

Académie d'Orléans – Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2016

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

NOBLE Johan

Né le 05 Mars 1987 à Aix en Provence

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2016

Titre

Infection à Cytomégalovirus en transplantation rénale :

Facteurs prédictifs d'une rémission spontanée

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Jean-Michel HALIMI

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER

Madame le Professeur Sophie ALAIN

Monsieur le Professeur Antoine THIERRY

Monsieur le Docteur Philippe GATAULT

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET

Professeur Catherine BARTHELEMY

Professeur Jean-Claude BESNARD

Professeur Philippe BOUGNOUX

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Professeur Guy GINIES

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Etienne LEMARIE

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Michel ROBERT

Professeur Jean-Claude ROLLAND
PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique....	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence

	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la
reproduction		
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
médecine d'urgence		
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie
clinique		
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine

d'urgence

	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie

	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

930
MM. MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS
7292
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme RIO Pascale..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM
1069
M. SI TAHAR Mustapha..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM
1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste
MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle..... Praticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Jean-Michel HALIMI. Merci de présider le jury de ma thèse. Merci pour ton enseignement ainsi que pour tes qualités médicales et relationnelles au lit des malades.

A monsieur le Professeur Matthias BUCHLER pour avoir dirigé ce travail. Au-delà de m'apprendre que certaines règles en médecine sont faites pour ne pas être respectées, tu m'as appris une manière de prendre en charge les patients, à la fois scientifique et très humaine. Tu m'as aussi découvert homozygote avec une certaine *schadenfreude*.

A madame le Professeur Sophie ALAIN, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ton enthousiasme. C'est à la fois très stimulant et un réel plaisir de travailler avec toi.

A monsieur le Professeur Antoine THIERRY pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et votre aide dans la collaboration de nos centres sur ce travail. Je garde un bon souvenir de mon excursion poitevine.

A monsieur le Docteur Philippe GATAULT pour avoir accepté de juger ce travail. Merci de nous montrer que l'on peut allier de grandes compétences médicales et scientifiques avec beaucoup d'humour et de bonne humeur.

Aux services de transplantation rénale de Limoges et Poitiers pour leur participation à ce travail.

A l'ensemble des médecins du service. Aux docteurs Helene LONGUET et Christelle BARBET. Merci pour votre aide dans le service, vos conseils, votre rigueur et votre bonne humeur. Avec ou sans thermomix®, c'est un plaisir de travailler avec vous. A monsieur le professeur Christophe BARON pour tous tes judicieux conseils lors de mon année de M2. A madame le Docteur Maud FRANCOIS. Merci pour ta bienveillance. Tu nous apprendes l'art de la diffusion et de la convection, mais bien plus que ça.

Aux secrétaires et à toute l'équipe paramédicale du service de néphrologie, transplantation et dialyse. Savoir travailler en équipe apporte beaucoup aux patients mais aussi aux soignants. A Bernadette, ses protocoles et sa Ferrari.

A Olivier GREZARD, pour avoir éveillé mon goût de la néphrologie.

A toutes les personnes que ces années d'internat m'ont permis de rencontrer et parfois d'en faire des amis inestimables, pour lesquels je pourrais écrire bien plus que ces quelques lignes : Eloi C, Claire G, Alexandre E, Mélanie B, Thibault M, Louis-Marie V, Elodie B et Elodie B, Annabelle G, Charlotte D, Nicolas G, Charlotte J, Florent VT, Guillaume B, Michelle E, Geoffroy D, Jean-Baptiste D, Charlotte S, Caroline D, Emmanuelle R, Bénédicte S, Anne F, Cédric P, Pauline D, Benjamin T, Noémie T, Simon P, Charles R, Marie T, Yonatan P, Lila R, Camille T, Julia S, Youenn J, Matthieu B, Mada G, Maud R, François C.

Yo voy a donde sea si es contigo.

A toutes l'équipe du CDG. Roseline, Lauriane, Daniel et Audrey. Cette courte année de master avec vous a été très riche pour moi. Je suis heureux que notre amitié ait perduré.

A Valérie. Pour toutes ces années, tous les moments passés ensemble, tout ce que tu m'as apporté. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

A Alexandre V, Anouck B, Benjamin O, Gaëlle & Pierre, Matthieu P, Hugo K, Camille P, Lucille M, Vivien M. Le temps a peu d'emprise sur les amitiés de longue date.

A ma mère, Monica. Tu as su être présente pour moi toujours dans le souci de me faire confiance. C'est comme ça que l'on devient autonome. Merci pour ça et pour tant d'autres choses. Jag älskar dig.

A mon père, Claude. Tu m'apprends depuis tout jeune que la joie n'est pas dans l'accomplissement du désir, bien qu'il soit le moteur principal de nos vies, mais dans le jeu entre ce désir et le « réel ». Je ne te remercierai jamais assez pour toutes nos discussions et ton enseignement qui m'aide maintenant et encore longtemps à devenir un « adulte ».

A mon frère Mickael. Tu m'impressionnes par ta capacité à prendre la vie à bras le corps, à mener tes projets. Merci pour ton soutien. Et à Aurore. Je souhaite qu'après cette période bien difficile pour toi, la bonne nouvelle que vous attendez ne tarde pas.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

ABSTRACT

Predictive factors of spontaneous CMV viral load clearance in kidney transplantation

Introduction: In kidney transplantation, cytomegalovirus (CMV) reactivation is associated with increased morbidity and mortality. The CMV PCR threshold value to benefit for curative treatment is not known. The purpose of this study was to assess predictive factors and elaborate a predictive score associated with spontaneous clearance of CMV viremia in kidney transplant recipients. Performances of the score were tested in a multicenter validation cohort.

Material and methods: All kidney recipients of a single center were recruited. Patients with at least one positive CMV viremia were included in our analysis whatever the time post-transplantation. CMV infection was identified by PCR to detect CMV DNA in whole blood. PCR was performed using Abbott® RealTime CMV, calibrated according to WHO standards and expressed in log IU/ml (Detection = 1.79 IU log/ml). Prophylaxis (valganciclovir) was given for 3 months for R+ and 6 months for D+R- post transplantation. Clinical and biological symptoms attributable to CMV were collected. We defined as spontaneous CMV clearance undetectable PCR before the fourth follow up without treatment. Results were expressed as mean $\pm$ SD.

Results: Between 05/2012 and 05/2015, 137 patients had at least one positive CMV PCR. Fifty-five (36%) had spontaneous undetectable viral load. Eighty-two patients had non-spontaneous CMV clearance. We determined in ROC analysis CMV PCR ≥ 2.73 log IU/mL as optimal to predict CMV non-spontaneous clearance. On multivariate analysis, factors associated with CMV clearance were initial PCR level lower than 2.73 log IU/ml (OR = 7 [2.9 – 18], $p = 0.00002$), diarrhea associated with viremia (OR = 7.9 [1.8-56], $p = 0.017$). In another model, acute leukopenia or lymphopenia was a risk factor of non-spontaneous CMV clearance (OR = 3.5 [3.2-23], $p = 0.044$). A predictive score < 1 (CMV viremia < 2.73 log IU/mL without diarrhea or acute lymphopenia/leukopenia and that do not increase higher than 1log before the 4th follow up) has high negative predictive value for spontaneous CMV clearance (88% in the Tours cohort and 81% in the multicenter validation cohort).

Conclusion: In our model, a score < 1 had a good negative predictive value to predict CMV clearance in kidney transplant recipients and may be valuable to decide which patients will not benefit from the introduction of curative treatment. This score should be evaluated prospectively in a larger population and in other organ transplantation cohorts to prove its clinical relevance.

Key words: Cytomegalovirus, Kidney transplantation, predictive score, PCR threshold

RESUME

Infection à Cytomégalo virus en transplantation rénale : Facteurs prédictifs de rémission spontanée

Introduction : Le seuil optimal de valeur PCR d'une virémie du cytomégalo virus (CMV) pour débiter un traitement antiviral curatif n'est pas connu. Le but de cette étude était d'évaluer les facteurs prédictifs associés à une guérison spontanée du CMV chez les patients transplantés rénaux et de créer un score prédictif de rémission. Les performances de ce score ont été testées sur une cohorte de validation multicentrique.

