients transplantés rénaux CMV-séropositifs par rapport à un traitement préemptif (n = 132) ,avec un recul de plus de deux ans, l'incidence de la réactivation CMV (33,3 % versus 68,9 % ; p < 0,001) et celle de la maladie à CMV (2,68 % versus 9,8 % ; p = 0,021) sont significativement diminuées dans le groupe prophylaxie universelle .

Dans notre étude, la prophylaxie anti CMV après la transplantation rénale était réalisé par le valaciclovir chez 18 patients (64%), le valganciclovir chez 2 patients (7%) , 08 patient n'ont pas eu la prophylaxie anti CMV .

3-Molécules utilisées pour la prophylaxie :

Actuellement, le traitement préventif repose sur le valganciclovir (forme estérifiée du ganciclovir). Une étude comparative a montré une équivalence d'efficacité et un même taux d'effets indésirables entre les deux molécules. La biodisponibilité du valganciclovir est dix fois supérieure à celle du ganciclovir per os [62].

En traitement préventif, le valganciclovir doit être utilisé à la dose de 450 mg deux fois par jour, et une adaptation de dose est nécessaire selon la fonction rénale.

IV. Traitement anti CMV :

1-Traitement initiale :

Le VGCV oral et le GCV intraveineux sont associés à des résultats à long terme similaires dans les SOTR avec les patients présentant un syndrome à CMV et une maladie invasive à

CMV, confirmé par l'Étude VICTOR menée chez des transplantés rénaux, hépatiques, cardiaques et pulmonaires. [63] le VGCV est préféré lorsque c'est possible, en raison de sa forme par voie orale qui peut réduire les séjours hospitaliers et minimiser les complications infectieuses et vasculaires associées au traitement intraveineux. Cependant, le GCV intraveineux est préféré comme traitement initial de la maladie à CMV sévère lorsque l'exposition optimale au médicament est essentielle.

En outre, il existe peu de données pharmacocinétiques limitées pour confirmer une biodisponibilité adéquate du VGCV chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale à CMV.

2-Prise en charge :

Le GCV IV est préférable au VGCV oral chez les patients avec une maladie à CMVH grave, potentiellement mortelle, ou chez les patients ne supportant pas la forme orale.

L'aciclovir et le GCV oral ne sont pas indiqués dans le traitement de la maladie à CMV chez les sujets transplantés.

Le traitement par GCV oral lors de la réplication du CMV peut conduire à des souches de CMVH résistantes. [70]

Une posologie antivirale appropriée est essentielle dans la prise en charge de la maladie à CMV. Un sous dosage peut augmenter le risque d'échec du traitement et le développement d'une résistance, [64] tandis que un surdosage permet d'augmenter la toxicité [65].

La fonction rénale doit être évaluée régulièrement par une avec une surveillance de la créatinine sérique. Bien que les PV16000 [70] et VICTOR [66] aient utilisé la formule de Cockcroft-Gault pour le dosage du (val)ganciclovir, d'autres méthodes d'estimation de la fonction rénale sont plus couramment utilisées en clinique (telles que la formule Modified Diet in Renal rénale et la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Cela permet d'optimiser davantage l'exposition au (val)ganciclovir [67].

Une surveillance régulière de la numération formule sanguin est nécessaire pour évaluer la toxicité hématologique (par exemple, la leucopénie).

Pendant la phase de traitement, un test hebdomadaire d'ADN plasmatique du CMV est recommandé à l'aide d'un test calibré selon l'OMS standard pour surveiller la réponse

Dans n'importe quelle transplantation d'organe solide, la maladie à CMV devrait être traitée avec soit du GCV IV (5mg/kg deux fois par jour) soit du VGCV oral (900mg deux fois par jour) jusqu'à ce que les critères suivants soient atteints :

- Résolution clinique des symptômes,
- Virémie en dessous des valeurs seuil, dans deux examens consécutifs,
- Deux semaines de traitement minimum.

