



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomegalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes

Juillet 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Généralités	7
1.3 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	11
2. Méthode d'évaluation	12
2.1 Champ de l'évaluation	12
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse	12
2.3 Recueil du point de vue des professionnels	14
3. Résultats de l'évaluation	16
3.1 Analyse de la littérature	16
3.2 Synthèse du point de vue des parties prenantes.....	25
Conclusion	28
Annexe 1. Recherche documentaire.....	29
Annexe 2. Liste des tableaux.....	31
Annexe 3. Réponses des parties prenantes.....	32
Références	71
Fiche descriptive	72

Abréviations et acronymes

CMVCytomégalovirus

CNAMTS.....Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

NABMNomenclature des actes de biologie médicale

PCR*Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne

UNCAM.....Union nationale des caisses d'assurance maladie

RCPRésumé des caractéristiques du produit

Résumé

Objectif(s)

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonnes pratiques professionnelles et la position des professionnels, en vue de l'inscription à la liste des actes de biologie médicale pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France, de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus (CMV) par amplification génique dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation qui se décline :

- par la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées par une recherche documentaire exhaustive ;
- par le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés (infectiologie, biologie médicale, transplantation d'organes et greffe de cellules souches, hématologie) ;
- par l'identification des cohérences entre ces données ainsi recueillies (recommandations de bonnes pratiques et position argumentée des organismes professionnels) et la demande ;
- ces éléments étant synthétisés dans un argumentaire, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

Conclusion

Constatant l'homogénéité entre d'une part, la demande et d'autre part, les conclusions des recommandations identifiées et analysées et la position des organismes professionnels, la HAS émet un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France, du suivi de la charge virale du CMV par amplification génique chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale de diagnostic des infections à cytomégalovirus (CMV).

Comme décrit dans la feuille de route (1) de ce travail, l'objectif est d'évaluer le suivi de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR), ou par antigénémie leucocytaire chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature disponible et la position des professionnels.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues, des études épidémiologiques, et un entretien avec le centre national de référence à l'origine de la demande.

1.2 Généralités

1.2.1 Le cytomegalovirus

Le cytomegalovirus humain (CMV) appartient à la famille des *Herpesviridae* et à la sous famille *beta*, il est également nommé herpès virus humain 5. Ce virus à ADN est spécifique d'espèce, il n'infecte que l'homme. Il est ubiquitaire et responsable d'infections répandues dans le monde entier.

Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année sans périodicité saisonnière. La séroprévalence est conditionnée par les conditions socio-économiques, elle est de l'ordre de 90 % dans certaines régions du monde (Afrique du sud, Inde, Brésil) et d'environ 50 % dans les pays occidentaux, ou moins comme en France (2-4). Le CMV se transmet par contact étroit ou intime en raison de la fragilité du virus qui perd rapidement son pouvoir infectieux à la surface d'objet. Les sources d'infections sont multiples : salive, sécrétions pharyngées, larmes, urines, sécrétions cervico-vaginales, sperme, lait maternel, leucocytes présents dans les produits sanguins labiles, greffons.

Le virus peut être transmis par voie aéropharyngée, sexuelle, *in utero* ou à la naissance, par transplantation d'organes ou greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le cytomegalovirus a un tropisme cellulaire très large, expliquant que tout organe peut-être infecté. L'acquisition du virus est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie, qui permet au virus d'atteindre ses organes cibles, cellules endothéliales des vaisseaux, cellules épithéliales, cellules fibroblastiques, cellules du système immunitaire, moelle osseuse, cellules du système nerveux central.

L'une des principales caractéristiques de ce virus est sa capacité de latence. Le virus CMV s'établit essentiellement dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux, dans les cellules souches de la moelle osseuse et dans les monocytes du sang périphérique. De par les types cellulaires cibles de la latence de ce virus, de nombreux organes « hébergent » le virus. Ainsi, il peut être transmis à l'état de latence à un receveur d'allogreffe. Le virus peut se réactiver périodiquement chez le sujet immunocompétent, conduisant à l'excrétion intermittente dans certaines sécrétions (respiratoire, sperme, urine...) qui constituent une source potentielle de transmission du virus. Le système immunitaire contrôle de manière complexe l'état de latence ; une immunodépression ou une stimulation allogénique favorisent la réactivation du CMV (4).

Dans l'encyclopédie médico-chirurgicale, Mazon *et al.* indiquent qu'après allogreffe de moelle ou transplantation d'organes, l'infection à CMV contractée par le receveur (R) peut-être soit :

- une primo-infection (receveur séronégatif avant l'allogreffe) ;
- une réinfection par une souche nouvelle, transmise notamment par l'organe greffé (majorité des infections des receveurs de greffe de rein ou de foie séropositifs avant greffe) ;
- une réactivation d'une infection latente chez le receveur séropositif avant la greffe (le plus souvent en cause chez le receveur d'allogreffe de moelle osseuse) (4).

Razonable *et al.* indiquent que le facteur de risque majeur d'une infection et d'une maladie à CMV après allogreffe est le statut sérologique du donneur et du receveur de l'allogreffe (5).

- Dans les transplantations d'organes solides, les receveurs séronégatifs pour le CMV (R-) avant la transplantation qui reçoivent un organe d'un donneur séropositif pour le CMV (D+), couple donneur/receveur D+/R-, sont les patients les plus à risque. Les receveurs séropositifs (R+) sont considérés à risque intermédiaire (couples D+/R+ ; D-/R+). Enfin, les patients au risque le plus faible sont les couples (D-/R-) (5).
- Pour les greffes de cellules souches, les patients receveurs séropositifs (R+) sont à risque plus élevé que les patients séronégatifs (R-) (5).

L'incidence de la maladie à CMV s'avère variée en fonction des types d'allogreffes. Il est classiquement admis que (5) :

- pour les transplantations d'organes solides, les patients à risque le plus élevé sont ceux bénéficiant d'une transplantation de poumon ou d'une transplantation combinée rein et pancréas ;
- le risque intermédiaire concerne notamment les transplantations hépatiques, cardiaques ou de l'intestin grêle ;
- les transplantations rénales présentent le risque le plus faible.

1.2.2 Manifestation clinique de l'infection à CMV chez les patients immunodéprimés receveurs d'allogreffes ou de cellules souches hématopoïétiques

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV sont diverses et fonction de la population cible. Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent de l'immunité de l'individu infecté ; elles sont bénignes le plus souvent chez les individus immunocompétents (asymptomatique dans 90 % des cas) ; elles peuvent être extrêmement sévères chez les patients immunodéprimés (4).

Dans la suite de cet argumentaire, ne sera traitée que la population de patients ayant bénéficié d'une allogreffe (transplantation d'organe ou greffe de cellules souches hématopoïétiques) conformément au champ d'analyse fixé dans la feuille de route (1).

Chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle ou d'une transplantation d'organe, en l'absence de traitement préventif, l'infection à CMV survient classiquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Les conséquences d'une infection à CMV sont de deux types « directes » et « indirectes » :

- les conséquences directement liées au virus vont de l'absence de symptôme à un « syndrome CMV » (fièvres, malaise général, anorexie), jusqu'à des manifestations graves et invasives avec notamment : colite, pneumopathie, rétinite ;
- les conséquences indirectes sont plus difficilement visibles cliniquement. Elles sont liées aux relations complexes entre le CMV avec le complexe majeur d'histocompatibilité, aux productions de cytokines qui se traduisent par la survenue d'infections opportunistes, par le retentissement sur la survie du greffon et par la contribution à la réaction du greffon contre l'hôte (4, 6).

Le traitement de la maladie à CMV consiste en l'administration d'un antiviral, par exemple le ganciclovir (intraveineux), ou la valganciclovir (*per os*), associé si possible en cas d'atteinte sévère à une diminution du traitement immunosuppresseur. Le foscarnet est un autre antiviral, également utilisé dans le traitement de la maladie à CMV (7). Les critères permettant le choix des antiviraux pour le traitement de la maladie à CMV sont définis notamment dans les recommandations traitant de la transplantation d'organes solides et greffe de cellules souches (8, 9).

A titre d'exemple, chez les receveurs de greffe de moelle, le traitement de la pneumopathie à CMV peut associer le ganciclovir intraveineux à l'administration de gammaglobulines polyvalentes. La durée du traitement est déterminée par le suivi de la charge virale. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que la charge virale soit indétectable ou inférieure au seuil de quantification à partir d'un ou deux prélèvements consécutifs avec une durée minimum de 14 jours (7).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du ganciclovir indique que cette molécule est utilisée pour le traitement précoce (chez les greffés de moelle allogénique), « l'institution du traitement doit être envisagée dès la mise en évidence d'une excrétion virale de CMV » définissant ainsi la nécessité d'un test diagnostique pour la prise en charge de cette population de patient. Les RCP des autres molécules, foscarnet et valganciclovir, ne mentionnent pas de suivi de charge virale¹. Par ailleurs, le cidofovir est également un antiviral utilisé pour traiter la maladie à CMV ; cependant, il n'est disponible actuellement qu'en « Autorisations Temporaires d'Utilisation »².

1.2.3 Principales stratégies de prévention de l'infection et de la maladie à CMV

L'instauration de traitements préventifs de l'infection (prophylaxie) ou de la maladie (traitement anticipé ou « *preemptive therapy* » traitement préemptif) réduit la fréquence et la gravité de la maladie à CMV dans les mois suivant la greffe. Ces deux stratégies de prévention sont utilisées et figurent dans les recommandations de prise en charge des receveurs d'allogreffes (2, 4, 7-9).

Ce travail n'a pas pour objet l'évaluation des stratégies de prise en charge et n'a pas pour but de positionner les différentes stratégies de prévention et les différents traitements antiviraux entre eux.

Il faut noter que ces stratégies sont qualifiées d'efficaces, largement utilisées et préconisées dans les dernières recommandations pour les organes solides de la Société internationale de transplantation (8). Par ailleurs, les recommandations européennes sur les infections dans les leucémies de 2008, abordant les greffes de cellules souches, traitent de ces deux stratégies de prévention de la maladie à CMV. Elles recommandent le traitement préemptif de manière générale et ne réservent la prophylaxie à des sous-groupes de patients présentant un risque élevé de maladie à CMV (9).

Ces stratégies s'appuient sur des conditions de réalisation de la recherche du CMV différentes, notamment en termes de type de test diagnostique, de fréquence de réalisation au cours du suivi.

► Définitions des stratégies de prévention

Prophylaxie

La prophylaxie consiste en l'administration d'un antiviral pendant une période donnée à une population de receveurs la plus à risque de développer une maladie à CMV (4, 6, 7).

Traitement préemptif

Le traitement préemptif, ou « *preemptive therapy* », consiste en une série de mesures de la charge virale hebdomadaires ou bimensuelles au cours des premiers mois après transplantation (classiquement trois à quatre mois), avec l'initiation d'un traitement antiviral si le niveau de la charge virale atteint un seuil prédéfini indiquant un risque élevé de survenue de manifestations cliniques (2, 4, 6, 7).

Ce traitement est aussi appelé traitement anticipé ou encore traitement présomptif (termes retrouvés dans la littérature ou utilisés par les professionnels) ; par souci de clarté, seul le terme « traitement préemptif » sera utilisé dans la suite du document.

► Stratégies et risques de développer une maladie à CMV

Prophylaxie

Après transplantation d'organe, la prophylaxie antivirale est recommandée chez les receveurs à haut risque de maladie à CMV comme les receveurs de poumon et d'intestin, les receveurs séro-

¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>, consulté le 07/04/2015.

² <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees>, consulté le 06/07/2015.

négatifs avec donneurs séropositifs (D+/R-), les patients recevant des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou un traitement très immunosuppresseur (2, 4, 6, 7).

Il faut noter que la plupart des parties prenantes précisent qu'en France, la prophylaxie n'est pas utilisée actuellement (ou très rarement) pour les greffes de cellules souches (cf. 3.2.1). Ceci ressort également des recommandations européennes de 2008 traitant de la prise en charge après greffes de cellules souches. La prophylaxie y est présentée comme une alternative au traitement préemptif pour les sous-groupes de patients à risque élevé de présenter une maladie à CMV (9).

Traitement préemptif

Après greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette stratégie est la plus souvent choisie en raison de la toxicité des antiviraux (4). Dans la transplantation d'organe solide, le traitement préemptif est une alternative à la prophylaxie, par exemple chez les receveurs séropositifs avant greffe à moindre risque de maladie à CMV. Le choix d'une stratégie ne se fonde pas seulement sur le statut sérologique du donneur et du receveur. Il se fonde principalement sur la nature de l'organe transplanté et le degré d'immunosuppression (2, 4, 6, 7, 9).

► Mesure et suivi de la charge virale

Le traitement préemptif est basé sur une mesure régulière de la charge virale. En effet, les patients dont la charge virale augmente sont plus à risque de développer une maladie à CMV. Cette stratégie nécessite une surveillance virologique régulière du patient et impose de définir les seuils « d'antigénémie leucocytaire » ou de « quantification du génome du CMV » pour chaque type de greffe afin d'initier sans retard le traitement (4, 6, 7). Les techniques de mesure de la charge virale sont abordées dans le paragraphe 1.2.4.

Il faut noter que certains praticiens réalisent un suivi de la charge virale en prophylaxie. Le suivi de la charge virale en prophylaxie ne fait ni l'objet d'un consensus, ni de recommandation et n'a pas été montré comme bénéfique (6).

► Antiviraux utilisés en prévention

Actuellement, les trois principaux antiviraux utilisés à la fois en prophylaxie et en traitement préemptif sont : le ganciclovir injectable (intraveineux), le valganciclovir *per os* et le ganclivovir *per os*. Le foscarnet n'est que très rarement utilisé en prévention en raison de sa toxicité impliquant un suivi clinique important.

Les posologies des antiviraux sont déterminées selon la fonction rénale de l'individu. Les doses administrées dans le traitement de la maladie à CMV sont classiquement le double de la dose utilisée en prophylaxie (8).

1.2.4 Tests de biologie médicale de détection et de quantification du CMV permettant le suivi des patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'une transplantation d'organe

Les examens de recherche du CMV apparaissant dans la littérature et utilisés dans le suivi des patients ayant bénéficiés d'une allogreffe (cellules hématopoïétiques ou organe) sont : la détection des antigènes viraux et la détection de l'ADN viral.