Méthode : Parmi les patients transplantés rénaux de notre centre, ceux présentant au moins une virémie CMV quel que soit le délai post greffe, ont été inclus dans notre analyse. L'infection à CMV était diagnostiquée par détection de l'ADN du CMV sur PCR sur sang total (Abbott® RealTime CMV, étalonné selon la norme OMS et exprimée en log UI / ml, détection = 1,79 UI log / ml). Une prophylaxie (valganciclovir) était donnée pendant 3 mois pour R+ et 6 mois pour D+R-. Les symptômes cliniques et biologiques attribuables à CMV ont été recueillis. Une guérison rapide et spontanée de la virémie CMV était définie par une charge virale indétectable avant le quatrième contrôle. Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type.

Résultats: Entre 05/2012 et 05/2015, 137 patients ont présenté au moins une PCR CMV positive. 55 (36%) ont guéris spontanément. 82 patients n'ont pas spontanément négativés leur virémie CMV. Un seuil de charge virale inférieur à 2,73 log UI/mL a été défini en analyse ROC comme optimal pour prédire la rémission spontanée. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de rémission rapide et spontanée étaient : une PCR initiale < 2.73 log UI/ml (OR = 7 [2.9 – 18], $p = 0.00002$), l'absence de diarrhée au moment de la virémie (OR = 7.9 [1.8-56], $p = 0.017$). L'absence de leucopénie ou lymphopénie était également associée à la rémission du CMV dans un autre modèle multivarié (OR = 3.5 [3.2-23], $p = 0.044$). Un score prédictif < 1 (virémie initiale < 2.73 log UI/ml sans diarrhée ni leuco/lymphopénie et sans augmentation de la charge virale > 1 log avant le 4ème contrôle) était associé à une rémission rapide et spontanée du CMV avec une bonne valeur prédictive négative dans la cohorte principale (88%) et dans la cohorte de validation multicentrique (81%).

Conclusion : Dans notre modèle, un score < 1 présente bonne valeur prédictive négative pour prédire la guérison spontanée de la virémie CMV chez les patients transplantés rénaux. Ce score pourrait être un outil de décision pour l'introduction d'un traitement antiviral curatif. Afin de prouver sa pertinence clinique, il est nécessaire d'évaluer prospectivement dans une plus grande population ainsi que dans d'autres cohortes de transplantation d'organes

Mots clefs : Cytomégalo virus, transplantation rénale, score prédictif, Seuil PCR

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	14
<u>Introduction</u>	16
<u>Methods</u>	17
Patient selection.....	17
Diagnosis of CMV.....	17
Treatment of CMV.....	18
Principal outcome.....	18
Data retrieval.....	18
Predictive score in the validation cohort.....	19
Statistical analysis.....	19
<u>Results</u>	20
Population.....	20
Factors predictive of spontaneous CMV clearance	23
Predictive score based on multivariate analysis.....	25
Patient outcome	26
Lymphocyte population analysis	26
PCR threshold of spontaneous CMV clearance	26
Validation cohort	29
<u>Discussion</u>	32
<u>References</u>	36
Discussion et perspectives.....	39

INTRODUCTION

Le Cytomégalo virus (CMV) est un virus du groupe herpesviridae à ADN double brin responsable d'une infection définitive chez son hôte. Sa prévalence élevée dans la population générale est de l'ordre de 45 à 100%. Il alterne des périodes de réactivation et des périodes de latence, principalement au sein de cellules myéloïdes, de cellules endothéliales et au sein de fibroblastes. En transplantation d'organes il est associé à une augmentation de la morbi-mortalité en dépit de traitements antiviraux efficaces (1-3). Les lésions induites par le CMV en transplantation sont liées à des effets « directs » par le biais de l'inflammation que le virus amplifie et entretient et des effets « indirects » médiées par le système immunitaire (4-6). Le développement de la Polymerase Chain Reaction (PCR) a permis grandement d'augmenter la sensibilité de détection du CMV en comparaison au test de l'antigénémie pp65 (7). La PCR CMV quantitative est maintenant le test de référence pour diagnostiquer et surveiller l'infection à CMV après transplantation d'organe solide mais également en greffe de cellules hématopoïétique (8,9). Les autres avantages de la PCR sont une utilisation plus rapide et une meilleure reproductibilité. Depuis 2010, les résultats de mesures de charge virale CMV par PCR peuvent être étalonnés selon une norme internationale de référence de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et exprimées en UI / ml (10). Cette norme permet de réduire la variabilité inter-laboratoire des résultats.

La prophylaxie anti-CMV a été associée dans certaines études à une meilleure survie de greffon et de patients (11,12). En transplantation rénale, le niveau de charge virale du CMV est clairement associée à aux symptômes induits par le CMV chez le receveur (13). Ces données suggèrent que la réactivation du CMV peut être un important marqueur du risque de néphropathie d'allogreffe. Cependant, aucun seuil optimal de valeur PCR n'a pas encore été défini pour définir une infection patente à CMV et pour lesquelles le receveur bénéficiera d'un traitement. Le traitement d'une charge virale CMV positive pour prévenir le développement d'une maladie cliniquement significative est principalement utilisé dans la stratégie préemptive, mais est également à considérer lors d'une approche hybride (surveillance préemptive du CMV débutée à la fin de la prophylaxie antivirale). Dans l'approche

préventive et hybride, le taux d'infection précoce est plus faible, mais le taux de survenue tardive d'infection à CMV est plus élevé. L'évolution dans le temps de la PCR peut également être un facteur important pour prédire le risque de maladie à CMV. Finalement, le profil sérologique des donneurs et receveurs pour le CMV avant la transplantation, de même l'utilisation et la durée de la prophylaxie anti-CMV peuvent également avoir un impact ce risque.

Dans notre étude, nous avons évalué dans un premier temps les facteurs prédictifs associés à une rémission spontanée de la virémie à CMV chez les receveurs rénaux. Dans un deuxième temps nous avons développé un score prédictif de guérison spontanée de la virémie à CMV qui nous avons validé sur une cohorte multicentrique indépendante.

INTRODUCTION:

Cytomegalovirus (CMV) is still associated with increased morbidity and mortality following transplantation despite effective antiviral treatments (1–3). CMV affects allograft survival through “direct effects” such as inflammation enhanced and sustained by the virus, and through “indirect effects” mediated by the immune system (4–6). Improvements in diagnostic assays such as Polymerase Chain Reaction (PCR) increased sensitivity compared to the pp65 antigenemia assay for detecting CMV in the blood (7). Quantitative CMV PCR is now the standard means to diagnose and monitor CMV infection after solid organ transplantation (8,9). Other advantages of PCR are greater precision, less intensive labor and better reproducibility. Since 2010 it has been possible to calibrate the results of CMV viral load measurements according to the World Health Organization (WHO) International Reference standard, expressed in IU/ml (10). This standard has helped to reduce inter-laboratory variability of results.

CMV establishes life-long infection in the host, with alternating periods of latency and periods of reactivation which may be promoted by inflammatory processes. Some CMV reactivation resolves spontaneously without any treatment or immunosuppressive modification. The level of CMV viral load in kidney recipients has been associated with CMV – related symptoms (11). Individual risk depends on CMV serostatus: a negative recipient (R-) receiving a kidney from a positive donor (D+) develops primary infection and has a greater risk of CMV disease. Post-transplantation anti-CMV prophylaxis has been reported to be associated with better patient and graft survival (12,13). Taken together, this suggests that CMV reactivation may be an important risk marker of allograft dysfunction. However, no PCR threshold has yet been defined as the gold standard for CMV infection above which it is beneficial to start treatment. Treatment of the viral load to prevent the development of clinical disease is mostly used as the pre-emptive strategy but is also to be considered in a hybrid approach (pre-emptive monitoring of CMV started at the end of prophylaxis). In the preventive and hybrid approach, the rate of early infection is lower but the rate of late-onset CMV infection is higher. The evolution of the PCR level over time may also be an important factor to predict the risk of CMV

disease. Finally, patient characteristics such as donor and recipient CMV serostatus before transplantation and the use and duration of CMV prophylaxis may also influence this risk.

