

Transplantation

TRAITEMENT AMBULATOIRE DE L'INFECTION A CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL

S. PERNOT / M. GALMICHE / C. GONCALVES, *Infirmières*, F. TROUBAT, *Cadre Infirmier*, Y. TANTER, *Praticien Hospitalier*

Service de Néphrologie et Réanimation Métabolique (Pr G. RIFLE), CHU Dijon.

Dans notre service, l'infection à cytomégalo-virus est la principale cause de prolongation d'hospitalisation chez les transplantés rénaux. L'utilisation de diffuseurs portables nous a permis d'installer en toute sécurité des patients en traitement à domicile afin de raccourcir la durée d'hospitalisation et de permettre leur retour à la maison avec totale autonomie pour un moindre coût. Après deux années de pratique du traitement ambulatoire, nous avons souhaité évaluer de façon rigoureuse le taux de satisfaction de ce mode thérapeutique et dégager les éventuels dysfonctionnements par une enquête effectuée auprès des patients et des infirmières libérales concernées.

CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

a) Définition

Le CMV appartient à la famille des herpès virus. C'est un virus à ADN bicaténaire. Il doit son nom aux modifications de la cellule qu'il infeste (effet cytopathogène) : cytomégalie et présence d'inclusions cytoplasmiques et nucléaires de particules virales. (1)

Il présente un cycle de réplication long et il existe des cycles latents dans de nombreuses cellules. In vitro, la seule cellule infectable et productive est le fibroblaste humain. In vivo, de nombreuses cellules sont infectables : les monocytes, les macrophages, les lymphocytes activés, les

cellules endothéliales, les cellules épithéliales rénales, digestives et pulmonaires, les hépatocytes, les cellules souches médullaires.

Comme pour tous les herpès virus, le génome du CMV persiste à l'état latent dans les cellules infectées. Lors des phases de réactivation, il se produit une reprise de la multiplication, le génome s'exprime en totalité et la propagation de cellule en cellule peut aboutir à une excrétion virale asymptomatique (chez les sujets sains) ou alors provoquer des signes cliniques.

Le CMV est un virus fragile dont la contamination inter-humaine impose un contact étroit. La primo-infection avec ou sans signe clinique s'observe surtout chez le sujet jeune : 20 % des enfants de 5 à 14 ans et 40 à 100 % des adultes sains ont des anticorps anti-CMV. Les sources de virus sont nombreuses : salive, sang, urines, selles, sécrétions cervicales, vaginales et respiratoires, sperme, lait maternel et larmes.

En transplantation, la transmission peut se faire soit par la dialyse, par l'organe greffé ou par les transfusions.

b) Diagnostic

Diagnostic clinique

Les manifestations cliniques se traduisent par :

- une fièvre prolongée : entre 38° et 41°C, en grands clochers ectiques avec frissons et sueurs. Parfois myalgies, arthralgies.
- une pneumopathie interstitielle : dyspnée, toux, hypoxie.
- une atteinte hépatique : augmentation des ASAT, ALAT (x 2)
- une atteinte médullaire : leucopénie, thrombopénie ou aplasie médullaire.
- une atteinte rénale : augmentation de la créatininémie, induction d'un rejet aigu du greffon. (2)
- plus rarement : chorioretinite, encéphalite, atteinte digestive : grêle, colon avec risque de perforation.

Il faut différencier :

- la primo-infection : infection primaire chez un sujet sain (sans CMV), le plus souvent asymptomatique.
- la réactivation d'une infection latente.
- la réinfection dans le cas de la transplantation : le transplanté CMV positif reçoit un greffon CMV positif.

En transplantation rénale, on peut trouver différents cas de figures (3).

Diagnostic biologique (4)

Le diagnostic direct peut se faire sur des prélèvements de sang, urines, prélèvements biopsiques, lavage broncho-alvéolaire... (le CMV est un virus intracellulaire).

DONNEUR	RECEVEUR	
+	+	réactivation ou réinfection – le plus souvent asymptomatique.
+	-	primo-infection – réactivation du virus latent dans le greffon qui dépend du niveau d'immuno-suppression du receveur (à 90 % symptomatique).
-	+	réactivation dans 25 à 30 % des cas.
-	-	en principe aucune raison de contamination, mais la transfusion reste la source de transmission possible.