► Antigénémie leucocytaire

La détection des antigènes viraux ou « l'antigénémie à CMV » correspond à la présence de la phosphoprotéine virale pp65 dans les noyaux des polynucléaires circulants. Elle est mise en évidence par immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps monoclonaux après centrifugation des leucocytes. Les résultats, exprimés en nombre de cellules positives pour 2×10^5 leucocytes examinés, sont obtenus en quatre à cinq heures. Ce test n'est pas adapté aux grandes séries du fait de sa lourdeur de mise en œuvre et du délai à respecter entre prélèvement sanguin et réalisation technique (deux à trois heures) et il est en défaut chez les patients en aplasie (2, 4, 7).

Ce test, bien qu'utilisé auparavant, n'est presque plus utilisé en France comme le montre les données de la NABM (350 actes recensés en 2013 selon la CNAMTS) au profit de la détection du génome viral, selon le CNR CMV contacté au moment de l'analyse de la demande.

► Quantification du génome du CMV

La détection qualitative ou quantitative du génome viral est réalisée actuellement principalement par des techniques de « *Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne (PCR) » en temps réel qui sont communément qualifiées de sensibles, précises, reproductibles et adaptées aux grandes séries. Le risque de faux positif par contamination est faible. Les charges virales déterminées par PCR en temps réel sont concordantes avec les mesures d'antigénémie dans la majorité des études comparant les deux techniques (4, 6). **Cette technique est devenue au cours des dernières années la plus utilisée notamment en support du traitement préventif (2).** Elle est également parfois utilisée dans le suivi du traitement de la malicie à CMV.

La quantification du génome de CMV peut être effectuée à partir du sang total, du plasma ou des leucocytes. Il faut noter que selon le CNR et les auteurs Mazon *et al.* et Kotton *et al.*, les mesures sur sang total semblent supplanter les mesures sur autres types d'échantillons (4, 6). Des trousse commercialisées sont actuellement disponibles et certaines sont adaptées à une automatisation complète. Certaines de ces trousse sont évaluées par le CNR CMV. Les résultats sont publiés dans le rapport d'activité du CNR (10).

La diversité des techniques de PCR en temps réel pratiquées dans les différents laboratoires, tant pour le protocole de PCR (méthode d'extraction, trousse) utilisé, que pour le compartiment sanguin analysé, rend les comparaisons des résultats délicates. La mise à disposition d'un standard international (*WHO International Standard*) permet d'exprimer les résultats en unités internationales (UI) plutôt qu'en nombre de copies (7, 11).

► Conditions de réalisation de la PCR CMV

La littérature analysée pour la rédaction de la partie « Contexte » de ce travail révèle que certains points ne sont pas établis ou ne font pas consensus concernant les conditions de réalisation :

- l'utilité d'un suivi de la charge virale au cours de la prophylaxie semble faire débat (2, 4, 6, 7) ;
- les durées du suivi après transplantation sont hétérogènes et semblent varier notamment en fonction de l'organe transplanté (2, 6) ;
- la définition d'un seuil permettant l'initiation du traitement antiviral dans le cadre d'un traitement préemptif n'est pas consensuelle. Certains auteurs de revue indiquent des valeurs pour ces seuils (4, 12), d'autres indiquent qu'il n'est pas possible d'établir de seuil universel en l'état, notamment en raison de la grande variabilité des résultats entre différents centres (2, 6).

1.3 Identification dans les nomenclatures étrangères

La recherche par biologie moléculaire du CMV a été identifiée dans les nomenclatures américaine et québécoise. Elle n'a pas été retrouvée dans les nomenclatures australienne et belge. Dans ces deux cas, les libellés ne font ni référence à une technique en particulier de biologie moléculaire, ni à la nature du matériel biologique utilisé (Tableau 1).

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2015)	87495 87497	CMV <i>Infectious agent detection by nucleic acid</i> (DNA or RNA)
Québécoise (RAMQ 2015)	41227	CMV (cytomégalo virus) (TAAN « Technique d'amplification des acides nucléiques ») quantitatif sur spécimen clinique)

2. Méthode d'évaluation

Pour ce sujet, en application de la feuille de route (1), la procédure d'évaluation de la PCR comme technique permettant la détection du génome du CMV dans les prélèvements sanguins de patients ayant bénéficié d'une allogreffe (cellules souches hématopoïétiques ou d'une transplantation d'organe) consiste en :

- la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées par une recherche documentaire exhaustive ;
- le recueil du point de vue des professions concernées par l'envoi d'un questionnaire aux différents organismes professionnels :
 - le CNR CMV,
 - le CNP d'infectiologie,
 - la Société française de biologie clinique,
 - le CNP d'hématologie,
 - la Société francophone de transplantation,
 - la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire,cette interrogation portant notamment sur les indications de la PCR, les conditions de sa réalisation, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients greffés ou transplantés à risque de développer une maladie à CMV ;
- l'analyse de la cohérence entre ces données ainsi recueillies et la demande.

2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur les trois situations cliniques de suivi de la charge virale après transplantation ou greffe où la PCR CMV peut être réalisée :

- prophylaxie ;
- traitement préemptif ;
- suivi du traitement de la maladie à CMV.

L'évaluation porte également sur les conditions de réalisation du suivi dans les situations cliniques concernées en termes de :

- fréquence et durée du suivi ;
- nature de rendu des résultats (quantitatif/qualitatif) ;
- seuil de charge virale au-delà duquel un traitement antiviral est instauré ;
- nature des résultats à obtenir pour suspendre le traitement de la maladie à CMV.

2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonnes pratiques ont été recherchées. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 2) :

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique

Sources interrogées	<i>Medline, Science direct</i>
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche du 01/01/2010 au 31/03/2015, veille documentaire juin 2015

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 41 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire manuelle).

2.2.2 Critères de sélection

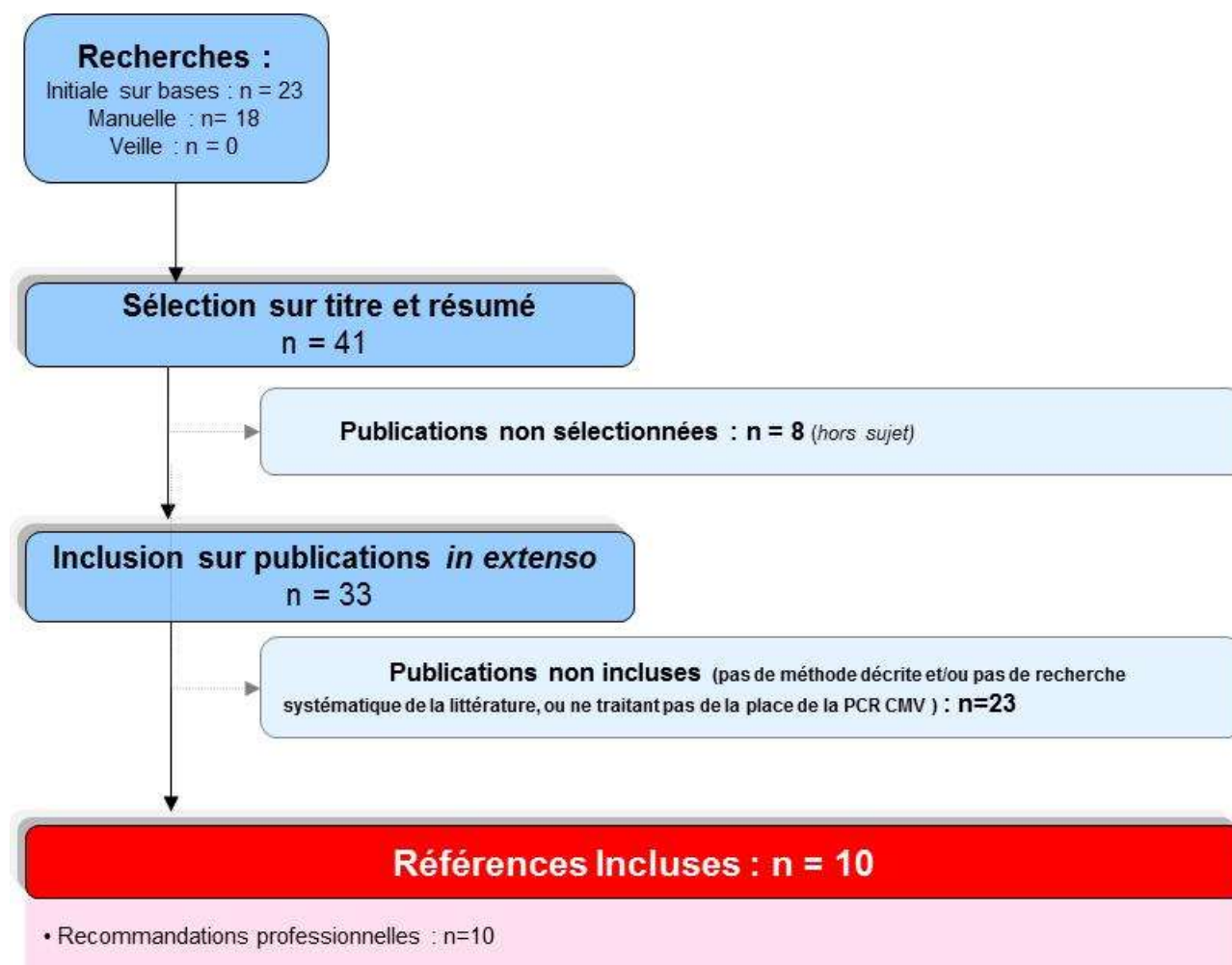
Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter les recommandations sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartés huit documents.

Sur les 33 documents restant, les recommandations ont été retenues si elles présentaient une recherche exhaustive de la littérature sur une période donnée, une analyse de la littérature et la mention du niveau de preuve sur lequel se fondent les préconisations et du niveau de gradation de ces dernières et si elle abordaient explicitement la place de la PCR CMV dans les stratégies de prise en charge des patients greffés ou transplantés. En parallèle, les recommandations ont été exclues quand elles ne répondaient pas à ces critères. Cette seconde sélection a abouti *in fine* à retenir dix recommandations de bonnes pratiques.

2.2.3 Sélection bibliographique

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous :

Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées



Ces dix recommandations de bonnes pratiques sont présentées et analysées dans le Tableau 3.

2.2.4 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des dix recommandations retenues a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés : du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS³, et de la grille développée par le consortium *Agree*⁴ (« grille *Agree II* »).

2.3 Recueil du point de vue des professionnels

2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription de la détection génique du CMV dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une allogreffe. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes lorsque le CNP n'était pas constitué :

- la Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- le CNP d'hématologie (CNP-H)

³ <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

⁴ http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

- la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ;
- la Société francophone de transplantation (SFT).

Le Centre national de référence du CMV (CNR CMV) a également été interrogé.

2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁵, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription de cet acte de biologie médicale. **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS⁶.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 3) ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a été envoyée le 29 mai 2015. Les retours des parties prenantes ont eu lieu du 19 au 23 juin.

Les points de vue émis par les CNP sont présentés *in extenso* en Annexe 3. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.2 de ce rapport.

5 Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences. ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

6 Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.2), dix recommandations professionnelles ont été analysées (Tableau 3).

Une seule recommandation traite des greffes de cellules souches hématopoïétiques (13). Quatre recommandations (8, 14, 15) traitent de façon générale des transplantations d'organes solides dont une spécifiquement chez les enfants (16). Deux recommandations abordent la transplantation hépatique, l'une chez l'enfant (17) et l'autre chez l'adulte (18). Trois recommandations traitent spécifiquement de la transplantation rénale concernant les tests diagnostiques pour le CMV (19), concernant le traitement préemptif (20), concernant le traitement de la maladie à CMV (21).

Les résultats de l'analyse méthodologique figurent en Tableau 3. Globalement, ces recommandations sont de bonne qualité méthodologique. Il est à noter cependant que seules six recommandations renseignent à la fois la période de recherche et les bases de données consultées.

3.1.1 Comparaisons de la PCR CMV avec l'antigénémie leucocytaire

Trois recommandations mentionnent uniquement la PCR CMV comme technique permettant la mesure de la charge virale (15, 16, 21).

Les sept autres recommandations mentionnent les deux techniques de suivi de la charge virale antigénémie et PCR CMV comme utilisables (8, 13, 14, 17-20). Les auteurs de trois de ces sept recommandations se positionnent néanmoins en faveur de la PCR CMV (8, 13, 14) ; les autres ne se positionnent ni en faveur de l'une ou l'autre technique.

Les arguments mentionnés en faveur de la PCR CMV sont notamment :

- sa meilleure sensibilité (sans autre précision) ;
- sa rapidité de réalisation ;
- son applicabilité même chez les patients présentant une leucopénie.

Les niveaux de preuves et gradations des trois recommandations en faveur de la PCR sont hétérogènes de fort au plus faible (avis d'experts) (Tableau 3).

L'ensemble des recommandations indiquent que la PCR CMV est une technique utilisable pour la mesure de la charge virale du CMV.

Sept de ces dix recommandations mentionnent l'antigénémie leucocytaire, trois pour lui préférer la PCR et quatre sans la positionner par rapport à la PCR.

3.1.2 Place de la PCR CMV et conditions de réalisation dans les différentes modalités de prise en charge et contextes cliniques

La place de la PCR CMV pour chacune des recommandations et leur niveau de gradation sont détaillés dans le Tableau 3.

► Stratégie de prise en charge par prophylaxie

Quatre des dix recommandations abordent explicitement la question du suivi de la charge virale au cours d'une prophylaxie. Trois recommandations traitent des organes solides et une des cellules souches hématopoïétiques.

- **Transplantation d'organes solides** : la mesure de la charge virale n'est pas préconisée en routine de façon générale chez l'adulte dans les deux recommandations qui traitent de cette situation, le niveau de preuve étant intermédiaire (14) ou non renseigné (8). Le suivi de la charge

virale de CMV en prophylaxie est cependant recommandé sur avis d'experts chez l'enfant dans les deux recommandations qui traitent de ce sujet (8, 16).

- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques** : la seule recommandation qui traite de ce sujet préconise le suivi de la charge virale (sans distinction des adultes ou enfants) sans renseignement sur le niveau d'évidence (13).