In this study, we assessed predictive factors associated with spontaneous remission of CMV viremia in kidney recipients. We then proposed a predictive score based on these factors and tested this score in a prospective multicenter cohort.

METHODS:

PATIENT SELECTION. We retrospectively selected all adult kidney recipients with at least one positive CMV PCR determined in the Microbiology Department between 05/2012 and 05/2015 at the Transplant Unit of the University Hospital of Tours, France, May 2012 being the date PCR was first used in our center. The protocol involved CMV PCR for early post-transplant patients (< 1 year) or PCR performed when CMV infection was suspected in any transplanted patients. To validate the predictive score spontaneous remission of CMV, we prospectively included all kidney transplant patients with initial positive CMV viremia detected by PCR from 01/2016 to 07/16 in the University Hospitals of Poitiers, Limoges and Tours.

DIAGNOSIS OF CMV. Diagnosis of CMV infection was based on PCR in whole blood. For the Tours cohort, PCR was performed using Abbott® RealTime CMV, according to the manufacturer's instructions. The results were calibrated according to WHO standards and expressed in log IU/ml. The threshold of detection of the assay was 1.79 log IU/ml.

At the end of prophylaxis, PCR was performed weekly over the first four months and then monthly for one year except for low risk patients (D-R-).

CMV infection was defined as CMV viremia regardless of symptoms, and CMV disease was defined as CMV viremia associated with attributable symptoms (CMV syndrome or tissue-invasive disease) according to the American Society of Transplantation (14). The symptoms attributable to CMV were fever (>37,8°C), gastrointestinal symptoms (diarrhea (>3 stools/day or self-reported) or abdominal

pain), pulmonary symptoms (cough, radiological CMV pneumonia), acute leukopenia, thrombocytopenia and anemia (significant contemporary decrease in leukocytes and/or lymphocyte numbers, platelet numbers and hemoglobin). Liver function disorder (ALT or AST > 50 IU/L) defined cytolysis.

TREATMENT OF CMV. Prophylaxis (valganciclovir) for CMV infection was given for three months post-transplantation for R+ and six months for D+R-. D-R+ patients induced by basiliximab did not receive anti-viral prophylaxis. Curative treatment (ganciclovir iv or oral valganciclovir) was started according to local protocols.

PRINCIPAL OUTCOME. Spontaneous clearance of viral load was defined as a negative PCR occurring before the fourth test for CMV viremia without initiation of any anti-viral treatment.

DATA RETRIEVAL. Donor and recipient characteristics including CMV serostatus, age, sex, HLA matching, immunosuppressive treatments and induction treatment, immunization, use of anti-viral prophylaxis and duration were assessed for each patient included at the time of transplantation.

When PCR viremia was first detected we recorded clinical and biological parameters, interval between the transplantation and the initial detection of viremia, interval between the end of antiviral prophylaxis and viremia, initiation of curative treatment, patient and renal graft outcome at the time of analysis, immunosuppressive treatment at time of transplantation and at the time of viremia with dose and residual concentrations, modification of immunosuppressive regimen, values of initial PCR value and three following PCR, recurrence of CMV viremia and anti-viral treatment.

Finally, lymphocyte sub-populations were recorded at the time of viremia including CD8+ T cell, CD3+ T cell, CD4+ T cell, CD19+ T cell and NK cell number.

PREDICTIVE SCORE IN THE VALIDATION COHORT. A predictive score was determined based on risk factors for CMV clearance obtained in our multivariate analysis. Inter-laboratory quality control was imposed to standardize results between all the centers of the validation cohort. Three levels of CMV viral load (10^6 IU/ml, 10^5 IU/ml et 10^4 IU/ml) were prepared from a standard WHO HCMV (10^6 IU/ml) diluted in CMV-negative whole blood taken in an EDTA tube. These samples were measured blind in triplicate at each of the three virology laboratories of FHU SUPORT Limoges-Poitiers-Tours for each concentration. A negative control was included in the samples. CMV PCR kits and DNA extraction kits were different in the laboratories (M2000™CMV, Abbott, CMV Rgene™, BioMérieux). Finally, the performance of the score was assessed in the Tours cohort and in the multicenter validation cohort. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were measured.

STATISTICAL ANALYSIS. The results were expressed as mean $\pm$ SD. The Mann-Whitney *U* or Student's test was used to compare continuous values, and the *Chi-squared* test or Fisher exact test was used to compare categorical variables. Receiver operating characteristic (ROC) plots were obtained to determine a threshold of CMV viral load and the optimal score. A logistic regression model was used to measure the relationships between variables. Statistical analysis were performed using xl-stat software and R version 3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>). $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

POPULATION. From May 2012 to May 2015, 150 kidney transplant patients developed CMV viremia according to the PCR technique. Thirteen patients were excluded because CMV PCR follow up was not performed after the initial viremia. Fifty-five patients had spontaneous clearance of the CMV viral load before the fourth follow up, as shown in the flow chart (Figure 1). Of the 82 patients with non-spontaneous CMV clearance, 66 patients received curative treatment following the initial CMV viremia. PCR was negative for 17 patients under treatment and 49 were still viremic at the time of analysis. First viremia occurred for ninety-five patients (69%) during the first year post-transplantation. The baseline characteristics of the 150 patients are shown in Table 1.

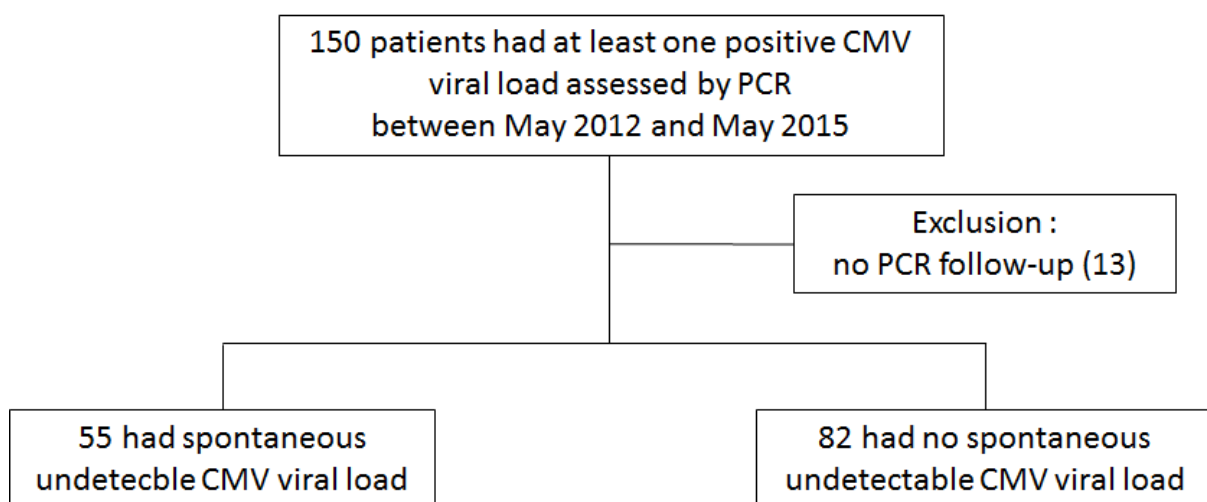


Figure 1. Flow chart of the retrospective cohort of Tours

Table 1. Baseline characteristics of kidney recipients with CMV-positive viral load

	Spontaneous clearance (N = 55)	No spontaneous clearance (N = 82)	<i>P-value</i>
Recipient characteristics			
Age - Yrs	57.9 ± 12	56.9 ± 13	-
Male sex (%)	49.1	57.3	-
Class 1 HLA full Mismatch (%)	25.4	32.9	-
Induction by Thymoglobulin (%)	49	41.5	-
D+R- (%)	12.7	39	0.0016
D+R+ (%)	40	23.2	0.035
D-R+ (%)	45	34.1	-
D-R- (%)	1.8	3.7	-
Cyclosporin (%)	12.7	17.1	-
Mean dose – mg	301 ± 109	206 ± 102	-
Residual concentration C2 – ng/ml	964 ± 548	680 ± 256	-
Tacrolimus (%)	78.2	79.3	-
Mean dose – mg	5.8 ± 3.8	6 ± 4.1	-
Residual concentration C0 – ng/ml	7.2 ± 2.8	7.6 ± 3	-
Mycophenolate (%)	98.2	95.1	-
Mean dose – mg	1268 ± 538	1288 ± 452	-
mTOR inhibitors (%)	9.1	2.4	-
Steroids (%)	90.9	89	-