Le bénéfice d'ajouter des immunoglobulines au traitement déjà en place n'est pas encore prouvé. Néanmoins, il peut être envisagé d'ajouter des immunoglobulines chez les patients présentant une pneumonie à CMV ou une autre forme sévère de la maladie à CMV. [71]

La prophylaxie secondaire n'est pas systématiquement recommandée.

L'intensité du traitement immunosuppresseur peut avoir un impact les résultats du traitement de la maladie à CMV [78,79] .Plusieurs études incluent une réduction de l'immunosuppression, comme composante de la thérapie. L'immunosuppression double (versus triple) et la diminution des concentrations sanguines des inhibiteurs de la calcineurine sont significativement associés à une éradication de la charge virale du CMV à 21 jours. [69]

3-Perspectives :

Des études prospectives dans les domaines suivants sont nécessaires afin d'évaluer de nouvelles stratégies pour optimiser le traitement des maladies à CMV :

- L'application des tests immunitaires CMV pour guider la durée de traitement.
- Le rôle de mesure et de réplétion des immunoglobulines.
- Le rôle du passage à un inhibiteur de mTOR.

- Le rôle du suivi thérapeutique médicamenteux du GCV.

4-Résistance aux médicaments antiviraux :

La pharmacorésistance est définie comme une altération génétique virale qui diminue la sensibilité à un ou plusieurs médicaments antiviraux. Suspectée devant la persistance d'une réplication virale après un traitement prolongé , au moins 6 semaines d'exposition à un traitement anti-virale, dont au moins 2 semaines de traitement curatif en pleine dose .[71]

Les facteurs de risque de résistance aux médicaments comprennent la prise prolongée d'antiviraux (médiane, 5 mois pour le GCV) et réplication virale active en cours , en raison de facteurs tels que l'absence de Immunité contre le CMV (D+/R-), traitement fortement immunosuppresseur ou administration inadéquate de médicaments antiviraux. [72,73]

L'incidence habituelle de la résistance après la transplantation d'organe solide, avec Le GCV est de 5 % à 12 %,[74-76] .L'incidence de la résistance est entre 0 % à 3 %, pendant 100 à 200 jours de GCV ou prophylaxie VGCV chez les receveurs de rein D+/R-[77].

Une incidence plus élevée de résistance au GCV a parfois été rapportée avec le traitement préventif par rapport à la prophylaxie où aucune charge virale n'est attendue au départ. [79,75]

L'incidence de la résistance aux Foscarnet. et Cidofovir chez les greffés n'est pas bien définie.

Une infection à CMV pharmacorésistante peut allant d'asymptomatique à résolution sans changement de traitement au cas grave ou fatal, avec atteinte des organes cibles [78]. Le développement de la résistance aux médicaments est corrélée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité.[73]

CONCLUSION

La prise en charge de l'infection à CMVH en transplantation a considérablement évoluée ces dernières années. La prophylaxie anti CMV, le développement des antiviraux, l'identification des facteurs de risque notamment le statut sérologique du couple donneur/receveur, le type et le degré de l'immunosuppression, ont permis une prise en charge adaptée aux patients.

La standardisation des tests en laboratoires tels que la PCR indispensable à l'instauration d'un traitement précoce et le suivi de la réponse au traitement du patient.

Tous ces paramètres ont permis de diminuer l'incidence de la maladie à CMVH.

Résumés

Résumé :

Titre : CMV en transplantation rénale : Expérience du Centre Hospitalo-universitaire Ibn Sina

Auteur : Asmae ABDELLAOUI

Mots clés : CMV ; Prophylaxie ; traitement.

L'infection par le cytomegalovirus est la plus fréquente des infections virales opportunistes après la greffe d'organe. Le but du travail est de décrire le profil épidémiologique, prophylactique, diagnostique, thérapeutique et évolutif de l'infection au CMV chez les transplantés rénaux au CHU Ibn Sina de Rabat

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, s'étalant de 2001 à 2021, portant sur les transplantés rénaux suivis dans notre formation.