► **Stratégie de prise en charge par traitement préemptif**

- **Suivi de la charge virale par PCR** : les dix recommandations (indépendamment du type de greffe et de l'âge du patient) traitent de la stratégie de traitement préemptif et indiquent unanimement que le suivi de la charge virale par PCR est recommandé (Tableau 3). Le niveau de preuve varie du plus élevé au plus faible (avis d'experts).
- **Fréquence et durée de suivi chez l'adulte** : quatre des dix recommandations traitent de ce sujet. La fréquence la plus souvent mentionnée est hebdomadaire pendant les trois à quatre premiers mois après la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou transplantation d'organes solides, correspondant à la période la plus à risque de développer une maladie à CMV (8, 13, 14, 20). Le niveau de preuve rapporté, pour la fréquence du suivi, est hétérogène, de fort au plus faible.
- **Fréquence et durée de suivi chez l'enfant** : deux sur dix recommandations traitent de ce sujet, uniquement pour les organes solides. Il est rapporté sur avis d'experts que le suivi peut être prolongé jusqu'à six mois (8) ; de plus, la fréquence et la durée varient en fonction des organes transplantés (16).
- **Seuil de charge virale** : cinq sur dix recommandations abordent ce sujet (organes solides et cellules souches, enfants et adultes). Elles indiquent qu'un seuil de charge virale (au-delà duquel un traitement antiviral est à initier) n'est pas défini en raison de la variabilité entre les laboratoires et les techniques de PCR (8, 13, 14, 16, 20). Quatre des cinq recommandations précisent que ce seuil est à définir par chaque laboratoire en fonction des caractéristiques des patients et de la technique PCR utilisée (8, 13, 14, 20). Le niveau de preuve rapporté est hétérogène, de fort au plus faible.

► **Traitement antiviral de la maladie CMV**

- Six des dix recommandations concernant les adultes et enfants, dans les transplantations d'organes solides (le cas des cellules souches hématopoïétiques non abordé) traitent de la prise en charge de la maladie à CMV. Elles sont toutes en faveur d'un suivi de la charge virale au cours du traitement qui est maintenu jusqu'à résolution des symptômes et l'obtention de résultats de PCR « négatifs » (8, 14, 15, 17, 18, 21). Le niveau de preuve rapporté est hétérogène, de fort au plus faible.
- Deux des six recommandations, parmi les plus récentes, précisent en plus que le suivi est hebdomadaire jusqu'à l'obtention de deux résultats négatifs consécutifs (8, 14).

► **Modalité d'expression du résultat**

Trois recommandations parmi les plus récentes indiquent l'existence de travaux de l'OMS (11), établissant des unités internationales pour la mesure de la charge virale (8, 13, 14). Les auteurs des recommandations internationales (organes solides) et britanniques (cellules souches) recommandent explicitement leur utilisation (8, 13).

Au final, l'ensemble de ces recommandations retiennent l'utilisation de la PCR dans le suivi de la charge virale du CMV après greffe de cellules souches hématopoïétiques ou transplantation d'organes solides chez les patients (adultes et enfants) avec un traitement préemptif ou au cours d'un traitement d'une maladie à CMV.

Ces recommandations sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire ou sur avis d'experts.

Deux de ces recommandations préconisent l'utilisation de l'unité internationale pour exprimer la charge virale.

Dans un suivi du traitement préemptif, quatre de ces recommandations précisent que le seuil au-delà duquel le traitement est à initier est à définir par chaque laboratoire en fonction de la technique PCR utilisée et des caractéristiques des patients.

Quatre de ces recommandations préconisent une fréquence de suivi du traitement préemptif classiquement hebdomadaire durant la période la plus à risque de développer la maladie à CMV (trois à quatre premiers mois post-transplantation ou greffe).

Concernant la prophylaxie, classiquement un suivi de la charge virale par PCR CMV pour les patients bénéficiant d'un suivi par prophylaxie, après transplantation d'organes solides, n'apparaît pas avoir d'intérêt en routine chez l'adulte (2/2 recommandations). Le cas des enfants est abordé par deux recommandations pour les organes solides et elles préconisent le suivi de la charge virale sur avis d'experts.

Tableau 3. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations analysées

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
Infection Diseases Section of the Transplantation Society, 2013 (8)						
Ne renseigne pas sur les bases de données consultées, ni sur la période de recherche, mise à jour des recommandations de 2010.	Oui consensus d'un groupe d'experts.	Niveau de preuve (fort ou faible). Recommandation (forte, modérée, faible, très faible).	Prise en charge des infections à CMV dans les transplantations d'organes solides.	Le terme QNAT « <i>quantitative nucleic acid amplification testing</i> » est utilisé à la place du terme « PCR » par souci de précision.	na	Ne renseigne pas sur la recherche de la littérature.
				L'utilisation de la technique QNAT est à favoriser dans les stratégies de traitement préemptif et dans le suivi de la réponse au traitement. Le recours à l'antigénémie pp65 est acceptable si la technique QNAT est indisponible.	Fort, modéré	
				Le plasma ou le sang total conviennent à ce test. Le type d'échantillon biologique doit rester le même tout au long du suivi du patient.	Fort, modéré	
				Les tests doivent être calibrés selon les standards développés par l'OMS en 2010 et utiliser les UI/ml.	Fort, modéré	
				Les laboratoires d'analyses doivent établir leurs propres seuils.	Fort, modéré	
				Prophylaxie : la mesure de la charge virale en routine (en l'absence de symptôme de maladie à CMV) n'a pas montré de bénéfice.	nr	
				Traitement préemptif : la fréquence de réalisation des tests doit être hebdomadaire durant trois à quatre mois après la transplantation dans une stratégie.	Fort, modéré	
				Traitement préemptif : lorsque le seuil est dépassé, le traitement doit être initié très rapidement et poursuivi jusqu'à l'obtention d'un ou deux résultats négatifs. Un suivi hebdomadaire de la charge virale est recommandé.	Fort, élevé	
				Traitement maladie à CMV : le suivi de la charge virale du CMV doit être hebdomadaire pour évaluer la réponse durant le traitement par antiviral. Deux résultats négatifs garantissent une clairance du virus.	Fort, modéré	
				Traitement maladie à CMV : suite à un traitement de la maladie à CMV, une prophylaxie secondaire peut bénéficier d'un suivi dont la fréquence n'est pas encore établie.	Faible, modéré	
Enfants/Prophylaxie : le suivi de la charge virale du CMV est recommandé par certains experts, sa fréquence n'est pas mentionnée.	Faible, faible					
Enfants/Traitement préemptif : le suivi de la charge virale du CMV doit suivre les recommandations énoncées pour les adultes et être poursuivi quatre à six mois après la transplantation.	Fort, modéré					

Suivi de la charge virale du CMV par PCR après allogreffe - Argumentaire

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
Spanish Transplantation Infection Study Group of the Spanish Society of infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2011 (14)						
Ne renseigne pas sur les bases de données consultées, ni sur la période de recherche.	Oui consensus d'un groupe d'experts.	Niveau de preuve : I (étude randomisée), II (toute étude clinique ou cas clinique), III (avis d'experts). Recommandation : A (Fort, bénéfice clinique), B (Fort ou modéré, bénéfice clinique limité), C (preuves d'efficacité ou de bénéfice insuffisantes), D (manque d'efficacité possible), E (manque d'efficacité avéré).	Prise en charge des infections à CMV dans les transplantations d'organes solides.	La PCR quantitative et l'antigénémie pp65 sont recommandées pour le suivi de la charge virale dans le traitement préemptif ou l'évaluation de la réponse à un traitement antiviral.	A, I	Ne renseigne pas sur la recherche de la littérature. N'aborde pas le cas des enfants.
				La PCR présente certains avantages en comparaison avec l'antigénémie pp65 (meilleure sensibilité, évaluation de la cinétique de la charge virale, rapidité de réalisation, réduction des risques de contamination) ; il est recommandé d'utiliser la PCR mais l'antigénémie reste acceptable.	B, III	
				La charge virale peut être déterminée à partir de sang total ou de plasma, sans changement du type d'échantillon au cours du suivi du patient.	A, II	
				Aucune recommandation ne peut être émise sur le seuil de charge virale pour instaurer le traitement antiviral. Ce seuil doit être établi dans chaque laboratoire et parfois même en fonction de chaque patient en fonction des facteurs de risques.	C, III	
				Prophylaxie : le suivi de la charge virale du CMV n'est recommandé que si les patients présentent des symptômes de maladie à CMV.	B, II	
				Traitement préemptif : un suivi hebdomadaire de la charge virale du CMV est recommandé durant la période à risque.	B, III	
				Traitement maladie à CMV : un suivi de la charge virale du CMV devrait être réalisé au moins une fois par semaine durant le traitement par antiviral.	B, III	
Traitement maladie à CMV : le traitement par antiviral est poursuivi jusqu'à obtention d'un résultat négatif (deux résultats négatifs pour les patients à plus haut risque).	C, III					

Suivi de la charge virale du CMV par PCR après allogreffe - Argumentaire

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
British Committee for Standards in Haematology, the British Society of Blood and Marrow Transplantation and the UK Virology Network, 2013 (13)						
Oui Jusqu'en Mai 2012	Oui révision du document par comité de relecture.	Niveau de preuve : A (élevé), B (modéré), C (faible), D (très faible). Recommandation : Grade 1 : forte, Grade 2 : faible.	Prise en charge des infections à CMV dans les transplantations de cellules souches hémato- poïétiques.	Le suivi de la charge virale sanguine est essentiel qu'il ait recours ou non à la prophylaxie.	nr	N'aborde pas le cas des enfants. Ne renseigne explicitement pas sur l'opportunité du suivi de la charge virale au cours du traitement de la maladie à CMV.
				La PCR quantitative en temps réel est la technique à privilégier pour le suivi de la charge virale (ADN) du CMV (l'antigénémie pp65 présente une faible sensibilité, un manque de précision pour la quantification et est limitée en cas de leucopénie).	grade1B	
				L'utilisation des unités internationales est recommandée.	grade1C	
				Chaque centre de transplantation devrait définir des valeurs de seuil de charge virale en fonction des patients et de la technique PCR utilisée.	grade 2C	
				Le suivi de la charge virale du CMV doit être au moins hebdomadaire durant les trois premiers mois post-greffe.	grade2C	
				Ce suivi devrait être prolongé entre six et douze mois si le patient présente une réaction greffon contre hôte.	grade1B	

Suivi de la charge virale du CMV par PCR après allogreffe - Argumentaire

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
<i>Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2013 (16)</i>						
Oui Janvier 2007 Aout 2013	Oui révision du document par comité de relecture indépendant des auteurs.	Niveau de preuve : 1 : RS, MA, 2 : Meilleure étude du domaine, 3 : Etude moyenne pour le domaine, 4 : Etude faible pour le domaine, 5 : Revue générale, opinion d'expert, série de cas, autre. a : Etude de bonne qualité, b : Etude de faible qualité. Recommandation : Fortement recommandé, recommandé, aucune recommandation possible.	Prévention de la maladie à CMV chez les enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organes solides.	Il est recommandé que le sang total soit utilisé pour le suivi de la charge virale.	recommandé, 4b	Se réfère notamment aux recommandations de « Infection Diseases Section of the Transplantation Society » de 2013 (8); Il n'est pas renseigné l'opportunité de réaliser un suivi de la charge virale en prophylaxie. Ne mentionne pas l'antigénémie pp65.
				La fréquence du suivi est fonction de l'organe greffé et des statuts sérologiques pour le CMV du donneur et du receveur.	recommandé, 5	
				Il est recommandé que le même laboratoire et la même technique soient utilisés tout au long du suivi d'un patient.	recommandé, 5a	
				Il est recommandé que les patients présentant des symptômes de maladie à CMV bénéficient d'un suivi de la charge virale par PCR.	recommandé, 5a	
				Les seuils d'initiation du traitement antiviral dans le suivi par traitement préemptif ne sont pas connus.	na, 2a	
<i>The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI), 2011 (19)</i>						
Oui Jusqu'en Janvier 2009	nr	Niveau d'évidence : I: SR d'ecr, II: au moins un ecr, III : études comparatives, IV : séries de cas.	Tests diagnostiques pour le CMV dans la transplantation rénale.	La quantification de la charge virale peut permettre la prédiction de la probabilité de progression de la maladie par PCR quantitative ou antigénémie pp65.	III ou IV, (gradation individuelle de chaque recommandation nr)	Antérieurs aux travaux de standardisation de l'OMS (11). Ne se positionne en faveur de l'une ou l'autre technique.
				Les seuils d'initiation de la thérapie antivirale ne sont pas définis ; ils dépendent de chaque laboratoire.		
				Il existe une grande variabilité des résultats entre les différentes techniques de PCR et les différents laboratoires.		
				Traitement préemptif : le suivi de la charge virale de CMV de ces patients peut se faire par quantification des acides nucléiques. La fréquence de suivi n'est pas établie mais doit au moins être bimensuelle.		

Suivi de la charge virale du CMV par PCR après allogreffe - Argumentaire

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
<i>The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI), 2011 (20)</i>						
Oui Jusqu'en Janvier 2011	nr	Niveau d'évidence : I: SR d'ecr, II: au moins un ecr, III : études comparatives, IV : séries de cas.	Traitement préemptif pour le CMV dans la transplantation rénale	La PCR quantitative et l'antigénémie pp65 sont utilisables pour la détection des infections à CMV dans le traitement préemptif. La fréquence de suivi de la charge virale de CMV est hebdomadaire ou bimensuelle dans le traitement préemptif.	III ou IV, (gradation individuelle de chaque recommandation nr)	Antérieurs aux travaux de standardisation de l'OMS (11). Ne renseigne pas sur les notions de seuil pour initier le traitement antiviral. Ne se positionne en faveur de l'une ou l'autre technique.
<i>The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI), 2011 (21)</i>						
Oui Jusqu'en Juillet 2009	nr	Niveau d'évidence : I: SR d'ecr, II: au moins un ecr, III : études comparatives, IV : séries de cas.	Traitement de la maladie à CMV dans la transplantation rénale.	Il est proposé que le traitement antiviral soit poursuivi durant deux à trois semaines jusqu'à ce que l'ADN du CMV soit indétectable.	III ou IV, (gradation individuelle de chaque recommandation nr)	Antérieurs aux travaux de standardisation de l'OMS (11). Ne mentionne pas l'antigénémie dans ses recommandations
<i>British Transplantation Society guideline, 2011 (15)</i>						
Oui, nr	Oui consensus d'un groupe d'experts	Niveau d'évidence : A élevé, B modéré, C bas, D très bas. Recommandation : 1 : recommandé, 2 : suggéré. Non gradé : pas assez d'évidence pour grader.	Prévention et prise en charge des maladies à CMV dans les transplantations d'organes solides.	Pour les patients séronégatifs au CMV recevant un greffon dont le donneur est négatif, le suivi de la charge virale n'est pas nécessaire en prévention. Pour les patients séronégatifs au CMV recevant un greffon dont le donneur est positif, le suivi de la charge virale est nécessaire en prévention. L'administration de l'antiviral est initiée lorsque le seuil est dépassé dans le cas des transplantations : rein*, foie*, rein/pancréas †, cœur ‡. Pour les patients séropositifs au CMV recevant un greffon dont le donneur est positif, le suivi de la charge virale est nécessaire en prévention (rein, foie, rein/pancréas, poumon, et cœur). Dans le traitement de la maladie à CMV, la durée du traitement et son efficacité sont déterminées par le recours au suivi de la charge virale par PCR.	1B 2A* 2B † 2C ‡ 2B 1B	Il n'est pas mentionné de suivi de la charge virale pour la transplantation de poumons. Ne mentionne pas l'antigénémie.