Plus-minus values are means ±SD. CMV : Cytomegalovirus, D : donor CMV serostatus. R : recipient CMV serostatus. *P* < 0.05

CMV prophylaxis was given to 96 (70%) patients according to the risk of CMV reactivation. Mean duration of prophylaxis was 5 ± 3 months. Mean time to initial CMV viremia was 2.6 [-17; +165] months after ending prophylaxis and 8.5 [0.1; 275] months post-transplantation. Under prophylaxis, 16 patients had positive CMV viral load performed because reactivation was suspected clinically. Sixty-six (44%) patients received curative treatment for viremia: 25 received ganciclovir (mean dose 520 mg/day, duration 17.6 ± 14 days) and 65 received oral valganciclovir (mean dose 635 mg/day, duration 114.9 ± 87 days). Twenty-three patients (24%) received a prophylactic regimen with Valganciclovir after treatment of the viremia. Eighty-two (59.8%) patients had more than one positive viral load during follow-up of 51 ± 51 months and 27 patients needed further curative treatment.

FACTORS PREDICTIVE OF SPONTANEOUS CMV CLEARANCE.

On univariate analysis: Comparison of CMV viremia and treatments in both groups is summarized in Table 2. The factors associated with non-spontaneous clearance of CMV viral load were: D+R- patients (12.7 vs 39%, $p = 0.0016$), initial positive PCR higher than 4 log IU/ml (1.8 vs 23.2%, $p = 0.0005$), increase in PCR level of more than 1 log IU/ml before the fourth follow up (0 vs 40.2%, $p < 0.0001$), clinical symptoms (diarrhea and asthenia but not cough or fever) and biological abnormalities (cytolysis, decreases in platelet numbers and leukocyte/lymphocyte numbers but not acute anemia). D+R- patients were more frequent in the group of patient with non-spontaneous clearance of CMV viral load. The immunosuppressive regimen was modified in 78 patients (55.9%), with decreases in Mycophenolate and/or Tacrolimus, but there was no difference between the two groups.

On multivariate analysis, the factors associated with a non-spontaneous CMV clearance were: initial CMV PCR > 2.73 log IU/mL OR = 7 CI [2.9 – 18.2], $p = 0.00002$ and diarrhea OR = 7.9 CI [1.8 – 56], $p = 0.017$ (Table 3A). The cytolysis results were not interpretable, probably due to the small number of patients involved and the absence of cytolysis in the group of patients with spontaneous CMV clearance. We excluded cytolysis, used another model and then found that acute lymphopenia/leukopenia was a risk factor for non-spontaneous CMV clearance (Table 3B).

Table 2. Comparison of characteristics of CMV viremia between patients with and without spontaneous CMV clearance.

	Spontaneous clearance (N = 55)	Not spontaneous clearance (N = 82)	<i>P-value</i>
Cytomegalovirus events			
Use of anti-CMV prophylaxis n (%)	40 (72.7)	56 (68.3)	-
Duration of CMV prophylaxis- months	4.7 ± 2.8	5.2 ± 3.2	-
Initial CMV PCR > 4 log IU/mL n (%) *	1 (1.8)	19 (23.2)	0.0005
Initial CMV PCR (log IU/mL) **	2.5 ± 0.5	3.5 ± 1.3	<0.0001
Maximum Initial CMV PCR (log IU/mL)	2.6 ± 0.5	4.3 ± 1.1	<0.0001
Median interval end of prophylaxis / initial viremia – months [min;max]	2.6 [-13 ; 77]	2.7 [-17 ; 165]	-
Median interval transplantation / initial viremia – months [min;max]	8.6 [0.1 ; 275]	6.3 [0.1 ; 249]	-
Recurrent viremia n (%)	28 (50.9)	54 (65.9)	-
PCR increase > 1 log IU/mL before 4th PCR n (%)	0 (0)	33 (40.2)	<0.0001
Maximum PCR during follow-up (log IU/mL)	3 ± 0.8	4.4 ± 1.1	<0.0001
Decrease in immunosuppressive regimen n (%)	28 (50.9)	50 (52.6)	-
Characteristics at the time the first viremia			
Creatinin (μmol/L)	181 ± 112	180 ± 80	-
Renal clearance (MDRD. ml/min/SC)	37.7 ± 17	39.1 ± 18.5	-
CD8+ lymphocytes/mm3	387 ± 286	366 ± 629	-
CD4+ lymphocytes/mm3	469 ± 388	403 ± 307	-
CD19+ lymphocytes/mm3	120 ± 107	101 ± 97	-
CD3+ CD8- CD4- lymphocytes/mm3	34 ± 93	22 ± 37	-
NK cells /mm3	85 ± 55	94 ± 102	-
Death or kidney failure (%)	10 (18.2)	21 (25.6)	-
Symptoms of viremia			
Fever n (%)	4 (7.3)	15 (18.3)	-
Diarrhea n (%)	2 (3.6)	23 (28)	0.0003
Cough n (%)	4 (7.3)	15 (18.3)	-
Asthenia n (%)	5 (9.1)	20 (24.4)	0.023
Hepatic cytolysis n (%)	0 (0)	12 (14.6)	0.003
Acute anemia n (%)	8 (14.5)	22 (26.8)	-
Acute thrombopenia n (%)	2 (3.6)	20 (24.4)	0.0012
Acute leukopenia / lymphopenia n (%)	5 (9.1)	31 (37.8)	0.0002

Plus-minus values are means ±SD. CMV = Cytomegalovirus, PCR = Polymerase chain reaction. *P* < 0.005 * Comparison of mean initial PCR for each group. ** Comparison of mean maximum PCR of initial viremia for each group.

Table 3. Risk factors for absence of spontaneous CMV clearance by multivariate analyses

Model A	Odd Ratio	IC	p-value	Model B	Odd Ratio	IC	p-value
CMV PCR > 2.73 log UI/mL	7.0	2.9 – 18.2	0.00002	CMV PCR > 2.73 log UI/mL	8.2	1.8 - 9.4	0.00002
Acute leukopenia/lymphopenia	4.1	1.3 – 14.6	0.98	Acute leukopenia/lymphopenia	3.5	3.2 - 23	0.0447
Cytolysis	1.8e+07	7.4e-13 – 1.7e+150	0.012	Diarrhea	7.7	1.0 - 13	0.0174
Diarrhea	7.9	1.8 – 56	0.017	Acute thrombopenia	4.3	1.6 - 56	0.1093
				Asthenia	2.8	0.8 - 33	0.1088
				D+R- serologic status	2.01	0.5 - 7.2	0.2712
				Fever	0.4	0.08 - 2.2	0.2927

CI = Confidence interval CMV = Cytomegalovirus, PCR = Polymerase chain reaction. $P < 0.005$

PREDICTIVE SCORE BASED ON MULTIVARIATE ANALYSIS. We tested different scores using weighted predictive factors from the multivariate analysis: i.e. initial PCR value higher than 2.73 log IU/ml and diarrhea. We included acute leuko/lymphopenia in the score because it was significant in the second multivariate analysis model. We also excluded cytolysis because of the difficulties in interpreting in the analysis. The score with the optimal performance levels is reported in Table 4.

Table 4. Predictive score of spontaneous CMV clearance at initial viremia in kidney recipients

Predictive score of spontaneous CMV clearance	
Initial CMV PCR > 2.73 log IU/mL	1 point
Diarrhea at time of viremia	1 point
Acute Leukopenia or lymphopenia at time of viremia	1 point
PCR increase >1 log before the 4th control	1 point

CMV = Cyomegalovirus. Cytolysis = AST or ALT > 50 UI/L, PCR = Polymerase Chain Reaction

PATIENT OUTCOME. At the time of analysis, renal function in patients with spontaneous clearance of CMV viral load and those who were still viremic or were being treated was not statistically different (151 ± 71 vs 150 ± 53 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.904$). End stage renal disease occurred in 22 patients and nine patients died with a functioning graft after a mean period of 36 [2.1 – 242] months. There was no difference between the two groups for these criteria.