La recherche de CMV est réalisée systématiquement dans le sang (seuil positive $\geq 1,4 \log$ UI/ml) d'une façon mensuelle chez les patients sous prophylaxie, puis de façon mensuelle pendant les 3 mois suivants l'arrêt de la prophylaxie et si symptômes évocateurs.

Résultats

Parmi nos 157 patients transplantés rénaux, 28 patients ont développé une infection ou maladie à CMV. Leur âge moyen au moment de la greffe était de 35 ± 10 ans, avec un sexe ratio à 1,33.

Le délai moyen d'apparition de l'infection est de 20 mois. 39% des transplantés ont présenté une infection à CMV et 61% une maladie à CMV.

Les profils sérologiques des couples receveurs donneurs étaient : R-D+ dans 6 cas, R+D- dans un cas, R+D+ dans 17 cas. Dans 4 cas le receveur est IgG + alors que le profil du donneur est inconnu.

16 transplantés ont reçu du Ganciclovir, et 2 patients du valganciclovir . avec un contrôle hebdomadaire de la charge virale CMV .La durée moyenne de traitement est de 3 semaines .l'immunosuppression est réduite chez 8 patients (28%) essentiellement les doses de MMF.

Dix patient, ont bénéficié d'une simple surveillance clinico-biologique avec une évolution favorable .

L'évolution était favorable chez 17 patients ayant reçu le traitement antiviral .Une patiente a présenté 3 rechutes de sa maladie à CMV pendant une durée de 24 mois . **Conclusion**

L'infection au CMV est responsable d'effets directs et indirects sur la greffe rénale. Ils peuvent être prévenus par une prophylaxie, un diagnostic précoce et un traitement adapté jusqu'au l'éradication de l'infection.

Abstact :

Title: CMV in renal transplantation: Experience of the Ibn Sina University Hospital Center

Author: Asmae ABDELLAOUI

Keywords: CMV; Prophylaxis; treatment.

Cytomegalovirus (CMV) infection is the most common opportunistic viral infection after organ transplantation. The aim of this work is to describe the epidemiological, prophylactic, diagnostic, therapeutic and evolutionary profile of CMV infection in renal transplant patients at the CHU Ibn Sina in Rabat.

Material and methods

This is a retrospective study, spanning from 2001 to 2021, on kidney transplant recipients followed in our department.

The search for CMV is carried out systematically in the blood (positive load $\geq 1.4 \log$ IU/ml) on a monthly basis in patients on prophylaxis, then on a monthly basis for the 03 months following the cessation of prophylaxis, and in suggestive symptoms.

Results

Among our 157 kidney transplant patients, 28 patients developed CMV infection or disease. Their average age at the time of the transplant was 35 ± 10 years, with a sex ratio of 1.33. The donor is alive in 24 cases (87%).

The average time to onset of infection is 20 months. Eleven transplant recipients (39%) presented with CMV infection and 17 (61%) with CMV disease.

The serological profiles of the donor recipient couples were: R-D+ in 06 cases, R+D- in one case, R+D+ in 17 cases. In 04 cases the recipient is IgG + while the donor profile is unknown.

Sixteen transplant recipients received Ganciclovir, and two patients received valganciclovir with a weekly control of the CMV viral load. The average duration of treatment is 03 weeks. Immunosuppression is reduced in 8 patients (28%) mainly doses of MMF.

Ten patients benefited from a simple clinical-biological monitoring with a favorable evolution.

The evolution was favorable in 17 patients who received antiviral treatment. One patient presented 03 relapses of her CMV disease over a period of 24 months.

Conclusion

CMV infection is common in transplant patients and is responsible for direct and indirect effects on renal transplantation. These can be prevented by effective prophylaxis, early diagnosis, and treatment with adjusted doses until the infection is eradicated.

المخلص :

عدوى مضخم الخلايا هي العدوى الفيروسية الانتهازية الأكثر شيوعًا بعد زراعة الأعضاء. الهدف من هذا العمل هو وصف الملامح الوبائية والوقائية والتشخيصية والعلاجية والتطورية لعدوى الفيروس المضخم للخلايا في مرضى زرع الكلى في مستشفى ابن سينا بالرباط .