Suivi de la charge virale du CMV par PCR après allogreffe - Argumentaire

Analyse de la littérature systématique	Avis d'experts	Système de gradation	Champ	Conclusions	Gradation	Commentaires
American Association for the Study of Liver Disease et American Society of Transplantation, 2012 (18)						
Oui, nr	Oui, les auteurs	Niveau d'évidence : A (élevé), B (modéré), C (faible). Recommandation : 1 (forte), 2 (faible).	Prise en charge à long terme des adultes bénéficiant d'une greffe hépatique.	Les patients ne bénéficiant pas d'une prise en charge par prophylaxie (traitement antiviral) peuvent être suivis pour la mise en évidence de l'infection à CMV par PCR.	nr	Il n'est pas mentionné d'éléments explicites sur la fréquence et durée de réalisation en fonction des différentes situations cliniques (Infections ou maladie à CMV) et de modalités de prise en charge (traitement préemptif, prophylaxie).
				La mesure en routine du CMV chez les patient bénéficiant d'une prophylaxie n'est pas recommandée.	nr	
				La mesure de la virémie, chez les patients présentant une infection active à CMV, peut se faire soit par la technique de PCR, soit par antigénémie pp65 (ne se positionne en faveur de l'une ou l'autre technique).	nr	
				Mentionne la variabilité des mesures entre les laboratoires.	na	
				Le traitement des patients présentant une maladie à CMV doit être maintenu jusqu'à résolution des symptômes et de la « virémie ».	2, B	
American Association for the Study of Liver Disease et American Society of Transplantation, 2013 (17)						
Oui, 1996 à 2011	Oui, les auteurs	Niveau d'évidence : A (élevé), B (modéré), C (faible). Recommandation : 1 (forte), 2 (faible).	Prise en charge à long terme des enfants bénéficiant d'une greffe hépatique.	Le diagnostic est posé pour les patients présentant des symptômes par la mesure de la charge virale par amplification des acides nucléiques ou par antigénémie pp65.	1A	Il n'est pas mentionné d'éléments explicites sur la fréquence et durée de réalisation en fonction des différentes situations cliniques et des modalités de prise en charge.
				Le traitement par ganciclovir est interrompu lorsque la charge virale est devenue indétectable.	2C	
				La prévention de la maladie à CMV inclut un suivi régulier de la charge virale par PCR ou mesure antigénémie pp65 du CMV au cours du traitement préemptif. (ne se positionne en faveur de l'une ou l'autre technique).	nr	

nr : non renseigné ; na : non applicable ; ecr : études contrôlées randomisées, MA : méta-analyse ; RS : revue systématique de la littérature

3.2 Synthèse du point de vue des parties prenantes

Les six parties prenantes sollicitées ont répondu. Cinq ont complété le questionnaire dont deux ont fait une réponse commune.

La Société francophone de transplantation (SFT) n'a pas complété le questionnaire mais répondu par lettre dans laquelle elle indique notamment que : « [la SFT] n'a pas, jusqu'à présent, déterminée de position officielle sur la pratique de l'évaluation de la charge virale du CMV [...] ». Elle précise également « qu'il existe de nombreuses différences de pratiques liées au type d'organe transplanté, aux différents types d'immunosuppression, à l'âge des receveurs. Il existe également des particularités liées au choix de l'antiviral administré. Ces pratiques relèvent plus d'avis d'experts fondés sur l'expérience, que de protocoles dûment validés par des études dont la méthodologie serait irréprochable ».

Le CNP d'hématologie (CNP-H) et la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ont fait une réponse commune au questionnaire.

La FFI a réalisé deux réponses distinctes, une pour les cellules souches, l'autre pour les organes solides.

La synthèse des réponses des quatre parties prenantes ayant complété le questionnaire figure ci-après. Cette synthèse est organisée selon les champs abordés dans le questionnaire. Les réponses des parties prenantes figurent *in extenso* en Annexe 3.

3.2.1 Prophylaxie

► Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Trois des quatre parties prenantes indiquent explicitement qu'en France, dans les cas de greffe de cellules souches, la prophylaxie n'est pas utilisée (ou très rarement) en raison notamment de la toxicité des antiviraux (toxicité hématologique pour le ganciclovir).

La FFI précise que le suivi de la charge virale par PCR CMV est recommandé même si cette stratégie de prévention par prophylaxie n'est que très peu utilisée actuellement en France. Elle ajoute que des études cliniques sur de nouveaux antiviraux moins toxiques et des recommandations sont en cours d'élaboration. En fonction des résultats des études et des recommandations, le nombre de prise en charge par prophylaxie pourrait probablement augmenter à l'avenir.

► Transplantation d'organes solides

Les trois parties prenantes concernées par les transplantations d'organes solides indiquent que le suivi systématique de la charge virale durant la prophylaxie ne fait l'objet d'aucun consensus, ni de recommandation.

3.2.2 Traitement préemptif

Toutes les parties prenantes indiquent que la mesure de la charge virale est à la base du traitement préemptif.

► Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le suivi se caractérise classiquement par une fréquence hebdomadaire durant trois à quatre premiers mois après l'allogreffe d'après l'ensemble des parties prenantes.

Trois des quatre parties prenantes précisent que ce suivi peut être prolongé notamment chez les patients à risque d'infection tardive.

Toutes les parties prenantes mentionnent le caractère quantitatif du résultat du test dans leur réponse. Trois d'entre elles proposent un seuil de charge virale de 3,5 logs UI/ml au-delà duquel un traitement antiviral doit être envisagé.

La FFI précise que des recommandations internationales sont en cours d'élaboration, qui devraient aborder le champ du seuil.

Trois des quatre parties prenantes précisent que le choix de l'antiviral n'est pas orienté par le niveau de la charge virale mais il tient compte notamment de la situation clinique du patient.

Trois des quatre parties prenantes indiquent que si un traitement antiviral est initié, le suivi de la charge virale hebdomadaire se poursuit. L'arrêt du traitement est notamment conditionné par l'obtention d'au moins un résultat négatif (absence détection du CMV) ; dans l'idéal, deux résultats négatifs consécutifs.

La SFGM-TC précise qu'il n'y a pas de suivi particulier pour les patients faisant l'objet d'une auto-greffe.

► **Transplantation d'organes solides**

Les trois parties prenantes concernées indiquent que le suivi est hebdomadaire durant trois à quatre mois après allogreffe. Deux précisent que le suivi peut être prolongé et la fréquence augmentée chez les receveurs les plus à risques.

Toutes indiquent qu'il n'y a pas de seuil universel recommandé ; cependant, les unités internationales sont à utiliser.

De la même façon que pour la greffe de cellules souches, toutes les parties prenantes (3/3) indiquent que si un traitement antiviral est initié, le suivi de la charge virale hebdomadaire se poursuit. L'arrêt du traitement est notamment conditionné par l'obtention d'au moins un résultat négatif (absence détection du CMV) ; dans l'idéal, deux résultats négatifs consécutifs.

Le CNR CMV précise que la charge virale n'a pas d'impact dans le choix de l'antiviral et qu'il dépend de la situation clinique du receveur.

3.2.3 Traitement de la maladie à CMV

Trois des parties prenantes indiquent que la mesure de la charge virale est un des éléments diagnostiques de la maladie à CMV. A l'inverse, la FFI, dans sa réponse pour les greffes de cellules souches indique : « La PCR dans le sang est sans intérêt dans le diagnostic de la maladie à CMV ».

Les trois parties prenantes considérant cette technique utile dans le suivi du traitement de la maladie à CMV indiquent qu'il n'y a pas de particularité liée au type de greffe ; les réponses sont valables à la fois pour les cellules souches que pour les organes solides.

Ces dernières indiquent aussi que le suivi de la charge virale est hebdomadaire. Deux d'entre elles précisent que le traitement est maintenu jusqu'à l'obtention de deux charges virales indétectables. Le CNR CMV et la SFBC précisent qu'en l'absence de décroissance de la charge virale au-delà de trois semaines, une recherche de résistance virologique peut-être engagée.

3.2.4 Autres points

► **Type d'échantillon**

L'ensemble des parties prenantes indiquent que le suivi de la charge virale est classiquement réalisé sur sang total.

► Conditions de réalisation

Pour l'ensemble des parties prenantes (4/4), il est souhaitable que le suivi soit réalisé sur le même type d'échantillon avec la même technique et dans l'idéal, par le même laboratoire.

► Place de l'antigénémie leucocytaire

L'ensemble des parties prenantes indiquent que cette technique n'est presque plus utilisée. Le CNR CMV et la SFGM-TC précisent qu'il faut privilégier la PCR, notamment car elle est en défaut chez les patients en leucopénie. Cependant, selon le CNR CMV et la SFBC, l'antigénémie leucocytaire garde un intérêt car elle permet d'obtenir un résultat rapide sur des petites séries d'échantillons.

3.2.5 Conclusion

Au total, les positions des parties prenantes s'avèrent :

- être globalement homogènes entre elles, avec la littérature analysée et avec la demande ;
- être en faveur du suivi de la charge virale chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe (cellules souches et organes) dans le cadre d'un traitement préemptif, avec classiquement, une fréquence hebdomadaire et une durée de trois à quatre mois après l'allogreffe pouvant être prolongée dans certains cas ;
- être en faveur du suivi de la charge virale chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe (cellules souches et organes) dans le cadre du suivi d'un traitement antiviral d'une maladie à CMV ; avec classiquement, une fréquence hebdomadaire et la nécessité dans l'idéal de deux résultats négatifs consécutifs pour envisager l'arrêt du traitement ;
- être en faveur de l'utilisation du sang total et d'un résultat rendu en unités internationales ;
- être en faveur de la réalisation de l'examen sur le même échantillon, avec la même technique et idéalement, par le même laboratoire tout au long du suivi.

Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la nomenclature des actes de biologie médicale de mesure de la charge virale du CMV par amplification génique dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonnes pratiques et la position des organismes professionnels.

La synthèse des données est la suivante :

- les recommandations de bonnes pratiques sélectionnées sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire ou sur avis d'experts. Elles soutiennent toutes l'utilisation de l'amplification génique (PCR CMV) pour le suivi de la charge virale du CMV après allogreffe (cf. chapitre 3.1) ;
- les points de vue des parties prenantes sont homogènes et plaident également pour l'utilisation de l'amplification génique (PCR CMV) pour le suivi de la charge virale du CMV après allogreffe (cf. chapitre 3.2).

Il y a donc homogénéité entre la demande et les données recueillies au cours de ce travail en faveur de l'intérêt de la recherche du génome du CMV par amplification génique après allogreffe et **la HAS émet un avis favorable à l'inscription à la NABM de cet examen.**

De manière plus précise, la HAS conclut que le suivi de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR CMV) après allogreffe trouve sa place dans le suivi d'un traitement préemptif et d'un traitement de la maladie à CMV. Le résultat obtenu est quantitatif, exprimé en unités internationales. Le suivi est préférablement réalisé sur un même type d'échantillon, avec la même technique et dans un même laboratoire.

Classiquement :

- au cours d'un traitement préemptif, le suivi de la charge virale par PCR CMV est hebdomadaire durant trois à quatre mois après allogreffe ;
- au cours d'un traitement antiviral de la maladie à CMV, le suivi est hebdomadaire, et l'arrêt du traitement est envisagé après deux résultats consécutifs avec une charge virale indétectable.

Dans un suivi du traitement préemptif, le seuil au-delà duquel le traitement est à initier, est défini à l'issue d'une discussion clinico-biologique en fonction de la technique PCR utilisée et des caractéristiques des patients.

Aucun consensus n'a été identifié sur le suivi de la charge virale au cours d'un traitement par prophylaxie. Les données recueillies ne permettent pas de conclure à l'utilité du suivi de la charge virale par PCR au cours de la prophylaxie.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- BDSP Banque de données en santé publique
- Science Direct (Elsevier)
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet		Période de recherche	Nombre de références
Termes utilisés			
Transplantation/CMV : recommandations		01/2005-03/2015	
Etape 1	["Transplantation"[Majr:NoExp] OR "Cell Transplantation"[Majr] OR "Organ Transplantation"[Majr] OR "Tissue Transplantation"[Majr] OR "Transplantation, Autologous"[Majr] OR "Transplantation, Heterologous"[Majr] OR "Transplantation, Heterotopic"[Majr] OR "Transplantation, Homologous"[Majr] Or transplant*[title] AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR "Cytomegalovirus"[Mesh] or cmv or cytomegalovirus [text] OR ["Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR "Cytomegalovirus"[Mesh] or cmv or cytomegalovirus [title] AND "Transplantation"[Mesh:NoExp] OR "Cell Transplantation"[Mesh] OR "Organ Transplantation"[Mesh] OR "Tissue Transplantation"[Mesh] OR "Transplantation, Autologous"[Mesh] OR "Transplantation, Heterologous"[Mesh] OR "Transplantation, Heterotopic"[Mesh] OR "Transplantation, Homologous"[Mesh] or transplant*[text]		
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		40

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet :

Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.