LYMPHOCYTE POPULATION ANALYSIS. We compared the lymphocyte population numbers at the time of CMV viremia, according to the evolution of viral load. There was no overall difference in the lymphocyte population numbers (CD8+, CD4+, CD19+ and NK cells) between patients with and without spontaneous clearance of viral load. Some experimental analysis (unpublished data) indicate that the immune response may be different in patients receiving a kidney from a seropositive donor (D+) compared to those receiving a seronegative kidney whatever their own serology before transplantation. In sub-group analysis of D+ patients, the number of CD8+ T cells and CD4+ T cells was significantly higher in the group of patients with spontaneous clearance of viral loads: 456 ± 296 vs 412 ± 782 / mm^2 $p = 0.027$ for CD8+ T cells; 574 ± 377 vs 377 ± 277 / mm^2 $p = 0.037$ for CD4+ T cells (Figure 2). There was no difference regarding the number of CD19+ T cells (117 ± 85 vs 82 ± 69 / mm^2 $p = 0.059$) and the number of NK cells (84 ± 54 vs 103 ± 119 / mm^2 $p = 0.988$) in D+ patients. In D-R+ patients, the number of lymphocytes did not differ between patients with and without spontaneous CMV clearance.

PCR THRESHOLD FOR SPONTANEOUS CMV CLEARANCE. We determined the optimal threshold for the risk of non-spontaneous clearance of CMV viral load as 2.73 log IU/ml (Figure 3). The area under curve in the cohort was 77.9 % (CI 70-85). The positive predictive value was 85%, negative predictive value was 65%, with 70% sensitivity (CI 60 – 79) and 81% specificity (CI 69 – 89). An initial PCR higher than 2.73 log IU/ml on univariate analysis was associated with non-spontaneous clearance of CMV (72 ± 18.2 %, $p < 0.0001$).

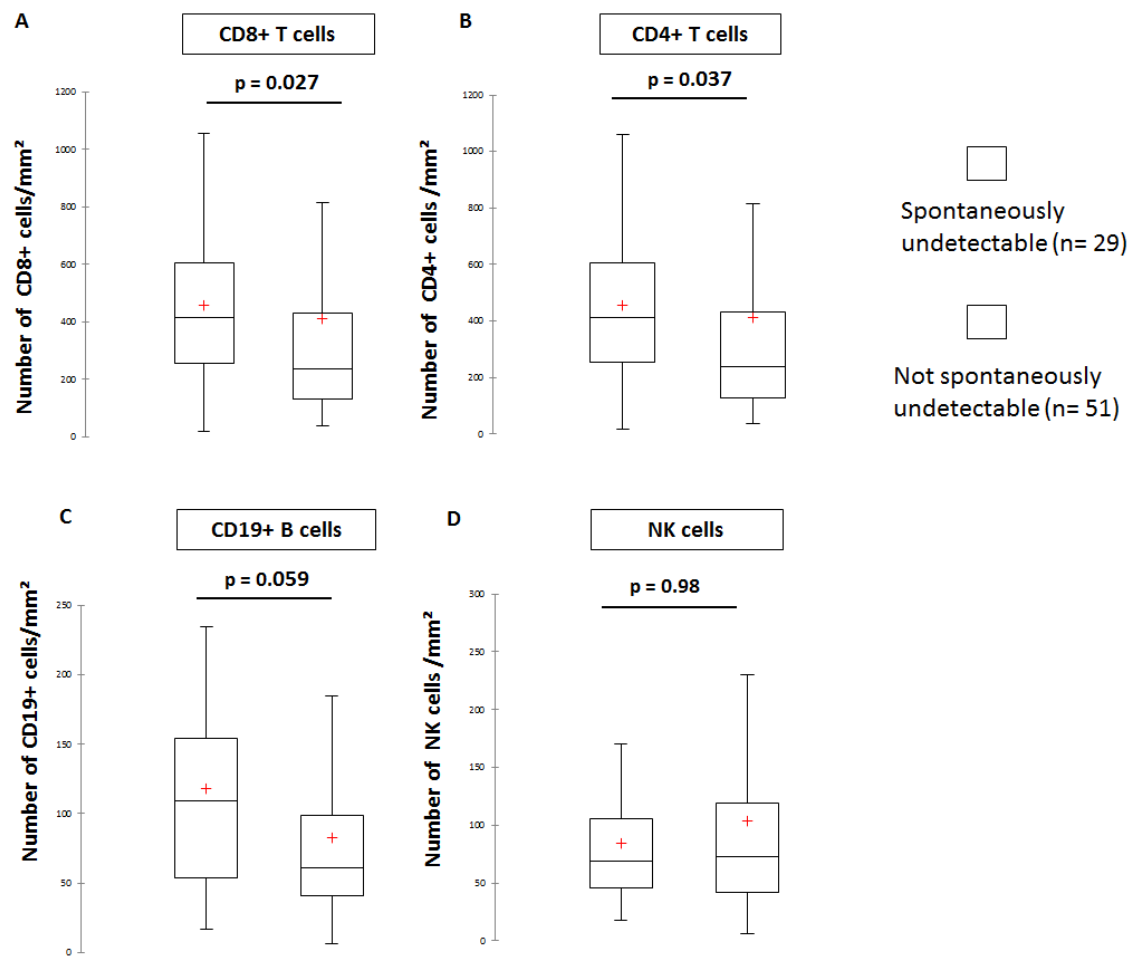


Figure 2: Comparison of lymphocyte populations between patients with and without spontaneous clearance of CMV in kidney recipients from a positive donor, at initial viremia.

Box plot of number of CD8+ lymphocytes (figure A), CD4+ lymphocytes (figure B), CD19+ lymphocytes (figure C) and NK cells (Figure D). (n) = number of patients in each group. Crosses represent the mean.

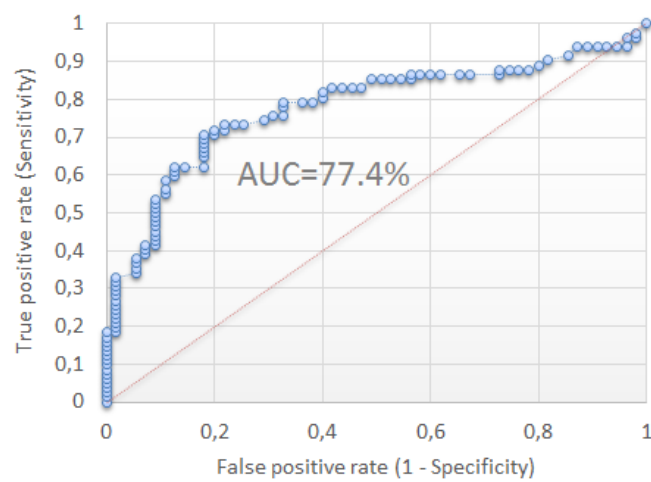


Figure 3: ROC Curve. A viral load value of 2.73 was the optimum threshold of PCR value to predict non-spontaneous clearance of CMV, based on the best accuracy : highest negative predictive value (NPV) 65% and positive predictive value (PPV) 85%. The area under the ROC curve (AUC) is shown.

VALIDATION COHORT.

Score performance in the validation cohort. Patients for the validation cohort were recruited from three transplant centers: 18 patients from Limoges, 10 patients from Poitiers and 21 patients from Tours. The baseline characteristics of the validation cohort are shown in Table 5. As expected because the follow-up was shorter for the validation cohort than for the principal cohort, the creatinine levels were lower, the interval between onset of viremia and transplantation was shorter and CMV recurrence was less frequent. A cough and acute anemia were also less frequent at the onset of viremia in the validation cohort.