Transplantation

Différentes méthodes existent :

– l'isolement en culture cellulaire permet la mise en évidence d'une virémie ou d'une virurie soit par la détection d'un effet cytopathogène caractéristique sur les fibroblastes humains embryonnaires (délai de 15 à 20 jours), soit par la détection d'un antigène nucléaire précoce (grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal) qui apparaît dans la 2^e heure du cycle de réplication.

– la détection *in situ* (leucocytes) d'antigène viral précoce, spécifique de la réplication virale, par un anticorps monoclonal dans un délai de 3 heures.

Le diagnostic indirect permet la détection et le titrage des anticorps anti-CMV (IgG et IgM).

– par immunofluorescence : l'anticorps fixé sur l'antigène est révélé par un anticorps monoclonal marqué par un fluorochrome.

– par la technique ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) : l'anticorps couplé à une enzyme produit une réaction révélée par l'addition du substrat spécifique de l'enzyme.

c) Traitement (5)

* Préventif

– Immunoglobuline spécifique anti-CMV
150 mg/kg 12 heures avant la greffe
100 mg/kg 1 fois par jour jusqu'à J30
50 mg/kg 1 fois par mois pendant 3 mois

– ACYCLOVIR – ZOVIRAX®

Inhibiteur spécifique de l'ADN polymérase

800 à 3 200 mg/24 heures suivant la créatininémie

Début 6 heures avant la greffe

Pendant 12 semaines

* Curatif

– GANCICLOVIR- CYMEVAN®

Inhibition de l'ADN polymérase et incorporation à l'ADN viral bloquant sa synthèse.

1,25 à 10 mg/kg par 24 heures suivant la clearance à la créatinine

– FOSCARNET SODIQUÉ – FOSCAVIR®

Inhibition directe de l'ADN polymérase et de la transcriptase revers

21 à 60 mg/kg toutes les 8 heures suivant la clearance à la créatinine

II – TRANSPLANTATION RÉNALE

a) La transplantation rénale au CHU de Dijon

La première transplantation rénale a eu lieu au CHU de Dijon en 1973 ;

b) Le traitement immunosuppresseur

Il associe :

– immunoglobuline anti-lymphocytaire de J0 à J21

– azathioprine 3 mg/kg : traitement à vie

– corticoïdes – de J0 à J5 = 1 mg/kg

– J6 = 15 mg/kg sous forme de bolus de méthyle prednisolone

– à partir de J 7 = diminution de 10 mg tous les deux jours jusqu'à 15 mg par jour

– ciclosporine pour 50 % environ des patients

c) Le CMV et la transplantation rénale

L'infection à CMV est observée dans environ 70 % des allogreffes de reins ; son risque d'apparition est dépendant du statut sérologique du receveur et du donneur (6). Elle est toutefois l'infection virale la plus fréquente en transplantation et ne peut être négligée sous aucune de ses manifestations, sachant qu'elle peut entraîner 3 % des décès.

Cette infection apparaît précocement dans un délai de 2 à 3 mois après la greffe.

III – PRÉSENTATION DE NOTRE ÉTUDE

Sur les 51 patients transplantés en 1995 et en 1996, 22 patients ont présenté une infection à CMV :

– 4 ont été traités en hospitalisation complète ;

– 18 ont bénéficié d'un traitement ambulatoire (la mise en route du traitement ayant toujours eu lieu en hospitalisation complète).

a) Statut sérologique de ces 18 patients

DONNEUR	RECEVEUR	NOMBRE	
+	+	6	Donneur += 14
+	-	8	- = 4
-	+	3	Receveur += 9
-	-	1	- = 9
	total	18	

b) Manifestations cliniques chez ces 18 patients

– fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ = 14

< 38°C = 4

– atteinte hépatique : 5

– augmentation de la créatinémie : 8

– leucopénie : 10 (< 2 000/mm³)

c) Sérologie

– antigénémie positive = 17

– virémie positive = 11

d) Traitements effectués

– thérapeutiques

– CYMEVAN® = 15 patients

– CYMEVAN® et FOSCAVIR® = 3 patients

Transplantation

- voie d'abord
 - 12 patients sur voie veineuse périphérique (VVP)
 - 3 patients sur voie veineuse centrale (VVC)
 - 2 patients sur chambre implantable (CIP) et VVP
 - 1 patient sur CIP et VVC

e) origine géographique des patients

- Côte d'or = 8 dont Dijon = 4 au delà de 30 km = 4
- Yonne = 1
- Jura = 1
- Saône et Loire = 7
- Haute-Marne = 1