Une veille dans la base de données *Medline* a été conduite jusqu'en juin 2015.

Les sites Internet internationaux des sociétés de transplantation ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement.

Adelaide Health Technology Assessment
Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
Agency for Healthcare Research and Quality
Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse
Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network
Alberta Heritage Foundation for Medical Research
American College of Physicians
American College of Surgeons
American Medical Association
American Society of Transplantation
Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center
Bibliothèque médicale Lemanissier
British Society of Transplantation
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Centers for Disease Control and Prevention
California Technology Assessment Forum
Canadian Society of Transplantation
Centre fédéral d'expertise des soins de santé
CISMeF
CMAInfobase
Collège des médecins du Québec
Cochrane Library Database
Centre for Review and Dissemination databases
Department of Health (UK)
ECRI Institute
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision
Euroscan
Fédération hospitalière de France
GIN (Guidelines International Network)
Haute Autorité de santé
Horizon Scanning
Institute for Clinical Systems Improvement
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Iowa Healthcare Collaborative
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
National Horizon Scanning Centre
National Health and Medical Research Council
National Institute for Health and Clinical Excellence
National Institutes of Health
New Zealand Guidelines Group
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA
Ontario Health Technology Advisory Committee
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Singapore Ministry of Health
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration
World Health Organization

Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.....	11
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	13
Tableau 3. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations analysées.....	19

Annexe 3. Réponses des parties prenantes

Réponses de la Société française de biologie clinique (SFBC)



EVALUATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV) PAR AMPLIFICATION GÉNIQUE CHEZ LES RECEVEURS D'ALLOGREFFES, EN VUE DE SON INSCRIPTION A LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Questionnaire adressé à la Société Française de Biologie Clinique (SFBC)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Dans ce questionnaire et dans le rapport provisoire joint, nous avons distingué plusieurs situations cliniques au cours desquelles le suivi de la charge virale du CMV par PCR peut être réalisé. Deux situations concernent la prévention de la maladie à CMV la prophylaxie¹ et le traitement anticipé² ; et une situation concerne le traitement de la maladie à CMV³ (chacune de ces situations est définie dans les pages 8 et 9 de l'argumentaire).

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la PCR CMV dans ces trois situations cliniques. Il n'a pas pour but de définir quelles sont les situations dans lesquelles le clinicien choisit une prophylaxie, un traitement préemptif ou un traitement de la maladie à CMV (ni de définir les critères amenant à ce choix).

Si besoin, vous pouvez être plus précis dans la distinction des différentes situations cliniques, les regrouper ou en ajouter d'autres (en restant dans le cadre des greffes).

Veuillez indiquer pour chaque indication, l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge du patient.

¹ Prophylaxie : administration d'un antiviral dans les premiers mois après la greffe.

² Traitement anticipé : ou traitement préemptif ou « preemptive therapy » mesure régulière de la charge virale, qui lorsqu'elle dépasse un seuil préétabli entraîne l'administration d'un traitement antiviral.

³ Traitement de la maladie à CMV : administration d'un antiviral aux patients présentant des signes de la maladie à CMV.

1. Prophylaxie

- 1) Quelles sont, selon la SFBC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La surveillance virologique par mesure systématique de la charge virale sous prophylaxie ne fait l'objet d'aucun consensus. La mesure de la charge virale chez un receveur de greffe est indiquée en cas de suspicion d'infection ou de rejet de l'organe greffé. Une mesure de la charge virale à la fin de la période de prophylaxie est utile pour s'assurer de l'.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi, s'il est réalisé ?

Si un suivi est décidé, il sera effectué pendant la durée de la prophylaxie. Aucune fréquence ne peut être conseillée.

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Si résultat positif, un contrôle dans la semaine est à faire.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, d'immunosuppresseur, arrêt du suivi de la charge virale, autre...) ?

Si persistance ou augmentation significative de la charge virale (0,5 log₁₀ UI/ml de sang total ou plasma) un traitement antiviral à doses curative est à envisagé.

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Pour les receveurs de cellules souches hématopoïétiques une prophylaxie par les molécules actives sur le CMV (ganciclovir, foscarnet, cidofovir) n'est pas pratiquée. Seule la stratégie préemptive est admise par la plupart des centres. Une prophylaxie par Zélitrex est administrée, mais l'efficacité vis-à-vis du CMV est médiocre. La durée de la prophylaxie chez les receveurs d'organe dépend du type d'organe et des modalités de l'immunosuppression.

- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

La durée de la prophylaxie varie entre les différents centres et les différents organes. Des stratégies hybrides avec une prophylaxie de 14 à 28 jours suivie d'une approche préemptive impliquant un monitoring systématique de la charge virale sont utilisées dans certains centres.

Le monitoring durant la prophylaxie est recommandé par certains experts avec un faible niveau de preuve.

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Non. Ce pendant étant l'absence de consensus sur l'intérêt d'un monitoring virologique sous prophylaxie, celui-ci est envisagé chez les receveurs les plus à risque.



8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non

9) Autres particularités ?

Non

2. Traitement préemptif

- 1) Quelles sont, selon la SFBC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

Un suivi virologique systématique est institué après greffe par mesure de la charge virale dans le sang (recommandations internationales).

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

Le suivi est fait une fois par semaine pendant les trois à quatre premiers mois après greffe. La fréquence est augmentée (deux fois par semaine) chez les receveurs les plus à risque. La durée du suivi est prolongée chez les receveurs de cellules souches ayant une GVH aiguë ou chronique, chez ceux qui ont développé une maladie à CMV et ceux qui ont un donneur non apparenté ou HLA non identique.

- 3) Quelle est la nature des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ? Pratiquement, comment ces seuils sont-ils définis ?

Il n'existe pas de seuils universels consensuels pour les greffes d'organe. Les seuils doivent être définis par chaque centre en fonction des techniques de charge virale utilisées au laboratoire, du compartiment sanguin exploré (sang total, plasma ou leucocytes), de la nature de la greffe, du type de protocole d'immunosuppression utilisé. Chez les receveurs de cellules souches un seuil entre 1000 et 1500 UI/ml/ml de sang total (seuil plus bas pour le plasma) est habituellement utilisé. La standardisation des méthodes notamment avec l'adoption des Unités internationales aidera à comparer les seuils.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (choix du traitement antiviral, modulation de la posologie du traitement immunosuppresseur ; changement d'immunosuppresseur, autre...) ?

L'impact du résultat est essentiel puisqu'il détermine la mise sous traitement antiviral spécifique du patient. Le choix de l'antiviral est orienté par le niveau de charge virale : un niveau élevé conduit à préférer le ganciclovir IV au valganciclovir. La diminution de l'intensité du traitement immunosuppresseur est réalisée si possible. Une diminution lente sous traitement de la charge virale (demi-vie longue du CMV) est en faveur de la survenue d'épisodes récurrents ce qui peut conduire à prolonger la durée du traitement.

- 5) Le suivi de la charge virale doit-il être poursuivi après instauration du traitement antiviral ? Si oui, quelle est la durée et la fréquence d'un tel suivi ? Dans quels cas le suivi est-il poursuivi ? Dans quels cas est-il suspendu ?

Le suivi hebdomadaire de la charge virale sous traitement s'impose. A la fin du traitement qui n'est pas inférieur à deux semaines, le suivi de la charge virale doit être repris comme indiqué par le protocole initial. Il n'y a pas d'indication à suspendre le suivi.



- 6) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)
- Selon le type de greffe et le protocole d'immunosuppression, le risque de survenue de complications de l'infection à CMV varie. Chez les receveurs les plus à risque, le monitoring est prolongé.*
- 7) Existe-il des particularités pour les enfants ?
- Non*
- 8) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?
- Oui, pour certains auteurs un seuil plus bas est adopté pour les patients les plus à risque.*
- 9) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?
- Non*
- 10) Autres particularités ?
- Non*

3. Traitement de la maladie à CMV

- 1) Quelles sont, selon la SFBC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La maladie à CMV se définit par l'association de signes cliniques et de marqueurs de réplication virale. La charge virale dans le sang est un marqueur de réplication. Un niveau élevé est en faveur d'une maladie à CMV, mais un seuil permettant de distinguer infection active sans retentissement clinique et maladie est difficile à adapter aux cas individuels. Le diagnostic de maladie repose sur un faisceau d'arguments et la mesure de la charge virale est un élément essentiel

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

La charge virale doit être évaluée de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement. L'arrêt du traitement est décidé si la charge virale est indétectable à deux déterminations successives à une semaine d'intervalle. Le monitoring est repris à la fin du traitement selon le protocole préalablement institué

- 3) Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Il n'existe pas de tels seuils.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, immunosuppresseur, arrêt du traitement antiviral, arrêt du suivi de la charge virale, autre...)?

Sous traitement antiviral efficace, l'ADNémie devient indétectable en 15 à 21 jours. Ce délai dépend cependant de la charge virale initiale. En l'absence de réponse au traitement (maintien de la charge virale ou augmentation), la posologie de la molécule doit être vérifiée, un changement de molécule peut être proposé, de même une diminution d'intensité du traitement immunosuppresseur. La recherche de résistance est indiquée

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Non

- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Non

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Non

- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non



9) **Autres particularités ?**

Non



4. Autres questions

- 1) Classiquement, sur quel type d'échantillon biologique le suivi de la charge virale (PCR CMV) est-il réalisé (sang total, autre...)?

Sang total plus souvent utilisé en France, plasma peut être utilisé.

- 2) Quelles unités doivent-elles être utilisées ?

Les résultats doivent être exprimés en unités internationales (UI), soit nombres d' UI ou log₁₀ du nombre d'UI /ml de sang total ou de plasma.

- 3) Existe-t-il un intérêt à ce que le suivi soit réalisé par un même laboratoire, avec la même technique ? Si oui, le(s)quel(s) ?

Il est indispensable que le suivi soit réalisé toujours à partir du même compartiment sanguin (sang total ou plasma). Les résultats doivent être obtenus avec la même technique. Les résultats peuvent différer de plus de 0,5log UI/ml. Si cette méthode est entièrement automatisée (de l'extraction au résultat sans intervention manuelle), elle peut être effectuée dans deux laboratoires différents.

- 4) La mesure de la charge virale par « antigénémie leucocytaire » a-t-elle toujours une place dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe/transplantation ? Si oui, laquelle ?

La détection de l'antigénémie reste une bonne technique qui est cependant en défaut chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques en aplasie. Elle garde une place dans des laboratoires qui n'ont à traiter qu'un petit nombre d'échantillons car elle permet d'obtenir un résultat dans la journée, ce qui est difficile à réaliser avec les techniques de PCR en série. A noter le développement d'automates qui traiteront individuellement à la demande les prélèvements.



5. Observations/remarques

- 1) Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la mesure de la charge virale du CMV par amplification génétique dans le cadre des greffes et transplantations ?
- 2) Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Observation sur l'argumentaire :

p9 stratégies et risque de développer une maladie à CMV :

Prophylaxie : Après transplantation d'organe, la prophylaxie antivirale est recommandée chez les receveurs à haut risque de maladie à CMV comme les receveurs de poumon et d'intestin, les receveurs séronégatifs avec donneurs séropositif (D+/R-), les patients recevant des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou un conditionnement très immunosuppresseur.

Traitement anticipé : Après greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette stratégie est la règle. Chez les receveurs d'organe séropositifs avant greffe, à moindre risque de maladie à CMV, le traitement anticipé est une alternative à la prophylaxie. Chez les receveurs de greffe de rein ou de foie les recommandations consensuelles actuelles sont d'utiliser indifféremment traitement anticipé ou prophylaxie.

Réponses du CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI)

Organes solides

Réponses de la FFI pour les organes solides

1. Prophylaxies :

- 1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une allogreffe ?

Pas d'indication validée de suivi biologique par PCR CMV systématique dans les mois suivant une allogreffe lorsque les patients bénéficient d'une prophylaxie médicamenteuse.

Mesure de la PCR CMV en cas de non prise de cette prophylaxie, qu'elle que soit la raison : dont l'intolérance et/ou l'inobservance.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées de suivi s'il est réalisé

Réalisation hebdomadaire durant 4 mois après allogreffe.

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? existe-t-il des seuils (quantitatif / cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Le résultat doit être exprimé en Unités Internationales par millilitre. Le seuil est dépendant de l'échantillon testé, les résultats étant sensiblement différent entre sang total et plasma.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ?

En cas de positivité du résultat, un traitement préemptif sera prescrit.

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ?

Le risque d'infection à CMV du greffon médullaire est réel quand le receveur est CMV+ et le donneur CMV- ; de même le risque d'infection à CMV est majoré lorsque le patient receveur d'organe est CMV- et le donneur CMV+.

Chez ces patients présentant un risque important d'infection à CMV, un suivi biologique par PCR CMV hebdomadaire durant 4 mois peut être proposé.

- 6) Existe-t-il des particularités pour les enfants ?

Non

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunodépression ?

En cas d'immunodépression majorée par une histo-incompatibilité avérée, impliquant le maintien des anti-calcineurines et/ou de fortes posologies de corticoïdes sources de récurrence à CMV, le suivi biologique systématique hebdomadaire est proposé jusqu'à 6 mois.

- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré

Non

9) Autres particularités ?

Nécessité de suivi biologique par PCR CMV hebdomadaire durant 4 à 6 mois en l'absence de prophylaxie de l'infection à CMV

2. Traitement présomptif

- 1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une (allo)greffe ?

Suivi biologique systématique par PCR CMV des patients ayant bénéficié d'une allogreffe si une indication de traitement présomptif anti-CMV est posée.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées de suivi s'il est réalisé

Réalisation hebdomadaire jusqu'à la résolution des symptômes.

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? existe-t-il des seuils (quantitatif / cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Mesure de la réplication virale en unités internationales par millilitre ; le seuil est défini par le laboratoire de référence.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ?

Le traitement présomptif est arrêté après obtention de 2 résultats négatifs successifs. Prescription du traitement prophylactique secondaire ensuite.

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ?

Non

- 6) Existe-t-il des particularités pour les enfants ?

Non

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunodépression ?

Le risque d'infection à CMV du greffon médullaire est réel quand le receveur est CMV+ et le donneur CMV- ; de même le risque d'infection à CMV est majoré lorsque le patient receveur d'organe est CMV- et le donneur CMV+.