Inter-laboratory quality control. In order to compare CMV viremia results between the three centers, we first undertook an inter-laboratory quality control of PCR using three dilutions of standard WHO CMV. In terms of the inter-laboratory reproducibility, the measurements between the three centers were well correlated: $R^2 = 0.9$, $p < 0.001$; $R^2 = 0.83$, $p = 0.002$ and $R^2 = 0.85$, $p = 0.0001$. The coefficients of variation were 11, 15 and 19.8% for CMV viral loads of 10^6 IU/ml, 10^5 IU/ml and 10^4 IU/ml, respectively. In terms of the intra-laboratory reproducibility, the mean coefficient of variation was $3.4 \pm 0.2\%$. This variation was greater but not significantly for low viral load (3.6 ± 1.1 and $4.7 \pm 1.6\%$ vs $1.8 \pm 0.9\%$ for viral load of 10^4 IU/ml, 10^5 IU/ml and 10^6 IU/ml, respectively, $p=0.1$).

The cut-off of 1 point was defined with the optimal score to predict CMV clearance in the validation cohort (Figure 4). A majority of patients with a score = 0 would not benefit from treatment as they have a high probability of spontaneous CMV viral load clearance (negative predictive value for a score ≥ 1 was 70% in the principal cohort and 83% in the validation cohort).

Table 5. Baseline characteristics of the validation cohort

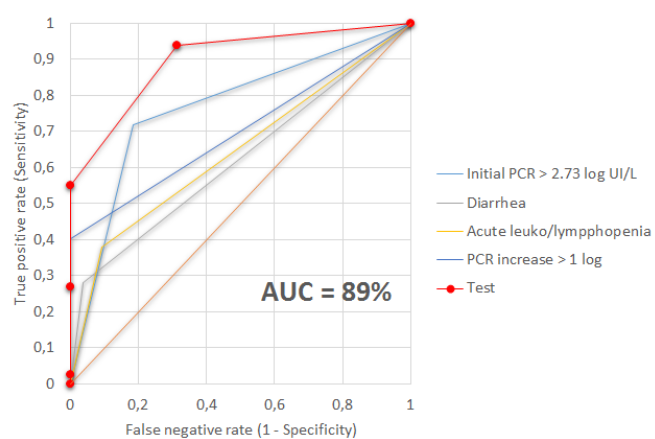
	Validation cohort (n = 49)	<i>p-value</i>
Recipient characteristics		
Limoges (n) / Poitiers (n) / Tours (n)	18 / 10 / 21	
Age - Yrs	59 ± 16.2	-
Male sex n (%)	32 (65)	-
D+R- n (%)	19 (38.8)	-
D+R+ n (%)	17 (34.7)	-
D-R+ n (%)	10 (20.4)	0.020
D-R- n (%)	1 (2)	-
Cyclosporin n (%)	12 (24.5)	-
Tacrolimus n (%)	36 (73.5)	-
Mycophenolate n (%)	46 (93.9)	-
mTOR inhibitors n (%)	4 (8.2)	-
Cytomegalovirus events		
Use of anti-CMV prophylaxis n (%)	35 (71.4)	-
Duration of CMV prophylaxis- months	4.3 ± 2.1	-
Initial CMV PCR > 2.73 log IU/mL n (%)	28 (57)	-
Initial CMV PCR (log IU/mL) *	3.1 ± 1	-
Maximum Initial CMV PCR (log IU/mL) **	3.6 ± 1.1	-
Median interval end of prophylaxis / initial viremia – months [min-max]	1.4	-
Median interval transplantation / initial viremia – months [min-max]	4.7	0.022
Recurrent viremia n (%)	20 (40.8)	0.021
PCR increase > 1 log IU/mL n (%)	11 (22.4)	-
Curative treatment n (%)	21 (42.9)	-
Valganciclovir n (%)	20 (95.2)	-
Ganciclovir n (%)	7 (33.3)	-
Duration of treatment - days	77.6 ± 70	-
Spontaneous clearance of CMV n (%)	28 (57.1)	-
Symptoms of viremia		
Fever n (%)	5 (10.2)	-
Diarrhea n (%)	9 (18.4)	-
Cough n (%)	1 (2)	0.021
Asthenia n (%)	4 (8.2)	-
Hepatic cytolysis n (%)	5 (10.2)	-
Acute anemia n (%)	2 (4.1)	0.004
Acute thrombopenia n (%)	8 (16.3)	-
Acute leukopenia / lymphopenia n (%)	15 (30.6)	-
Creatinin (μmol/l)	148 ± 55	0.005

Plus-minus values are means ±SD. CMV = Cytomegalovirus, D = donor

CMV serostatus. R = recipient CMV serostatus, PCR = Polymerase Chain Reaction

p-value comparing principal and validation cohorts. *p*<0.05 * Comparison of mean initial

PCR for each group. ** Comparison of mean maximum PCR at initial viremia for each group.



Score ≥ 1	Principal cohort	Validation cohort
Sensitivity [IC95%]	0.93 [0.86-0.97]	0.92 [0.76-0.98]
Specificity [IC95%]	0.68 [0.55-0.79]	0.42 [0.24-0.63]
Positive predictive value	0.81	0.68
Negative predictive value	0.88	0.81

Figure 4: ROC Curves. ROC Curves comparing selected variables used in the score and optimum threshold of the score in the cohort of Tours. A score of zero offers the best sensitivity and specificity to predict spontaneous CMV clearance. Score performance in the principal and the validation cohort is presented in the Table below. The area under the ROC curve (AUC) is shown.

DISCUSSION

We decided retrospectively to assess factors associated with spontaneous clearance of CMV viremia in kidney recipients. An initial PCR level >2.73 log IU/mL and diarrhea were the two major risk factors in our multivariate analysis. Spontaneous CMV clearance was chosen as outcome instead of CMV disease or kidney failure, the first reason being that the use of oral prophylaxis against CMV is known to reduce the rate of CMV disease (15). CMV-associated mortality is now rarely seen, and any effect on kidney graft needs long follow-up to be revealed (16–18). The other reason was that in clinical practice it may be difficult to attribute clinical or biological symptoms to CMV reactivation. CMV may be responsible for fever, diarrhea and cough, but it is also known that inflammation caused by any infections of an inflammatory process is associated with CMV reactivation, without proof of direct viral pathogenicity. The main aim of this study was to determine predictive parameters associated with spontaneous clearance of CMV infection and to establish a score with the factors identified, including an optimal CMV PCR threshold.

The high initial PCR value in our study was associated with non-spontaneous clearance of CMV. This result is consistent with those of Levitsky et al. who found that an initial PCR value higher than 4 log/mL was associated with a prolonged time to CMV clearance (19). Between 2012 and 2015, we arbitrarily decided to start antiviral treatment in the absence of any clinical symptoms if the CMV viral load was 4 log IU/ml or higher. ROC analysis of our retrospective study determined 2.73 log IU/ml to be an optimal PCR level below which the sensitivity and specificity were the best to predict spontaneous CMV clearance. We therefore used this cut-off value in the multivariate analysis and in the predictive score.

Diarrhea was more frequent in the group of patients with non-spontaneous CMV clearance and on the multivariate analysis and was the more important predictive factor except for PCR level. It may be difficult to interpret this symptom in transplanted patients. Diarrhea may be due to mycophenolate overdose or other microbiological disease. Mean mycophenolate dose at the time of viremia was

similar between the two groups but the Area Under the Curve (AUC) of the blood concentration was not available.

We believed that CMV replication might be more interpretable as a dynamic process rather than a single value of PCR. Only a few studies have used this criterion as a predictive factor of CMV disease or allograft dysfunction (20). Surprisingly, elevation of PCR of more than 1 log IU/mL on multivariate analysis was not associated with non-spontaneous clearance when we incorporated the initial PCR value in the analysis. This may have been due to the fact that PCR increase is very linked to PCR values in the analysis. Although not significant in our analysis, we incorporated in our score the increase in viral load (defined as an increase of PCR >1 log before the 4th follow up). Indeed, incorporate evolution of PCR appeared clinically relevant and its addition to the score increased the AUC percentage in analysis of ROC curves.

Acute lymphopenia or leukopenia was a predictive factor of non-spontaneous CMV viral load clearance on the multivariate model without cytotoxicity. Lymphopenia is known to be associated with CMV infection and increase the risk of 14.7 times for appearance of CMV infection (21).