المواد والطرق

هذه دراسة بأثر رجعي، تمتد من عام 2001 إلى عام 2021، على متلقي زراعة الكلى الذين تم اتباعهم في تدريبنا. يتم إجراء البحث عن الفيروس المضخم للخلايا بشكل منهجي في الدم على أساس شهري في المرضى الذين يتلقون العلاج الوقائي، ثم على أساس شهري لمدة 3 أشهر بعد توقف العلاج الوقائي، في الأعراض الموحية .

نتائج

من بين 157 مريضًا زرع كلى، أصيب 28 مريضًا بعدوى أو مرض الفيروس المضخم للخلايا. كان متوسط أعمارهم في وقت الزرع 35 ± 10 سنوات، مع نسبة جنس 33.1. المتبرع على قيد الحياة في 24 حالة (87%). متوسط الوقت اللازم لظهور العدوى هو 20 شهرًا. أصيب أحد عشر شخصًا (39%) بعدوى الفيروس المضخم للخلايا و17 (61%) مصاب بمرض الفيروس المضخم للخلايا .

: كانت الملامح المصلية للأزواج المتلقين المتبرعين **+R-D** في 06 حالة، **-R + D** في حالة واحدة **+R + D** في 17 حالة. في 04 حالات يكون المستلم هو **IgG** + بينما لمف المتبرع غير معروف.

تلقى ستة عشر متلقيًا لعملية زراعة الأعضاء **Ganciclovir**، وتلقى اثنان من المرضى عقار **valganciclovir**. معالجتهم الأسبوعي في الحمل الفيروسي للفيروس المضخم للخلايا، متوسط مدة العلاج 03 أسابيع، يتم تقليل التنشيط المناعي في 8 مرضى (28%) بجرعات أساسية من **MMF** استفاد عشرة مرضى من مراقبة سريرية بيولوجية بسيطة مع تطور إيجابي .

كان التطور مواتيا في 17 مريضا تلقوا العلاج المضاد للفيروسات. تعرضت إحدى المريضات لـ 03 انتكاسات لمرض على مدار 24 شهرًا .

استنتاج

عدوى الفيروس المضخم للخلايا شائعة في مرضى الزرع وهي مسؤولة عن التأثيرات المباشرة وغير المباشرة على زراعة الكلى. يمكن منع ذلك عن طريق الوقاية الفعالة والتشخيص المبكر والعلاج بجرعات معدلة حتى يتم استئصال العدوى.

REFERENCES

1. Sophie Alain .Marie-Christine Mazon, Cytomrgalovirus, traité de virologie.
2. A. Cristina, C. De Matos, and A. Pacheco-silva Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects , management and the perspectives Pub.Med 2015; 13(55 11):142–148 .
3. P. R. . I. K. DM, R. HOWLEY PM, GRIFFIN DE, LAMB RA, MARTIN MA, E. A. (EDS) Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. CYTOMEGALOVIRUS INFECTION field's Virol 2001;4 th ed: 2675-2705.
4. Detlef M and Thomas M Cytomegalovirus cytomegalovirus Mol. Biol. Immunol 1 ere edit, 2006.
5. Chen DH1, Jiang H, Lee M, Liu F, Zhou ZH.Three-dimensional visualization of tegument/capsid interactions in the intact human cytomegalovirusVirology 1999; 260(1):10–6.
6. C. Hamelin, Infection à cytomégaloVirus chez l'homme: diagnostic, traitement et préventionMed Sci (Paris)1990;6(6):544-551.
7. In D. M. Knipe, P. M. Howley, D. E. Griffin, R. A. Lamb, M. A. Martin, B and R. F. P. Mocarski, E. S., Jr., T. Shank Roizman, and S. E. Straus Cytomegaloviruses.Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA," Fields Virol. 5th ed;2:2701–2772.
8. K. R. Crough T Immunobiology of cytomégaloVirus:from bench to beside clin micro rev 2009 ; 22: 76–98.
9. J. H. S. Taylor-Wiedeman, J., J. G. Sissons, L. K. Borysiewicz Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells J. Gen. Virol1992 ;72:2059–2064.
10. Senechal, B., A. M. Boruchov, J. L. Reagan, D. N. Hart Infection of mature monocyte-derived dendritic cells with human cytomegalovirus inhibits stimulation of T-cell proliferation via the release of soluble CD83 BloodJ. W. Young 2004;103: 4207–4215.
11. Sinzger C, Grefte A, Plachter B, Gouw AS, The TH, Jahn G. Fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and smooth muscle cells are major targets of human cytomegalovirus infection in lung and gastrointestinal tissuesJ. Gen. Virol 1995; 76: 741–750.