IV - LE TRAITEMENT AMBULATOIRE

a) Critère de choix

Notre équipe médicale oriente les patients concernés par ce traitement ambulatoire en fonction de certains critères. Tout d'abord ces transplantés sont en bon état général et ne nécessitent plus d'hospitalisation permanente. Leur traitement immunosuppresseur est équilibré, leur fonction rénale est normale. Ces patients sont dans le service en moyenne depuis 20 à 30 jours (période post-greffe immédiate) et dans la plupart des cas ils souhaitent rentrer à leur domicile le plus rapidement possible. Il est important qu'il y ait une adhésion totale de leur part.

On ne peut ignorer le facteur économique qui est un critère de choix de plus en plus important (cf tableau) ainsi qu'un taux d'occupation des lits dans notre service supérieur à 100 % qui ne permet plus de

prendre en charge ces traitements. De plus, la prise en charge de ces patients par des hôpitaux périphériques est difficile et rarement réalisable.

Notons que ce traitement n'aurait pu être fait en ambulatoire s'il n'existait pas une implication et une dynamique du corps médical de notre service et la collaboration active du secteur libéral paramédical.

b) Modalités de mise en place du traitement à domicile

1) par rapport aux intervenants

Nous travaillons en étroite collaboration avec une société prestataire de service spécialisée dans l'installation à domicile de traitements lourds (Domisante, société d'Assistance Médicale Bourgogne Franche Comté).

Nous prenons alors contact avec l'infirmière libérale choisie par le patient afin de lui expliquer les modalités de ce traitement (voie d'abord, fréquence et durée de la cure, matériel utilisé). Après son accord, nous sollicitons la société qui fournit tout le matériel nécessaire et organisons la formation de l'infirmière libérale à la technique du matériel utilisé.

2) par rapport au matériel

Le Cymévan®, le Foscarvir® et l'Héparine sont distribués exclusivement par la pharmacie de l'hôpital.

La société prestataire de service livre à domicile le matériel nécessaire à la perfusion du produit et rencontre l'infirmière libérale pour la démonstration et la manipulation du matériel qui consiste en :
- un diffuseur portable (Baxter Intermate 43100) qui est un flacon comprenant un réservoir extensible ayant la propriété de

se rétracter de manière régulière afin d'infuser au patient le produit contenu en un temps donné, soit 50 ml/h,

- un set nécessaire à la manipulation de la voie d'abord (VVP, VVC, CIP) du laboratoire LABODIAL (ville).

Les patients se procurent le petit matériel (antiseptique, pansements, sérum physiologique) en pharmacie de ville.

c) Suivi médical des patients

Les patients sont vus par le médecin une fois par semaine en hospitalisation de jour. Ce jour là, le branchement est effectué par les infirmières du service qui peuvent ainsi apprécier le capital veineux et l'état du point de ponction de la VVC et de la CIP. Les infirmières s'informent également du bon déroulement du traitement.

d) Évaluation après 2 ans

Une enquête a été réalisée sur la totalité des patients ayant bénéficié de ce traitement à domicile ainsi que leurs infirmières afin d'évaluer la qualité de cette prestation.