We found that the number of CD4⁺ lymphocytes, CD8⁺ lymphocytes and CD19⁺ lymphocytes in the sub-group of D⁺ patients was higher in patients with spontaneous CMV clearance. Moreover, this difference may be mitigated by the over-representation of D⁺R⁻ patients in the group of non-spontaneous CMV clearance while number of CD8⁺ lymphocytes may be higher in D⁺R⁻ patients (22). Control of CMV infection is mainly achieved to cellular immunity (23). Quantification of sub-type lymphocytes is not undertaken routinely in every transplant centers. However, we may consider the number of lymphocytes to be a host-predictive factor of CMV eradication. Other assays such as multimers that quantify number of CMV-specific CD8⁺ lymphocytes or ELISpot that quantifies the specific response of these lymphocytes by measuring Interferon, granzyme-B or TNF secretion may be useful to assess CMV-specific immune response to predict the risk of CMV disease or CMV clearance in recipients. These assays are not use in routine currently.

Defining the optimal cut-off value in kidney transplantation and generally in solid organ transplantation is crucial. The level of initial CMV load has been recognized as a risk factor for CMV disease as well as the rate of increase and peak of viral load (24). In a pre-emptive approach, many studies tried to define such a threshold with pp65 antigenemia. A low threshold ($\geq 2/200\ 000$ leucocytes) was suggested to start a treatment in pre-emptive therapy but a higher threshold (>20 leucocytes) was not associated with increased risk of CMV disease (25,26). Since the use of PCR which is more sensitive as compared as pp65 antigenemia, different cut-off levels to initiate treatment has also been proposed in solid organ transplantation, varying between 2.9 log/ml and 3.72 log/ml (11,27–30). In HIV infected patients, a PCR level higher than 4.1 log CMV DNA /ml was associated to severe pneumonia with good sensitivity and specificity (31). In hematopoietic cell transplantation, the optimal threshold to start pre-emptive treatment was determined as a PCR higher than 3.05 log/ml in whole blood –EDTA (or an increase of 2.24 log/ml per day) with sensitivity of 71% and specificity of 65% as compared to pp65 antigenemia (32). The clinical interpretation of the PCR results, although more sensitive than pp65 antigenemia, may also be difficult. The impact of CMV reactivation may depend on different factors regardless of the PCR value such as CMV strains and types of target cells, type of organ allograft, immune response and genetic susceptibility, CMV reactivation and immunosuppressive and prophylactic regimens (33). One study found that accepting a threshold of 4 log/ml of CMV viral load was only correlated with platelet and white blood cell count but not with clinical infection. This lack of correlation was confirmed in other studies, especially for low and intermediate viral load below 3.69 log/ml (34).

No randomized controlled and multicenter trials have succeeded in determining the optimal cut-off to date. This may be explained by many factors:

Several tests exist to perform real-time CMV PCR. Although the WHO standard has helped to improve quantification variability by converting viral load from copies/ml into IU/ml using a conversion factor, residual variability still occurs due to methods and laboratories, pipetting errors, staff training, extraction methods and sample type (35). One multicenter international study blindly

compared WHO standards with different laboratory tests. There were still differences between all tests as compared to WHO results despite standardization. The COBAS AmpliPrep CMV test provided high interlaboratory reproducibility and was proposed as a valid assay for further multicenter studies (36). One other limitation may be the reproducibility of PCR in measuring CMV viral load, particularly in terms of the precise quantification of low DNA concentrations (11). Because results are still not strictly reproducible, it continues to be recommended that a single test should be used for clinical trials until there is a greater harmonization. We therefore decided to compare the results between the three centers of FHU SUPPORT Limoges-Poitiers-Tours before testing predictive factors on this cohort. Our results were well correlated, although one center used a different PCR test and all centers used different DNA extractor kits.

Moreover, CMV PCR may be performed in whole-blood or in plasma. There is a good correlation between the two methods. Whole blood real-time PCR seems to be more sensitive and to give higher PCR levels compared to plasma in detecting CMV DNA but does not offer clinical benefit (29,37).

Finally, we were unable to find any score predictive of CMV clearance in kidney transplantation in the literature. In our model, a score < 1 was associated with a good negative predictive value to CMV viral load clearance and may be valuable to decide which patients will not need the introduction of curative treatment. We validated the score in an independent multicenter cohort. These data suggest that an initial CMV viremia in kidney recipients should not be treated if occurring with any of these factors: initial viral load lower than 2.73 log IU/mL, no increase of CMV PCR higher than 1 log before the 4th follow up, diarrhea or acute lympho/leukopenia. Interestingly, in the Tours cohort, a viremic kidney recipient with a score ≥ 2 have 100% positive predictive value of non-spontaneous CMV clearance. This score should be evaluated prospectively in a larger population and in other organ transplantation cohorts to prove its relevance.

REFERENCES

1. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, et al. Cytomegalovirus-related disease and risk of acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int*. 2000;13:413-9.
2. Ducloux D, Courivaud C, Bamoulid J, et al. Polyclonal antithymocyte globulin and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1349-56.
3. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3015-26.
4. DeMeritt IB, Milford LE, Yurochko AD. Activation of the NF-kappaB pathway in human cytomegalovirus-infected cells is necessary for efficient transactivation of the major immediate-early promoter. *J Virol*. 2004;78:4498-507.
5. Hummel M, Zhang Z, Yan S, et al. Allogeneic transplantation induces expression of cytomegalovirus immediate-early genes in vivo: a model for reactivation from latency. *J Virol*. 2001;75:4814-22.
6. Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. *Herpesviridae*. 2011;2:6.
7. Hadaya K, Wunderli W, Deffernez C, et al. Monitoring of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients by an ultrasensitive plasma PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3757-64.
8. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant*. 2013;13:24–40.
9. Piiparinen H, Höckerstedt K, Grönhagen-Riska C, Lautenschlager I. Comparison of two quantitative CMV PCR tests, Cobas Amplicor CMV Monitor and TaqMan assay, and pp65-antigenemia assay in the determination of viral loads from peripheral blood of organ transplant patients. *J Clin Virol*. 2004;30:258-66.
10. Fryer JF, Heath AB, Minor PD, Collaborative Study Group. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biol J*. 2016;44:242-51.
11. Madi N, Al-Nakib W, Mustafa AS, et al. Detection and monitoring of cytomegalovirus infection in renal transplant patients by quantitative real-time PCR. *Med Princ Pract*. 2007;16:268-73.
12. Sund F, Tufveson G, Döhler B, Opelz G, Eriksson B-M. Clinical outcome with low-dose valganciclovir in high-risk renal transplant recipients: a 10-year experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:758-65.
13. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PloS One*. 2009;4:e5512.
14. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333-60.

15. Höcker B, Zencke S, Krupka K, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation*. 2016;100:862-70.
16. Werzowa J, Schwaiger B, Hecking M, et al. Prophylactic CMV therapy does not improve three-yr patient and graft survival compared to preemptive therapy. *Clin Transplant*. 2015;29:1230-8.
17. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GFM, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD003774.
18. Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. déc 2015;15:3024-40.
19. Levitsky J, Freifeld AG, Puumala S, et al. Cytomegalovirus viremia in solid organ transplantation: does the initial viral load correlate with risk factors and outcomes? *Clin Transplant*. 2008;22:222-8.
20. Dioverti MV, Razonable RR. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:317-22.
21. Corona-Nakamura AL, Monteón-Ramos FJ, Troyo-Sanromán R, Arias-Merino MJ, Anaya-Prado R. Incidence and predictive factors for cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009;41:2412-5.
22. Gatault P, Halimi J-M, Forconi C, et al. CMV infection in the donor and increased kidney graft loss: impact of full HLA-I mismatch and posttransplantation CD8(+) cell reduction. *Am J Transplant*. 2013;13:2119-29.
23. Carbone J. The Immunology of Posttransplant CMV Infection: Potential Effect of CMV Immunoglobulins on Distinct Components of the Immune Response to CMV. *Transplantation*. 2016;100 Suppl 3:S11-18.
24. Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet*. 2000;355:2032-6.
25. Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, et al. Evaluation of the validity of preemptive therapy against cytomegalovirus disease based on antigenemia assay with a cutoff of 20 positive cells per two slides. *PloS One*. 2013;8:e73754.
26. Saracino A, Colucci R, Latorraca A, et al. The effects of preemptive therapy using a very low threshold of pp65 antigenemia to prevent cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2013;45:182-4.
27. Martín-Dávila P, Fortún J, Gutiérrez C, et al. Analysis of a quantitative PCR assay for CMV infection in liver transplant recipients: an intent to find the optimal cut-off value. *J Clin Virol*. 2005;33:138-44.

28. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol.* 2013;56:13-8.
29. Kalpoe JS, Kroes ACM, de Jong MD, , et al. Validation of clinical application of cytomegalovirus plasma DNA load measurement and definition of treatment criteria by analysis of correlation to antigen detection. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1498-504.
30. Li H, Dummer JS, Estes WR, Meng S, Wright PF, Tang Y-W. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2003;41:187-91.
31. Hsiao N-Y, Zampoli M, Morrow B, Zar HJ, Hardie D. Cytomegalovirus viraemia in HIV exposed and infected infants: prevalence and clinical utility for diagnosing CMV pneumonia. *J Clin Virol.* 2013;58:74-8.
32. Halfon P, Berger P, Khiri H, et al. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol.* 2011;83:490-5.
33. Kaminski H, Fishman JA. The Cell Biology of Cytomegalovirus: Implications for Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16:2254-69.
34. Eshraghi H, Hekmat R. Which CMV viral load threshold should be defined as CMV infection in kidney transplant patients? *Transplant Proc.* 2015;47:1136-9.
35. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, , et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant.* 2009;9:258-68.
36. Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky BA, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. *Clin Infect Dis.* 2013;56:367-73.
37. Lisboa LF, Asberg A, Kumar D, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring therapeutic response. *Transplantation.* 2011;91:231-6.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail était dans un premier temps de mettre en évidence les facteurs prédictifs associés à une rémission spontanée et rapide d'une virémie CMV (que nous avons arbitrairement défini comme une négativation de la charge virale avant le 4^{ème} contrôle et sans traitement) sur la base de la cohorte des patients transplantés rénaux de Tours. Nous avons ainsi déterminé, à partir de deux modèles multivariés, que la charge virale initiale $< 1.73 \log \text{ UI/mL}$, l'absence de diarrhée lors de la virémie et l'absence de leucopénie ou lymphopénie contemporaine de la virémie était les facteurs associés à cette rémission spontanée de cette virémie.

Nous avons dans un deuxième temps élaboré un score prédictif de négativation de la charge virale CMV en combinant l'ensemble des facteurs trouvés dans l'analyse multivariée. Le score retenu était celui qui offrait la meilleure aire sous courbe (AUC) et également la meilleure valeur prédictive négative puisque l'objectif est d'éviter d'instaurer un traitement antiviral à un patient qui n'en bénéficiera pas puisque sa charge virale a de très forte probabilité de se négativer spontanément. Ainsi des effets secondaires et un coût lié au traitement et éventuellement à une hospitalisation pourraient être évités. Bien que non significatif de nos analyses, nous avons inclus dans le score l'augmentation de la charge virale (définie par une augmentation $>1 \log$ avant le 4^{ème} contrôle). En effet, introduire une notion de cinétique de charge virale nous paraissait pertinent cliniquement et d'autre part, son ajout au score permettait d'augmenter l'AUC dans les analyses de courbes ROC.

Ensuite, nous avons validé le score sur une cohorte indépendant, prospective et multicentrique au sein du FHU SUPPORT dans les centres de transplantation rénale de Poitiers, Limoges et Tours. Préalablement, nous avons réalisé un contrôle de qualité inter-laboratoire pour s'assurer de la comparabilité des résultats entre les trois centres qui présentent des techniques d'extraction d'ADN et de mesure de la charge virale CMV différentes. La valeur prédictive négative du score était satisfaisante sur les deux cohortes.

Notre étude possède des limites évidentes. La principale est l'extrême variabilité des patients inclus. En effet, certains sont de patients transplantés rénaux précoce présentant une virémie à l'arrêt du

traitement prophylactique alors que d'autres sont des patients anciennement greffés présentant une réactivation au décours d'une infection, d'une néoplasie ou d'autres facteurs non connus. De plus, nous n'évaluons pas dans cette étude l'impact de la virémie CMV sur la survie du greffon rénal ou du patient transplanté.

L'utilisation en pratique de notre score prédictif pourrait être évalué par une étude prospective en analysant la survenue de maladies à CMV, de récurrence de virémie, de dysfonction de greffon entre le groupe de patient traité et non traité en fonction des critères du score décrits ci-dessus. D'autres paramètres, notamment ceux évaluant la réponse cellulaire anti-CMV pourraient à l'avenir être intégrés au score afin d'affiner la prédiction de rémission spontanée des virémies. Cela pourrait concerner le dosage des sous populations lymphocytaires dont nous avons montré que le nombre de lymphocytes CD8+, CD4+ et CD19+ était plus important dans la groupe des patients D+ présentant une rémission spontanée de leur virémie. D'autres techniques non encore utilisées en routine pourraient également être associées comme l'évaluation du nombre de lymphocytes spécifiques anti-CMV par méthodes de multimères (tétramère notamment) ou l'analyse de la réponse anti-CMV par mesures de sécrétion de facteurs comme le TNF- α ou l'IFN- γ par méthode ELISpot® après stimulation par un peptide du CMV.

Par ailleurs, le contrôle de qualité inter-laboratoire entre les trois centres ouvre des opportunités de travaux communs dans le domaine du CMV en transplantation rénale mais également dans toutes les autres transplantation d'organes solides et cellules souches hématopoïétique.

En conclusion, cette étude est la première à s'intéresser spécifiquement aux facteurs de rémission rapide et spontanée des virémies CMV chez le patient transplanté rénal et à proposer un score prédictif. Ce score devra être revalidé dans des cohortes plus importantes et également chez des patients transplantés d'autres organes afin d'aider dans la stratégie de prise en charge des infections à CMV.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

NOBLE Johan

40 Pages – 5 tableaux – 4 figures

RESUME

Introduction : Le but de cette étude était d'évaluer les facteurs prédictifs associés à une guérison spontanée du cytomégalo virus (CMV) chez les patients transplantés rénaux et de créer un score prédictif de rémission. Les performances de ce score ont été testées sur une cohorte de validation multicentrique. **Méthode** : Parmi les patients transplantés rénaux de notre centre, ceux présentant au moins une virémie CMV ont été inclus dans notre analyse. L'infection à CMV était diagnostiquée par détection de l'ADN du CMV sur PCR sur sans total étalonné selon la norme OMS. Une guérison rapide et spontanée de la virémie CMV était définie par une charge virale indétectable avant le quatrième contrôle. **Résultats** : Entre 05/2012 et 05/2015, 137 patients ont présenté au moins une PCR CMV positive. Un seuil de charge virale inférieur à 2,73 log UI/mL a été défini en analyse ROC comme optimal pour prédire la rémission spontanée. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de rémission rapide et spontanée étaient : une PCR initiale < 2.73 log UI/ml (OR = 7 [2.9 – 18], p= 0.00002), l'absence de diarrhée au moment de la virémie (OR = 7.9 [1.8-56], p= 0.017). Un score prédictif <1 (virémie initiale < 2.73 log UI/ml sans diarrhée ni leuco/lymphopénie et sans augmentation de la charge virale > 1 log avant le 4ème contrôle) était associé à une rémission rapide et spontanée du CMV avec une bonne valeur prédictive négative dans la cohorte principale (88%) et dans la cohorte de validation multicentrique (81%). **Conclusion** : Dans notre modèle, un score < 1 présente bonne valeur prédictive négative pour prédire la guérison spontanée de la virémie CMV chez les patients transplantés rénaux. Ce score pourrait être un outil de décision pour l'introduction d'un traitement antiviral curatif.

Mots clés

Cytomégalo virus, Transplantation rénale, score prédictif

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-michel Halimi

Membres : Monsieur le Professeur Matthias Buchler
Monsieur le Professeur Sophie Alain
Monsieur le Professeur Antoine Thierry
Monsieur le Docteur Philippe Gatault

Présentée et soutenue le 16/09/2016