Chez ces patients présentant un risque important d'infection à CMV, un suivi biologique par PCR CMV 2 fois par semaine durant les premiers 15 jours de traitement puis une fois par semaine est proposé. Le suivi biologique est maintenu de manière hebdomadaire durant la reprise du traitement prophylactique.

- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré

Non

9) Autres particularités ?

Non

3. traitement de la maladie à CMV

1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une (allo)greffe ?

Suivi biologique systématique par PCR CMV des patients ayant bénéficié d'une allogreffe si une indication de traitement curateur anti-CMV est posée.

2) Quelles sont les fréquences et durées de suivi s'il est réalisé

Réalisation hebdomadaire jusqu'à la résolution des symptômes.

3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? existe-t-il des seuils (quantitatif / cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Mesure de la répllication virale en unités internationales par millilitre ; le seuil est défini par le laboratoire de référence. Le traitement curateur est arrêté en cas de négativation de la PCR CMV.

4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ?

La durée du traitement curateur ne fait pas l'objet d'un consensus formalisé, les patients présentant une forte charge virale initiale pouvant nécessiter un traitement prolongé.

Le traitement curateur est arrêté après obtention de 2 résultats négatifs successifs ; une prophylaxie secondaire est ensuite entreprise.

5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ?

Non

6) Existe-t-il des particularités pour les enfants ?

Non

7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunodépression ?

Le risque d'infection à CMV du greffon médullaire est réel quand le receveur est CMV+ et le donneur CMV- ; de même le risque d'infection à CMV est majoré lorsque le patient receveur d'organe est CMV- et le donneur CMV+.

Chez ces patients présentant une infection à CMV, un suivi biologique par PCR CMV 2 fois par semaine durant les premiers 15 jours de traitement puis une fois par semaine est proposé. Le suivi biologique est maintenu de manière hebdomadaire durant la reprise du traitement prophylactique.

8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré

Non

9) Autres particularités ?

Non

4. Autres Questions

1) classiquement, sur quel type d'échantillon biologique le suivi de la charge virale (PCR CMV) est-il réalisé ?

2) Quelles unités doivent-elles être utilisées ?

Mesures internationales, afin de comparaison entre laboratoires et en intra- et inter-patients

3) Existe-t-il un intérêt à ce que le suivi soit réalisé par un même laboratoire, avec la même technique ?

Non si les mesures internationales sont utilisées

4) la mesure de la charge virale par « antigénémie leucocytaire » a-t-elle toujours une place dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe / transplantation ?

Non, il n'y a plus d'intérêt de la mesure de la charge virale CMV par « antigénémie leucocytaire » si la technique de PCR CMV est diffusée, d'une technique homogène avec des résultats standardisés

Réponses du CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI)

Greffe de CSH



EVALUATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV) PAR AMPLIFICATION GENIQUE CHEZ LES RECEVEURS D'ALLOGREFFES, EN VUE DE SON INSCRIPTION A LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MEDICALE

Questionnaire adressé à la Fédération Française d'Infectiologie Conseil National Professionnel d'Infectiologie (FFI)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Dans ce questionnaire et dans le rapport provisoire joint, nous avons distingué plusieurs situations cliniques au cours desquelles le suivi de la charge virale du CMV par PCR peut être réalisé. Deux situations concernent la prévention de la maladie à CMV la prophylaxie¹ et le traitement anticipé² ; et une situation concerne le traitement de la maladie à CMV³ (chacune de ces situations est définie dans les pages 8 et 9 de l'argumentaire).

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la PCR CMV dans ces trois situations cliniques. Il n'a pas pour but de définir quelles sont les situations dans lesquelles le clinicien choisit une prophylaxie, un traitement préemptif ou un traitement de la maladie à CMV (ni de définir les critères amenant à ce choix).

Si besoin, vous pouvez être plus précis dans la distinction des différentes situations cliniques, les regrouper ou en ajouter d'autres (en restant dans le cadre des greffes).

Veillez indiquer pour chaque indication, l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge du patient.

¹ Prophylaxie : administration d'un antiviral dans les premiers mois après la greffe.

² Traitement anticipé : ou traitement préemptif ou « preemptive therapy » mesure régulière de la charge virale, qui lorsqu'elle dépasse un seuil préétabli entraîne l'administration d'un traitement antiviral.

³ Traitement de la maladie à CMV : administration d'un antiviral aux patients présentant des signes de la maladie à CMV.

1. Prophylaxie

- 1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

Pour les greffes de CSH :

- *Tous les patients à risque (autres que D-/R-) doivent bénéficier d'un screening au moins hebdomadaire de J10 à au moins J100, et éventuellement au-delà de J100 chez les patients à risque d'infection tardive (patients sous corticoïdes, patients avec GVH, CD4 bas, greffes de cordons, greffes T-déplétées, et ceux ayant fait une infectino à CMV avant J100 et restant sous immunosuppresseurs*
- *Tous les patients ayant développé une infection à CMV antérieurement (indication de surveillance secondaire)*
- *(Ljungmane et al. BMT 2008 ; Zaia et al. BMT 2009)*

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi, s'il est réalisé ?

*Greffe de CSH : Au moins 1 fois/ semaine
Au moins jusqu'à J100
Eventuellement plsu longtemps (cf. plus haut)*

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Greffe de CSH : Pas de seuil recommandé, compte-tenu de la grande variabilité des résultats de PCR d'un laboratoire à un autre, et d'un test à l'autre. Il est par contre fortement recommandé d'utiliser un test quantitatif pour évaluer l'efficacité du traitement.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, d'immunosuppresseur, arrêt du suivi de la charge virale, autre...) ?

Greffe de CSH : Pas d'impact du résultat quantitatif sur le choix du traitement antiviral.

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Greffe de CSH : Aucune : les enfants font l'objet des mêmes recommandations.

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Greffe de CSH : Oui pour l'indication de la poursuite du screening hebdomadaire après J100 (cf plus haut).

- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Greffe de CSH : Non

- 9) Autres particularités ?

2. Traitement préemptif

- 1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

Greffe de CSH : Mêmes réponses que pour le traitement prophylactique. Les recommandations internationales préconisent le suivi au moins hebdomadaire tant dans une stratégie préventive (rarement utilisée) que dans une stratégie pré-emptive (Ljungman et al. BMT 2008).

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?
- 3) Quelle est la nature des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ? Pratiquement, comment ces seuils sont-ils définis ?
- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (choix du traitement antiviral, modulation de la posologie du traitement immunosuppresseur ; changement d'immunosuppresseur, autre...) ?

Greffe de CSH : Si PCR toujours + à J14 de traitement : switch à un autre antiviral ou poursuite du traitement au-delà de J14.

- 5) Le suivi de la charge virale doit-il être poursuivi après instauration du traitement antiviral ? Si oui, quelle est la durée et la fréquence d'un tel suivi ? Dans quels cas le suivi est-il poursuivi ? Dans quels cas est-il suspendu ?
- 6) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)
- 7) Existe-t-il des particularités pour les enfants ?
- 8) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?
- 9) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?
- 10) Autres particularités ?

3. Traitement de la maladie à CMV

- 1) Quelles sont, selon la FFI, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La PCR dans le sang est sans intérêt dans le diagnostic de la maladie à CMV. Elle n'intervient que dans le suivi lorsque la PCR sanguine était au départ positive, ce qui n'est pas la totalité des cas. Dans ce cas, le screening hebdomadaire doit être fait selon les mêmes modalités que pour l'indication du traitement pré-emptif.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?
- 3) Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?
- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, immunosuppresseur, arrêt du traitement antiviral, arrêt du suivi de la charge virale, autre...)?
- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)
- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?
- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?
- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?
- 9) Autres particularités ?

4. Autres questions

- 1) Classiquement, sur quel type d'échantillon biologique le suivi de la charge virale (PCR CMV) est-il réalisé (sang total, autre...) ?

Greffe de CSH : Sang total habituellement plus sensible que le plasma. Peut être également réalisé sur autres types de cellules, dont les cellules recueillies par LBA ? mais pour l'instant sans relation consensuelle entre la positivité de la PCR et le diagnostic de pneumopathie à CMV.

- 2) Quelles unités doivent-elles être utilisées ?

Greffes de CSH : Classiquement, le résultat est rendu en nombre de copis /mL mais la FDA demande dans toutes les études prospectives récentes de le rendre en UI/mL.

- 3) Existe-t-il un intérêt à ce que le suivi soit réalisé par un même laboratoire, avec la même technique ? Si oui, le(s)quel(s) ?

Greffe de CSH : Il est hautement souhaitable que les tests soient toujours faits dans le même laboratoire avec la même technique.

- 4) La mesure de la charge virale par « antigénémie leucocytaire » a-t-elle toujours une place dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe/transplantation ? Si oui, laquelle ?

Greffe de CSH : pratiquement plus utilisée. Le seul intérêt de conserver la technique est pour l'utilisation sur les cellules recueillies par lavage broncho-alvéolaire dans les pneumopathies à CMV.

5. Observations/remarques

- 1) Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique dans le cadre des greffes et transplantations ?
- 2) Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...)?

L'argumentaire témoigne d'une grande confusion entre infection et maladie (la PCR dans le sang n'étant d'aucune utilité pour le diagnostic de la maladie à CMV qui requiert une preuve de la présence de la réplication virale dans l'organe atteint), et d'un certain nombre d'erreurs liées à une interprétation livresque de la littérature. Quelques exemples :

- 1.2.1 : « après allogreffe de moelle, l'infection est observée chez 2/3 des receveurs.. » Sachant qu'il y a en France environ 20 à 30% de couples D-/R-, bien heureusement, nous sommes très en dessous de ces chiffres. On considère que 40 à 60% des patients à risque (R+ surtout) vont s'infecter s'ils ne reçoivent pas de prophylaxie, soit environ 30-40% de l'ensemble des patients.
- 1.2.2. « Le foscarnet est administré si le ganciclovir est contre-indiqué », et inversement, les recommandations internationales mettant clairement les 2 antiviraux à égalité (AI) pour le traitement de l'infection à CMV dans les greffes de CSH.
- 1.2.2 .. « Le valganciclovir est une alternative au ganciclovir ». Oui parfois pour l'infection. Certainement pas pour la maladie. Bénéficie d'une prophylaxie... ». Non pour les greffes de CSH : la stratégie pré-emptive est de loin la plus utilisée en raison de la toxicité hématologique du ganciclovir et du valganciclovir, et de la toxicité rénale du foscarnet, empêchant pour l'une et l'autre drogue une administration prolongée
- 1.2.3 : « Traitement anticipé » C'est une appellation tout à fait inhabituelle et de plus inexacte puisque l'objectif du traitement pré-emptif est de traiter l'infection, et pas d'anticiper sur l'infection ni sur la maladie. Le bon terme est « traitement pré-emptif ».

Ces inexactitudes et aussi les « lacunes » constatées par l'HAS en terme de recommandations dans les greffes de CSH sont principalement liées au fait que le texte ne cite pas les références adhoc (les références citées ne sont, à ma connaissance ni connues, ni utilisées).

Les références princeps pour la prise en charge des infections et maladies à CMV pour les greffes de CSH sont les suivantes :

1) Le texte de consensus international d'une dizaine de groupes (CDC, IDSA, IBMTR, EBMT etc..) publié en 2009 avec l'ensemble des recommandations de prévention de l'infection dans le contexte des greffes de CSH. Ce texte a été doublement publié : (a) dans BBMT en regroupant toutes les recommandations (Tomblyn et al. 2009, BBMT) et (b) dans BMT en article individuels pour chacun des topiques (dont un spécifiquement pour les infections virales : Zaia et al. 2009).

2) Les recommandations européennes de l'ECIL publiées en 2008 (Ljungman P et al. BMT 2008).

Aucune des autres recommandations citées dans les références, n'a, à ma connaissance, la moindre reconnaissance en France.

Il est clair que ces références n'ont pas été retenues car elles sont ANTERIEURES à la période de recherche bibliographique (à partir de 2010). Cependant, aucun des groupes internationaux n'a souhaité modifier ces recommandations de 2008-2009 – qui restent donc tout à fait d'actualité - car nous savons qu'un certain nombre d'études sont soit terminées et en attente de résultats (Maribavir, CMX 001), soit en cours (Letermovir, vaccin CMV etc..) et nous attendons ces résultats pour les mises à jour.



*Les 2 sets de recommandations cités ci-dessus combinent à la fois des recommandations de screening et des recommandations d'indication, de choix, et de durée de traitement qui sont claires. Par contre, en ce qui concerne la discussion à propos d'un cut-off de traitement, (quel seuil de PCR prendre en compte pour débiter un traitement), les experts ont jusqu'à présent refusé d'en recommander un. Un groupe international ré-examine actuellement ce point et devrait finaliser le travail fin 2015-début 2016. Il est cependant hautement probable qu'aucun seuil ne sera universellement recommandé.
A lire également ++ : Boeckh, Ljungman, Blood 2009.*

Réponse HAS : Madame le Professeur Cordonnier qui a rédigé la réponse pour la FFI précise après contact téléphonique que le suivi de la charge virale par PCR CMV est recommandé même si cette stratégie de prévention n'est que très rarement utilisée actuellement en France. Elle rappelle que des études cliniques sur de nouveaux antiviraux moins toxiques et des recommandations sont en cours d'élaboration. En fonction, des résultats des études, et des recommandations, le nombre de prise en charge par prophylaxie pourrait probablement augmenter.

Réponses de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et du CNP d'hématologie (CNP-H) (réponse commune)



EVALUATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV) PAR AMPLIFICATION GÉNIQUE CHEZ LES RECEVEURS D'ALLOGREFFES, EN VUE DE SON INSCRIPTION A LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Questionnaire adressé à la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Dans ce questionnaire et dans le rapport provisoire joint, nous avons distingué plusieurs situations cliniques au cours desquelles le suivi de la charge virale du CMV par PCR peut être réalisé. Deux situations concernent la prévention de la maladie à CMV la prophylaxie¹ et le traitement anticipé²; et une situation concerne le traitement de la maladie à CMV³ (chacune de ces situations est définie dans les pages 8 et 9 de l'argumentaire).

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la PCR CMV dans ces trois situations cliniques. Il n'a pas pour but de définir quelles sont les situations dans lesquelles le clinicien choisit une prophylaxie, un traitement préemptif ou un traitement de la maladie à CMV (ni de définir les critères amenant à ce choix).