12. Cheung AK, Abendroth A, Cunningham AL, Slobedman B. Viral gene expression during the establishment of human cytomegalovirus latent infection in myeloid progenitor cells *Blood* 2006;108:3691–3699
13. Reeves MB, Lehner PJ, Sissons JG, Sinclair JH. An in vitro model for the regulation of human cytomegalovirus latency and reactivation in dendritic cells by chromatin remodelling *J. Gen. Virol* 2005; 86: 2949–2954
14. Cantrell SR, Bresnahan WA. Interaction between the human cytomegalovirus UL82 gene product (pp71) and hDaxx regulates immediate-early gene expression and viral replication *J. Virol* 2005;79: 7792–7802.
15. Cantrell SR, Bresnahan WA. Interaction between the human cytomegalovirus UL82 gene product (pp71) and hDaxx regulates immediate-early gene expression and viral replication. *J Virol* 2005;79(12):7792–802.
16. Jenkins C, Abendroth A, Slobedman B. A novel viral transcript with homology to human interleukin-10 is expressed during latent human cytomegalovirus infection. *J Virol* 2004;78(3):1440–7
17. Jonjic S, Pavic I, Polic B, Crnkovic I, Lucin P, Koszinowski UH. Antibodies are not essential for the resolution of primary cytomegalovirus infection but limit dissemination of recurrent virus. *J Exp Med* 1994;179(5):1713–7.
18. Gibson L, Piccinini G, Lilleri D, Revello MG, Wang Z, Markel S, et al. Human cytomegalovirus proteins pp65 and immediate early protein 1 are common targets for CD8+ T cell responses in children with congenital or postnatal human cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2004;172(4):2256–64.
19. Jenkins C, Garcia W, Godwin MJ, Spencer JV, Stern JL, Abendroth A, et al. Immunomodulatory properties of a viral homolog of human interleukin 10 expressed by human cytomegalovirus during the latent phase of infection. *J Virol* 2008;82(7):3736–50.
20. Wu J, Chalupny NJ, Manley TJ, Riddell SR, Cosman D, Spies T. Intracellular retention of the MHC class I-related chain B ligand of NKG2D by the human cytomegalovirus UL16 glycoprotein. *J Immunol* 2003;170(8):4196–200.
21. Rolle A, Mousavi-Jazi M, Eriksson M, Odeberg J, Söderberg-Naucler C, Cosman D, et al. Effects of human cytomegalovirus infection on ligands for the activating NKG2D receptor of NK cells: up-regulation of UL16-binding protein (ULBP)1 and ULBP2 is counteracted by the viral UL16 protein. *J Immunol* 2003;171(2):902–8.
22. Cerboni C, Achour A, Wärnmark A, Mousavi-Jazi M, Sandalova T, Hsu ML, et al. Spontaneous mutations in the human CMV HLA class I homologue UL18 affect its binding to the inhibitory receptor LIR-1/ILT2/CD85j. *Eur J Immunol* 2006;36(3):732–41.

23. Cantrell SR, Bresnahan WA. Interaction between the human cytomegalovirus UL82 gene product (pp71) and hDaxx regulates immediate-early gene expression and viral replication. *J. Virol* 2005;79: 7792–7802.
24. Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American society of transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):262–74.
25. Paya CV, Razonable RR. Cytomegalovirus infection after organ transplantation. In: *Transplant Infections* 2nd ed. Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p.298–325.
26. Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, Matas AJ. Association between cytomegalovirus disease and chronic rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1999;68(12):1879–83.
27. Hill PA, Main IW, Atkins RC. ICAM-1 and VCAM-1 in human renal allograft rejection. *Kidney Int* 1995;47(5):1383–91.
28. Pelletier RP, Ohye RG, Vanbuskirk A, Sedmak DD, Kincade P, Ferguson RM, et al. Importance of endothelial VCAM-1 for inflammatory leukocytic infiltration in vivo. *J Immunol* 1992;149(7):2473–81.
29. Kloover JS, Soots AP, Krogerus LA, Kauppinen HO, Loginov RJ, Holma KL, et al. Rat cytomegalovirus infection in kidney allograft recipients is associated with increased expression of intracellular adhesion molecule-1, vascular adhesion molecule-1, and their ligands leukocyte function antigen-1 and very late antigen-4 in the graft. *Transplantation* 2000;69(12):2641–7.
30. Helanterä I, Loginov R, Koskinen P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. Persistent cytomegalovirus infection is associated with increased expression of TGF- β 1, PDGF-AA and ICAM-1 and arterial intimal thickening in kidney allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):790–6.
31. Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, Petrosian A, Czer LS, Jordan SC. Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. *Transpl Immunol* 1997;5(2):104–11.
32. Sun Q, Liu Z, Chen J, Chen H, Wen J, Cheng D, et al. Circulating anti-endothelial cell antibodies are associated with poor outcome in renal allograft recipients with acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1479–86.
- 49 Helanterä I, Koskinen P, Tornroth T, Loginov R, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. The impact of cytomegalovirus infections and acute rejection episodes on the development of vascular changes in 6-month protocol biopsy specimens of cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation* 2003;75(11):1858–64.

33. Helanterä I, Teppo AM, Koskinen P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. Increased urinary excretion of transforming growth factor-beta(1) in renal transplant recipients during cytomegalovirus infection. *Transpl Immunol* 2006;15(3):217–21.
34. Reischig T, Jindra P, Hes O, Bouda M, Kormunda S, Treska V. Effect of cytomegalovirus viremia on subclinical rejection or interstitial fibrosis and tubular atrophy in protocol biopsy at 3 months in renal allograft recipients managed by preemptive therapy or antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009;87(3):436–44.
35. Birk PE, Chavers BM. Does cytomegalovirus cause glomerular injury in renal allograft recipients? *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11):1801–8.
36. Hjelmessaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 2001;24(12):2121–6.
37. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egeland T, Hagen M, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*
38. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(6):212–7.
39. Pitard V, Roumanes D, Lafarge X, Couzi L, Garrigue I, Lafon ME, et al. Long-term expansion of effector/memory Vdelta2-gammadelta T cells is a specific blood signature of CMV infection. *Blood* 2008;112(4):1317–24.
40. Halary F, Pitard V, Dlubek D, Krzysiek R, de la Salle H, Merville P, et al. Shared reactivity of Vdelta2(neg) gammadelta T cells against cytomegalovirus-infected cells and tumor intestinal epithelial cells. *J Exp Med* 2005;201(10):1567–78.
41. Devaud C, Bilhere E, Loizon S, Pitard V, Behr C, Moreau JF, et al. Antitumor activity of gammadelta T cells reactive against cytomegalovirus-infected cells in a mouse xenograft tumor model. *Cancer Res* 2009;69(9):3971–8.
42. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M, Gillespie GY, Bharara S, King PH, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res* 2002;62(12):3347–50.
43. Harkins L, Volk AL, Samanta M, Mikolaenko I, Britt WJ, Bland KI, et al. Detection of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. *Lancet* 2002;360(9345):1557–63.
44. Paya et al, *Am J Transplant* 2004 PV16000[77] Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004;11(3):77–86.