1) résultats de l'enquête auprès des infirmières

11 réponses reçues pour 18 questionnaires envoyés

* ancienneté de diplôme

- 10 infirmières sont diplômées depuis plus de 10 ans
- 1 infirmière entre 5 et 10 ans

* ancienneté activité libérale

- 7 ont plus de 10 ans d'exercice libéral
- 4 entre 5 et 10 ans

* connaissance des diffuseurs portables

- 4 ont déjà utilisé le système
- 7 ne connaissent pas du tout le principe

* problèmes rencontrés au cours du traitement

- seulement 2 ont rencontré des difficultés liées à la voie d'abord

Tableau 1 :

Coût journalier d'un traitement anti-CMV

Hospitalisation complète	Hospitalisation de jour	traitement ambulatoire
2 974 francs	3 066 francs	de 1 183 F à 1 811 F

Transplantation

* formation reçue

- 2 l'ont considérée comme insuffisante
- néanmoins 10 infirmières pensent qu'un protocole améliorerait la qualité de cette prestation.

2) résultat de l'enquête auprès des patients

(10 réponses reçues pour 15 questionnaires envoyés)

* durée du traitement

- en moyenne les traitements ont varié entre 10 jours et 2 mois, à l'exception d'un patient qui est en cure depuis un an.

* conciliation du traitement à la vie de tous les jours et satisfaction

- la majorité des patients ont pu concilier ce traitement à domicile avec leur vie sociale et familiale (aucun patient en activité professionnelle lors de traitement)

* avantages et inconvénients

- les avantages retenus sont : plus pratique, plus de liberté, maintien à domicile pour dix patients

- quant aux inconvénients, un seul patient s'est senti un peu stressé face aux problèmes éventuels pouvant survenir.

* coût du traitement

- six patients pensent que ce traitement en ambulatoire coûte moins cher qu'une hospitalisation. Quatre patients disent ne pas savoir.

e) Résultats

Nous n'avons rencontré qu'un seul échec précoce au bout de 24 heures à domicile.

Cet échec s'explique par un problème de voie d'abord (diffusion de produit en VVP), et à l'incapacité psychologique du patient à se prendre en charge. Par contre aucune difficulté n'a été rencontrée chez les 17 autres patients.

Aucune complication infectieuse locale et générale n'est à déplorer. De même, aucun dysfonctionnement de matériel d'infusion n'est survenu.

Globalement le taux de satisfaction des patients est important. Par contre, si les infirmières libérales ont manifesté un vif intérêt pour une telle prise en charge thérapeutique, elles souhaitent, néanmoins, pouvoir s'appuyer sur des protocoles plus précis élaborés par notre service.

Enfin le résultat thérapeutique est des plus satisfaisant puisque la maladie à CMV, dans ses différentes manifestations, a été guérie dans tous les cas.

CONCLUSION

Au terme de deux années d'utilisation du traitement ambulatoire, notre étude effectuée auprès des patients et des infirmières libérales concernés a montré un taux de satisfaction important. Cette méthode nous semble donc efficiente tant pour les patients que pour les infirmières à domicile et répond à nos attentes : maintien du patient dans son milieu de vie, aucune complication et un moindre coût. Aussi, nous avons choisi de développer ce

type de traitement à domicile et d'améliorer notre prestation par la mise en place de nouveaux protocoles.

RÉFÉRENCES

- (1) Perol Y., Fercal F., *Les infections à Cytomégalovirus*. Encycl. Med. Chir., Paris, Maladies infectieuses, 8052 C 10-4, 1982.
- (2) Humbert M., Emilie D., *Infection à Cytomégalovirus et rejet d'allogreffe*. Rev. Mal. Resp. 1996, 13, 585-591.
- (3) Hirata M., Terasaki P. I., Cho Y. W., *Cytomégalovirus antibody status and renal transplantation 1987/1992*. Transplantation 1996, 62, 34-37.
- (4) Mougin C., Coaquette A., *Diagnostic biologique de l'infection à Cytomégalovirus Recherche en Transplantations d'organes et greffes de tissus*, P. Hervé, G. Riflé, D. Vuiton, G. Dureau, P. Bechtel, E. Justirabo, p. 482-489, 1994, INSERM.
- (5) Davis C. L., *The prevention of Cytomégalovirus disease in renal transplantation*. Am. J. Kidney. Dis. 1990, Vol. XVI, n° 3, 75-188.
- (6) Boland G. J., Hene R. J., Ververs C., De Haan M. A. M., De Gast G. C., *Factors influencing the occurrence of active cytomegalovirus (CMV) infections after organ transplantation*, Clin. Exp. Immunol. 1993, 94, 306-312.