Si besoin, vous pouvez être plus précis dans la distinction des différentes situations cliniques, les regrouper ou en ajouter d'autres (en restant dans le cadre des greffes).

Veillez indiquer pour chaque indication, l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge du patient.

¹ Prophylaxie : administration d'un antiviral dans les premiers mois après la greffe.

² Traitement anticipé : ou traitement préemptif ou « preemptive therapy » mesure régulière de la charge virale, qui lorsqu'elle dépasse un seuil préétabli entraîne l'administration d'un traitement antiviral.

³ Traitement de la maladie à CMV : administration d'un antiviral aux patients présentant des signes de la maladie à CMV.



1. Prophylaxie

- 1) Quelles sont, selon la SFGM-TC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La prophylaxie n'est pas utilisée en France en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques du fait de la toxicité hématologique des molécules disponibles (ganciclovir/valganciclovir et risque de neutropénie notamment).

Le SFGM-TC ne se prononce pas sur les greffes d'organe qui ne sont pas de son domaine de compétence.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi, s'il est réalisé ?

Non applicable

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Non applicable

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, d'immunosuppresseur, arrêt du suivi de la charge virale, autre...) ?

Non applicable

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Compte tenu de la toxicité des médicaments dont nous disposons actuellement, il n'est possible de faire une prophylaxie en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Non applicable

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Non applicable

- 8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non applicable

- 9) Autres particularités ?

Non applicable

2. Traitement préemptif

- 1) Quelles sont, selon la SFGM-TC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La mesure de la charge virale sanguine fait partie du suivi classique des patient allogreffés de cellules souches hématopoïétiques. Il n'y a pas de suivi particulier pour les patients faisant l'objet d'une autogreffe de CSH. Par ailleurs, la SFGM-TC ne se prononce pas sur les greffes d'organe qui ne sont pas de son domaine de compétence.

Les réponses suivantes concernent uniquement l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

Durant la phase précoce, les sujets CMV positifs sont classiquement suivis jusqu'à 3 mois par une PCR hebdomadaire. Les mêmes critères s'appliquent pour les patients présentant des signes de GvH aiguë après 3 mois (GvH aiguë tardive définie par des atteintes spécifiques digestives, cutanées et hépatiques).

- 3) Quelle est la nature des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ? Pratiquement, comment ces seuils sont-ils définis ?

Ce sont les résultats de la PCR quantitative sanguine qui guide l'attitude thérapeutique. Les seuils sont dépendants de la technique utilisée. Habituellement, le seuil de 3,5 log (autour de) ou plus deux fois de suite (cinétique) est retenu pour instaurer un traitement.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (choix du traitement antiviral, modulation de la posologie du traitement immunosuppresseur ; changement d'immunosuppresseur, autre...) ?

Le traitement antiviral est instauré en fonction de la PCR mais les posologies sont habituellement non modulées en fonction de la PCR.

En période aiguë (3 premiers mois), la modulation du traitement immunosuppresseur est souvent impossible.

En effet, une PCR toujours positive ou en augmentation sous traitement bien conduit peut mener à faire changer d'antiviral. Les différentes séquences et délais de changement de traitement sont résumés dans les ateliers d'harmonisation de la SFGM-TC. (publié dans Pathologie-Biologie)

Il n'y a habituellement pas de changement d'immunosuppresseurs motivés par le résultat de la PCR.

L'arrêt du suivi de la charge virale se fait habituellement après 100 jours de greffe.

- 5) Le suivi de la charge virale doit-il être poursuivi après instauration du traitement antiviral ? Si oui, quelle est la durée et la fréquence d'un tel suivi ? Dans quels cas le suivi est-il poursuivi ? Dans quels cas est-il suspendu ?

Les recommandations sont de surveiller la charge virale avec une fréquence hebdomadaire et de traiter jusqu'à obtention d'au moins une charge virale indétectable.



- 6) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)
- Le suivi dépend du niveau d'immunosuppression (risque élevé suivi prolongé)*
- 7) Existe-il des particularités pour les enfants ?
- Non*
- 8) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?
- Non, en fait, ce sont les résultats de la PCR quantitative sanguine qui guide l'attitude thérapeutique. Les seuils sont dépendants de la technique utilisée. Habituellement, le seuil de 3,5 log (autour de) ou plus deux fois de suite (cinétique) est retenu pour instaurer un traitement.*
- 9) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?
- En allogreffe de cellules souches hématopoïétique, la prescription est guidée par les toxicités potentielles ou la situation du malade. Si insuffisance rénale, le traitement de première intention sera le ganciclovir (cymevan®) ; si cytopénies, le traitement de première intention sera le foscavir (foscarnet®) ; si malade en externe, le traitement de première intention sera la ganciclovir per os (rovalcyte®) ou le ganciclovir (cymevan®).*
- 10) Autres particularités ?
- Non*

3. Traitement de la maladie à CMV

- 1) Quelles sont, selon la SFGM-TC, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

En allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la charge virale sanguine est un des éléments diagnostiques de la maladie à CMV.

(A noter quelques rares cas de maladie à CMV sans charge virale détectable. Le diagnostic de maladie à CMV doit donc être porté sur la clinique, l'examen anatomopathologique lorsqu'il est disponible, la détection du CMV in situ, et la charge virale sanguine).

La charge virale avant traitement est également l'examen de référence qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

Durant la phase précoce post-greffe, les sujets CMV positifs sont classiquement suivis jusqu'à 3 mois. Les mêmes critères s'appliquent pour les patients présentant des signes de GvH aiguë après 3 mois (GvH aiguë tardive définie par des atteintes spécifiques digestives, cutanées et hépatiques). La fréquence minimale est une PCR par semaine.

- 3) Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Non. En fait, les doses des antiviraux ne sont pas modifiées en fonction du seuil. Toutefois, la prise en charge peut varier selon la mise en évidence de résistance au cours du traitement (clinique ou virologique). En général, cela conduit à un changement de traitement antiviral.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, immunosuppresseur, arrêt du traitement antiviral, arrêt du suivi de la charge virale, autre...)?

Le seuil de la PCR n'a pas d'impact sur la prise en charge du patient. Généralement, en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la diminution de l'immunosuppression est de règle (quand elle est possible) et le choix des antiviraux utilisés découlent des toxicités des traitements et des résistances cliniques ou virologiques identifiées.

- 5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Probablement pas

- 6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Non

- 7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Non



8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

En allogreffe de cellules souches hématopoïétique, la prescription est guidée par les toxicités potentielles ou la situation du malade. Si insuffisance rénale, le traitement de première intention sera le ganciclovir (cymevan®) ; si cytopénies, le traitement de première intention sera le foscavir (foscarnet®); si malade en externe, le traitement de première intention sera la ganciclovir per os (rovalcyte®) ou le ganciclovir (cymevan®).

9) Autres particularités ?

Non



4. Autres questions

- 1) Classiquement, sur quel type d'échantillon biologique le suivi de la charge virale (PCR CMV) est-il réalisé (sang total, autre...) ?

Le suivi de la charge virale doit être effectué sur le même type d'échantillon, sang total ou plasma. Le sang total sur EDTA est le prélèvement le plus utilisé en France.

- 2) Quelles unités doivent-elles être utilisées ?

Unités internationales

- 3) Existe-t-il un intérêt à ce que le suivi soit réalisé par un même laboratoire, avec la même technique ? Si oui, le(s)quel(s) ?

Oui

- 4) La mesure de la charge virale par « antigénémie leucocytaire » a-t-elle toujours une place dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe/transplantation ? Si oui, laquelle ?

En France, il y a encore des centres qui continuent à utiliser l'« antigénémie leucocytaire » considérant que la PCR est trop sensible mais pour la SFGM-TC, La PCR est à privilégier.



5. Observations/remarques

- 1) Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la mesure de la charge virale du CMV par amplification génétique dans le cadre des greffes et transplantations ?

Non pour ce qui concerne l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- 2) Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Page 8 : milieu de page. En greffe de CSH, le foscavir a la même place que les deux autres. Ce qui guide notre prescription, ce sont les toxicités potentielles ou la situation du malade. Si insuffisance rénale, ganciclovir IV (cymevan®); si cytopénies, foscavir (Foscarnet®); si malade en externe ganciclovir per os (rovalcyte®) ou ganciclovir IV (cymevan®).

Page 8 (juste en dessous) : l'instauration du traitement n'est pas envisagée dès la mise en évidence. La réflexion est faite en fonction du type de donneur, du type d'immunosuppression, du délai de la greffe. C'est rarement automatique.

Page 9 : les greffés de cellules souches hématopoïétiques ne reçoivent pas de prophylaxie.

Page 10 : préciser qu'il ne faut pas être suivi par deux techniques en alternance.

Réponses de la Société francophone de transplantation (SFT)

Paris, le 17 juin 2015

M. J.-C. LAFARGE

Cher Monsieur,

J'ai bien reçu, en tant que président de la Société Francophone de Transplantation, la demande émanant de l'HAS concernant l'évaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique chez des receveurs d'allogreffe. Cette évaluation répond à une saisine de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés.

Notre société n'a pas, jusqu'à présent, déterminé de position officielle sur la pratique de l'évaluation de la charge virale du CMV, et il est impossible qu'elle le fasse dans le délai de 22 jours que vous proposez.

Je peux toutefois vous indiquer qu'il existe de nombreuses différences de pratiques liées au type d'organe transplanté, aux différents types d'immunosuppression, à l'âge des receveurs (les pédiatres ayant des pratiques souvent différentes des médecins d'adultes). Il existe également des particularités liées au choix de l'antiviral administré.

Ces pratiques relèvent plus d'avis d'experts fondés sur l'expérience, que de protocoles dument validés par des études dont la méthodologie serait irréprochable.

Ces remarques sont valables aussi bien pour la prophylaxie que pour le traitement préemptif ou le traitement de la maladie CMV.

La SFT serait tout à fait volontaire pour participer à une évaluation prospective des pratiques, à la condition que les délais impartis permettent un travail de qualité.

Restant à votre disposition et dans l'attente de la suite donnée à cette demande, je vous prie d'agréer, Cher Monsieur, l'expression de mes cordiales salutations.

Pr Benoît BARROU
Président de la SFT

Réponses du Centre national de référence du CMV (CNR CMV)



EVALUATION DE LA MESURE DE LA CHARGE VIRALE DU CYTOMEGALOVIRUS (CMV) PAR AMPLIFICATION GENIQUE CHEZ LES RECEVEURS D'ALLOGREFFES, EN VUE DE SON INSCRIPTION A LA NOMENCLATURE DES ACTES DE BIOLOGIE MEDICALE

Questionnaire adressé au Centre National de Référence des Cytomégalo virus (CNR-CMV)

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents source qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Dans ce questionnaire et dans le rapport provisoire joint, nous avons distingué plusieurs situations cliniques au cours desquelles le suivi de la charge virale du CMV par PCR peut être réalisé. Deux situations concernent la prévention de la maladie à CMV la prophylaxie¹ et le traitement anticipé² ; et une situation concerne le traitement de la maladie à CMV³ (chacune de ces situations est définie dans les pages 8 et 9 de l'argumentaire).

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la PCR CMV dans ces trois situations cliniques. Il n'a pas pour but de définir quelles sont les situations dans lesquelles le clinicien choisit une prophylaxie, un traitement préemptif ou un traitement de la maladie à CMV (ni de définir les critères amenant à ce choix).

Si besoin, vous pouvez être plus précis dans la distinction des différentes situations cliniques, les regrouper ou en ajouter d'autres (en restant dans le cadre des greffes).

Veillez indiquer pour chaque indication, l'impact du résultat de cet examen sur la prise en charge du patient.

¹ Prophylaxie : administration d'un antiviral dans les premiers mois après la greffe.

² Traitement anticipé : ou traitement préemptif ou « preemptive therapy » mesure régulière de la charge virale, qui lorsqu'elle dépasse un seuil préétabli entraîne l'administration d'un traitement antiviral.

³ Traitement de la maladie à CMV : administration d'un antiviral aux patients présentant des signes de la maladie à CMV.

1. Prophylaxie

- 1) Quelles sont, selon le CNR-CMV, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficié d'une greffe ?

En greffe de cellules souches hématopoïétiques, la prophylaxie n'est pas utilisée en France, à ce jour du fait de la toxicité hématologique des molécules disponibles (ganciclovir/valganciclovir) avec en particulier un risque de neutropénie.

En greffe d'organe, la prophylaxie est largement recommandée (Kotton 2013). Sa durée varie de trois à 12 mois en fonction notamment du statut sérologique du donneur et du receveur, du type d'organe greffé et du régime immunosuppresseur. A ce jour, il n'existe cependant pas de recommandations nationales ou internationales concernant la surveillance sous prophylaxie de la charge virale CMV. Les équipes n'ont pas toutes la même attitude. Cependant nous recommandons, au minimum, une mesure de la charge virale sanguine devant toute suspicion d'infection à CMV (fièvre, leuconeutropénie, malaise général...) et dans toute situation à risque de réactivation (rejet de greffe par exemple ou infection intercurrente).

En fin de prophylaxie, il existe un risque de rebond de la charge virale CMV, en particulier si la reconstitution immunitaire est insuffisante. Là encore il n'existe pas de consensus. Nous recommandons une surveillance de la charge virale pendant un à trois mois à l'arrêt de la prophylaxie en particulier chez les patients conservant une forte immunosuppression à l'arrêt de la prophylaxie.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi, s'il est réalisé ?

Là encore, il n'existe pas de recommandations concernant la fréquence de surveillance. Lorsque le suivi est réalisé la fréquence est en général la même que celle du traitement préemptif (le plus souvent une fois par semaine les trois premiers mois puis tous les quinze jours jusqu'à six mois puis une fois par mois environ, en pratique au moment des consultations.)

- 3) Quelle est la nature du résultat obtenu ? Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Il n'est pas anodin de répliquer le CMV sous prophylaxie. Cela témoigne d'un échappement au traitement soit du fait d'une dose insuffisante d'antiviral soit du fait d'un échappement immunologique, plus exceptionnellement d'une résistance. Cependant, certains patients après une répllication transitoire à faible niveau contrôlent l'infection. Les conséquences à long terme de ces répllications transitoires ne sont pas connues.