45. Requião-Moura, L. R., Matos, A. C. C. D., & Pacheco-Silva, A. (2015). Cytomegalovirus infection in renal transplantation: clinical aspects, management and the perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*, 13, 142-148.
46. Humar A, Snyderman D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 4):S78–S86.
47. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1758–1774. Review.
48. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, Green MD, Jha V, Josephson MA, Kiberd BA, Kreis HA, McDonald RA, Newmann JM, Obrador GT, Vincenti FG, Cheung M, Earley A, Raman G, Abariga S, Wagner M, Balk EM. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International*. 2010;77(4):299–311.
49. Paya CV. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of solid-organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):596–603. Review.
50. Ozaki KS, Pestana JO, Granato CF, Pacheco-Silva A, Camargo LF. Sequential cytomegalovirus antigenemia monitoring in kidney transplant patients treated with antilymphocyte antibodies. *Transplant Infect Dis*. 2004;6(2):63–68.
51. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, Humar A, Hartmann A, VICTOR Study Group. Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV Disease in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1881–1888.
52. Sadegal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M, et al. The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2002;2(9):850–856.
53. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev. Med. Virol* 2007; 17: 253–276.
54. N. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M. Infections à cytomégalo­virus. *Encycl Med Chir* 2009 ;10: 8–052.
55. H. R. Razonable RR. Clinical utility of viral load in Organ, management of cytomegalovirus infection after solid Transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:703—27, 2013.
56. C. Hamelin. Infection à cytomégalo­virus chez l’homme: diagnostic, traitement et prévention. *Med Sci (Paris)* 1990;6(6):544-551

- 57 . Razonable RR, Emery VC. Management of CMV infection and disease in transplant patients. *Herpes* 2004;11(3):77–86.
- 58 . Limaye AP, Bakthavatsalam R, Kim HW, Kuhr CS, Halldorson JB, Healey PJ, et al. Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2004;78(9):1390–6.
59. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):840–6.
- 60 . Luan FL, Stuckey LJ, Park JM, Kaul D, Cibrik D, Ojo A. Six-month prophylaxis is cost effective in transplant patients at high risk for cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2449–58
- 61 .Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant* 2008;8(5):975–83.
- 62.Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(4):611–20.
63. Asberg A, Humar A, Jardine AG, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with valganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:1205–1213
64. Emery VC, Griffiths PD. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2000;97:8039–8044.
65. McGavin JK, Goa KL. Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs.*2001;61:1153–1183
66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
67. Padulles A, Colom H, Bestard O, et al. Contribution of population pharmacokinetics to dose optimization of ganciclovir-valganciclovir in solid-organ transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:1992–2002.
68. Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, et al. Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1881–1888.

69. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al. Lessons learned from a randomized study of oral valganciclovir versus parenteral ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: the VICTOR trial. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1154–1160.
70. Fisher CE, Alexander J, Bhattacharya R, et al. Sensitivity of blood and tissue diagnostics for gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:372–38
71. Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., & Humar, A. (2018). The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*, 102(6), 900-931.
72. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:689–712.
73. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk factors and outcomes of ganciclovir resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2017;65:57–63.
74. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2628–2640.
75. Myhre HA, Haug Dorenberg D, Kristiansen KI, et al. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients.
76. Young PG, Rubin J, Angarone M, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:390–395. *Transplantation*. 2011;92:217–223.
77. Boivin G, Goyette N, Farhan M, et al. Incidence of cytomegalovirus UL97 and UL54 amino acid substitutions detected after 100 or 200 days of valganciclovir prophylaxis. *J Clin Virol*. 2012;53:208–213.
78. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, et al. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant*. 2008;22:162–170
79. Couzi L, Helou S, Bachelet T, et al. High incidence of anticytomegalovirus drug resistance among D+R– kidney transplant recipients receiving preemptive therapy. *Am J Transplant*. 2012;12:202–20