Il n'existe pas de seuil de charge virale défini pour mettre en route un traitement curatif.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, d'immunosuppresseur, arrêt du suivi de la charge virale, autre...) ?

En pratique, une charge virale détectable sous traitement prophylactique doit être contrôlée sur un deuxième prélèvement dans la semaine et si la charge virale reste détectable au même niveau ou a fortiori augmente de façon significative, un traitement à dose curative doit être discuté.



5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Pas de prophylaxie en greffe de cellules souches hématopoïétiques en France à ce jour, durée de prophylaxie variable selon l'organe greffé et selon le statut sérologique du donneur et du receveur. Pas de différence dans la prise en charge virologique car les données disponibles ne permettent pas de générer un consensus sur ce point.

6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Non

7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Cf. 5

8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non. Il faut noter qu'à ce jour le seul antiviral utilisé en prophylaxie est le ganciclovir et surtout sa prodrogue, le valganciclovir.

9) Autres particularités ?

Non

2. Traitement préemptif

- 1) Quelles sont, selon le CNR-CMV, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La surveillance de la charge virale sanguine est l'élément de base de la surveillance du traitement préemptif. Elle fait l'objet d'un consensus international.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

La fréquence et la durée du suivi dépendent du type de greffe.

Une surveillance hebdomadaire, (voire bi hebdomadaire pour les patients les plus à risque) pendant les trois premiers mois suivant la greffe est recommandée dans la littérature. Elle peut être prolongée chez les patients à risque d'infection tardive à CMV. Au delà de cette période la fréquence de surveillance peut varier selon le risque, progressivement espacée selon les consultations. Elle est reprise à un rythme rapproché en cas de risque d'infection à CMV (rejet, GVH, infection intercurrente...).

En greffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque élevé d'infection et, selon le type de greffe, le risque de maladie tardive à CMV survenant à partir de J80 et impactant le pronostic de survie, peut justifier le maintien prolongé, au delà de 3 mois post-greffe, de la surveillance hebdomadaire de la charge virale CMV. La stratégie de prophylaxie secondaire (non utilisée en France) n'a pas fait la preuve de sa supériorité et augmente le risque de neutropénie (Boeckh et al., 2015).

- 3) Quelle est la nature des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ? Pratiquement, comment ces seuils sont-ils définis ?

Une valeur élevée de charge virale est prédictive de maladie à CMV.

En greffe d'organe, il n'existe pas de consensus sur le seuil de charge virale permettant de décider d'un traitement préemptif. Cependant nous recommandons de surveiller la cinétique des charges virales : une augmentation de charge virale de plus de 0,5 logs en une semaine est considérée comme significative (Kotton et al. 2013). Et doit faire discuter le traitement préemptif.

En greffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque vital lié à l'infection à CMV conduit à la mise en route précoce du traitement, dès la détection d'une répllication virale. Certains auteurs proposent des seuils variant selon le risque CMV. En pratique, le traitement préemptif doit être envisagé dès que les valeurs de charge virale atteignent ou dépassent 3,5 logs UI/mL éventuellement confirmés par un deuxième prélèvement rapproché pour les valeurs faibles.

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (choix du traitement antiviral, modulation de la posologie du traitement immunosuppresseur ; changement d'immunosuppresseur, autre...) ?

L'antiviral de première intention en greffe d'organe est le ganciclovir (ou sa prodrogue le valganciclovir). En greffe de cellules souches hématopoïétiques, selon la situation clinique le foscarnet peut également être proposé, en raison de la toxicité hématologique du ganciclovir. La charge virale n'a pas d'impact sur ces choix, qui dépendent de la situation clinique. Cependant, en cas de charge virale élevée, et de risque de mauvaise absorption ou de difficultés d'adaptation du valganciclovir à une fonction rénale, il est licite de préférer le ganciclovir intraveineux au valganciclovir per os.

- 5) Le suivi de la charge virale doit-il être poursuivi après instauration du traitement antiviral ? Si oui, quelle est la durée et la fréquence d'un tel suivi ? Dans quels cas le suivi est-il poursuivi ? Dans quels cas est-il suspendu ?

Oui. Les recommandations sont de surveiller la charge virale avec une fréquence hebdomadaire et de traiter jusqu'à obtention d'au moins une charge virale indétectable et préférentiellement deux charges virales indétectables.

Le suivi du traitement préemptif est repris en fin de traitement.

- 6) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Les patients les plus à risque peuvent bénéficier d'une surveillance prolongée.

- 7) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Certains auteurs recommandent une surveillance prolongée chez les enfants. Nous n'avons pas de recommandation à formuler dans ce domaine.

- 8) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Cf. 3

Certains auteurs (Boeckh 2008) proposent des seuils d'initiation du traitement préemptif différents selon le régime immunosuppresseur et le type de greffe de cellules souches hématopoïétiques, en fonction du risque lié au CMV. Dans l'attente de nouvelles recommandations internationales, nous recommandons la stratégie évoquée en réponse à la question 3).

- 9) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non

- 10) Autres particularités ?

Non

3. Traitement de la maladie à CMV

- 1) Quelles sont, selon le CNR-CMV, les différentes indications validées de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une greffe ?

La charge virale sanguine est un des éléments diagnostiques de la maladie à CMV. (A noter quelques rares cas de maladie à CMV sans charge virale détectable. Le diagnostic de maladie à CMV doit donc être porté sur la clinique, l'examen anatomopathologique lorsqu'il est disponible, la détection du CMV in situ, et la charge virale sanguine). La charge virale avant traitement est également l'examen de référence qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement.

- 2) Quelles sont les fréquences et durées du suivi ?

Selon les recommandations internationales et nationales, sous traitement une surveillance hebdomadaire des charges virales est recommandée, jusqu'à obtention de deux charges virales indétectables. Après le traitement, le monitoring de la charge virale est poursuivi selon les recommandations du traitement préemptif jusqu'à la fin de la période d'immunosuppression intense.

- 3) Existe-t-il des seuils (quantitatif/cinétique) au-delà desquels une modification de la prise en charge du patient est engagée ?

Il n'existe pas de recommandations concernant les seuils de charge virale. La cinétique de décroissance de la charge virale doit être surveillée : Si le délai pour atteindre l'indétectabilité peut varier selon la charge virale de départ, une décroissance régulière de la charge virale sous traitement est attendue, de l'ordre de 0,5log par semaine ou plus (Emery et al., 2001). En l'absence de décroissance, et en pratique si une charge virale détectable persiste au delà de trois semaines, nous recommandons de rechercher une résistance virologique par un test de génotypage incluant la séquence des gènes UL97 et UL54. En effet, dans ce contexte, nous avons montré dans la cohorte française que la moitié des patients étaient porteurs d'une souche résistante aux antiviraux, justifiant un changement de molécule antivirale (Hantz et al., 2010).

- 4) Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient (modulation de la posologie du traitement antiviral, du traitement immunosuppresseur, changement d'antiviral, immunosuppresseur, arrêt du traitement antiviral, arrêt du suivi de la charge virale, autre...) ?

Dans le cas du ganciclovir, lorsqu'une résistance est détectée le traitement antiviral peut être soit augmenté soit modifié selon le type de mutation observée (bas niveau /haut niveau de résistance). Il est également souhaitable, pour le ganciclovir, de réaliser un dosage plasmatique, permettant d'ajuster les doses en cas de non réponse au traitement sans résistance.

Dans le cas d'une mutation du gène de la polymérase, le traitement doit être adapté au génotype de résistance.

La modification du traitement immunosuppresseur peut également être discutée. Cette mesure dépend de la situation clinique.

Le suivi de la charge virale n'est pas différent en cas de résistance en termes de fréquence, et doit être poursuivi pour juger de l'efficacité thérapeutique des différentes mesures adoptées.



5) Existe-t-il des particularités liées au type d'organe transplanté ? (différence de suivi organe solide / cellules souches ; type d'organe solide)

Non, pas de différence de suivi.

6) Existe-il des particularités pour les enfants ?

Non

7) Existe-t-il des particularités liées au degré d'immunosuppression ?

Non aucune recommandation consensuelle à ce jour

8) Existe-t-il des particularités liées au choix de l'antiviral administré ?

Non

9) Autres particularités ?

Non

4. Autres questions

- 1) Classiquement, sur quel type d'échantillon biologique le suivi de la charge virale (PCR CMV) est-il réalisé (sang total, autre...) ?

Le suivi de la charge virale doit être effectué sur le même type d'échantillon, sang total ou plasma. Le sang total sur EDTA est le prélèvement le plus utilisé en France et en Europe.

- 2) Quelles unités doivent-elles être utilisées ?

Les unités internationales, soit directement définies par le fabricant lors de la validation de la trousse, pour les méthodes automatisées utilisant des calibrateurs en unités internationales, soit calculées à l'aide un coefficient de corrélation dont le mode de calcul est proposé sur le site du CNR des Cytomégalo virus (cnr-cytomegalovirus.fr) pour les méthodes non complètement automatisées, ou dont les calibrateurs sont en copies/mL.

- 3) Existe-t-il un intérêt à ce que le suivi soit réalisé par un même laboratoire, avec la même technique ? Si oui le(s)quel(s) ?

OUI.

Selon les recommandations internationales, le suivi doit être réalisé à partir du même type de prélèvement, dans le même laboratoire et selon la même méthode, en raison des différences, y compris en unités internationales, entre les techniques, qui peuvent aller jusqu'à 0,5 logs UI/mL. (Cf. résultats des Contrôles de Qualité Européens du QCMD, 2013 et 2014). En effet les méthodes complètement automatisées, incluant des calibrateurs en unités internationales ne sont pas nombreuses, et selon la méthode d'extraction utilisée, les résultats peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

- 4) La mesure de la charge virale par « antigénémie leucocytaire » a-t-elle toujours une place dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une greffe/transplantation ? Si oui, laquelle ?

Les recommandations internationales préconisent de privilégier la PCR quantitative pour la mesure de la charge virale CMV, sans toutefois « exclure » l'usage de l'antigénémie. En effet, cette méthode est adaptée aux mesures ponctuelles, mais se trouve en défaut en cas de leucopénie, notamment en greffe de cellules souches hématopoïétiques, et les résultats ne sont pas parfaitement corrélés avec ceux de la PCR quantitative. Le développement actuel de tests de PCR quantitative unitaires pour mesurer la charge virale devrait permettre de remplacer l'antigénémie.

Il faut noter que seuls quelques laboratoires en France utilisent encore cette technique. La majorité des centres utilise la PCR quantitative sur sang total pour surveiller la charge virale CMV.



5. Observations/remarques

1) Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur la mesure de la charge virale du CMV par amplification génétique dans le cadre des greffes et transplantations ?

Non

2) Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Oui nous avons proposé quelques corrections dans le texte concernant notamment les stratégies thérapeutiques.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la mesure de la charge virale du Cytomégalovirus (CMV) par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes, en vue de son inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/fdr_cmv_vd.pdf
2. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):703-27.
3. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):86-102.
4. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomegalovirus. *Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses* 2009;8-052-C-10.
5. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(8 Suppl 1):S7-13.
6. Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 3:24-40.
7. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Les infections à cytomegalovirus. Paris: Hôpital Saint-Louis; 2015.
8. Transplantation Society International CMV Consensus Group, Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, *et al.* Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
9. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, *et al.* Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(4):227-40.
10. Centre national de référence des cytomegalovirus, Institut de veille sanitaire, Hôpitaux universitaires Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal, Centre hospitalier universitaire Limoges, Hôpital universitaire Necker enfants malades. Rapport annuel d'activité 2014. Saint-Maurice: INVS; 2014.
11. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, Fryer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD. Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO international standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT) - based assays. Geneva: WHO; 2010.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/70521>
12. Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire, Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, *et al.* Prise en charge d'une réactivation/infection à CMV chez l'allogreffé et prise en charge de la réactivation EBV/syndrome lymphoprolifératif à EBV chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):152-4.
13. British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, UK Virology Network, Emery V, Zuckerman M, Jackson G, *et al.* Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
14. Spanish Transplantation Infection Study Group, Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, de la Torre-Cisneros J, C. FM, Castón JJ, Aguado JM, *et al.* GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(10):735-58.
15. British Transplantation Society, Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the british transplantation society guidelines for the prevention and management of CMV disease after solid organ transplantation. *Transplantation* 2011;92(11):1181-7.
16. Cincinnati Children's Hospital, Guideline Development Team. Evidence-based clinical care guideline for cytomegalovirus prevention following solid organ transplantation, guideline 17. Cincinnati: CCHMC; 2013.
<http://www.cincinnatichildrens.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=109532>
17. American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation, Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, *et al.* Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(8):798-825.
18. American Association for the Study of Liver Diseases, Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, *et al.* Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by AASLD and the American Society of Transplantation. Practice guideline. Alexandria: AASLD; 2012.
http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_document/s/managementadultlitenhanced.pdf
19. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment. Diagnostic tests for cytomegalovirus in renal transplantation. Westmead: KHA;CARI; 2011.
[http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Diagnostic tests for CMV renal transplantation Oct 2011.pdf](http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Diagnostic%20tests%20for%20CMV%20renal%20transplantation%20Oct%202011.pdf)
20. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with Renal Impairment. Pre-emptive treatment of cytomegalovirus. Westmead: KHA;CARI; 2011.
[http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Pre-emptive treatment CMV Oct 2011.pdf](http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Pre-emptive%20treatment%20CMV%20Oct%202011.pdf)
21. Kidney Health Australia, Caring for Australasians with renal impairment. treatment of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. Westmead: KHA;CARI; 2011.
[http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Treatment of CMV disease%20 Oct%202011 v2.pdf](http://www.cari.org.au/Transplantation/transplantation%20cmv/Treatment%20of%20CMV%20disease%20Oct%202011%20v2.pdf)

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Août 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'objectif de cette évaluation est d'analyser la cohérence entre la demande, la littérature disponible et la position des professionnels, en vue de l'inscription à la liste des actes de biologie médicale, de la mesure de la charge virale du cytomégalo virus par amplification génique dans le suivi des patients ayant bénéficié d'une allogreffe.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Société française de biologie clinique (SFBC), CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI), CNP d'hématologie (CNP-H), Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), Société francophone de transplantation (SFT) et Centre national de référence du CMV (CNR CMV). Cf. Chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2010 à mars 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juillet 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route, avis HAS (juillet 2015) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr