

Nouveautés dans la prise en charge de l'infection à cytomégalovirus chez les patients transplantés

Dr DIONYSIOS NEOFYTOS^a, Dr CHRISTIAN VAN DELDEN^b et Dr ORIOL MANUEL^{b,c}

Rev Med Suisse 2023; 19: 726-30 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.822.726

L'infection à cytomégalovirus (CMV) reste une complication infectieuse importante après transplantation. Nous résumons, dans cet article, les progrès dans la prise en charge de l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques. Des essais cliniques récents permettent une meilleure définition des indications aux stratégies préventives disponibles, à savoir la prophylaxie antivirale et l'approche préemptive. De plus, des nouveaux médicaments oraux moins toxiques sont disponibles pour la prophylaxie antivirale et pour le traitement des infections à CMV réfractaires/résistantes. Enfin, des nouvelles études suggèrent que des tests mesurant l'immunité cellulaire peuvent être utilisés en routine pour individualiser les stratégies de prévention contre le CMV.

Update on the management of cytomegalovirus infection in transplant recipients

Cytomegalovirus (CMV) infection remains a significant infectious complication after transplantation. In this article, we summarize the recent advances in the management of CMV infection in solid-organ and hematopoietic stem-cell transplant recipients. Firstly, recent trials have better delineated the indications for the preventive strategies available, namely antiviral prophylaxis and the preemptive approach. Secondly, the antiviral armamentarium has been expanded with the advent of less toxic oral drugs that are available for antiviral prophylaxis and for therapy of refractory/resistant CMV infection. Finally, increasing evidence suggests that cell-mediated immune assays can be used in routine care for individualizing the prevention strategies against CMV.

INTRODUCTION

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus de la famille des *Herpesviridae* humains caractérisé par la faculté d'établir une latence après la primo-infection.¹ Les infections à CMV surviennent avec une haute prévalence atteignant jusqu'à 70% des adultes en Suisse. La primo-infection à CMV fréquente durant l'enfance et l'adolescence, est généralement asymptomatique ou associée à un syndrome mononucléosique, souvent spontanément résolutif chez les personnes immunocompétentes. Par contre, chez les nouveau-nés de mères ayant une

primo-infection ou chez les patients immunosupprimés, elle est grevée d'une importante morbidité. Parmi les patients immunosupprimés, ceux qui ont reçu une transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques sont à plus haut risque de maladie symptomatique lors d'une infection à CMV.² Auparavant, cette maladie était associée à une haute mortalité chez les patients transplantés. Néanmoins, des améliorations dans le diagnostic précoce, la prévention et le traitement de l'infection à CMV ont permis de diminuer drastiquement le risque de complications.

Dans cet article, nous discuterons des avantages et inconvénients des différentes stratégies de prévention, l'utilisation de nouveaux médicaments afin de prévenir et/ou traiter l'infection à CMV, ainsi que le rôle des nouveaux outils immunologiques permettant d'individualiser la prise en charge du CMV après transplantation.

STRATÉGIES DE PRÉVENTION: PROPHYLAXIE ANTIVIRALE VERSUS APPROCHE PRÉEMPTIVE

Étant donné la haute fréquence et la gravité de la présentation clinique de la maladie à CMV, ainsi que son impact sur la survie du greffon, l'introduction de stratégies de prévention chez les patients transplantés a été une priorité en médecine de transplantation.³ Actuellement, deux stratégies prédominent: la prophylaxie antivirale et le traitement préemptif. La première consiste à prescrire une prophylaxie par valganciclovir depuis la transplantation durant la période de plus forte immunosuppression, et donc à plus haut risque d'une répllication virale incontrôlée, généralement pendant les premiers 3 à 6 mois postgreffe. Le traitement préemptif consiste à monitorer, durant la même période de risque accru, la répllication du CMV par PCR dans le sang, et de n'introduire un traitement antiviral qu'à partir d'une certaine charge virale, afin d'éviter la progression vers une maladie symptomatique. Appliquée de manière rigoureuse, l'approche préemptive permet de prévenir efficacement les maladies symptomatiques. Mais elle nécessite une étroite collaboration entre patient-médecin et laboratoire. Les avantages de l'approche prophylactique sont une prise en charge simplifiée, une protection combinée contre le CMV et les autres virus herpétiques (HSV et VZV), ainsi qu'une diminution des effets délétères de la maladie à CMV sur le greffon (**tableau 1**).⁴ Les désavantages sont un coût plus élevé, une toxicité médicamenteuse et un retard du développement d'une immunité anti-CMV, ce qui peut mener à une maladie tardive lors de l'arrêt de la prophylaxie.

^aUnité d'infectiologie de transplantation, Service des maladies infectieuses, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cCentre de transplantation d'organes, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
dionysios.neofytos@hcuge.ch | christian.vandelden@hcuge.ch | oriol.manuel@chuv.ch

TABLEAU 1 Infection à CMV chez les patients transplantés

CMV: cytomégalovirus; D: donneur; GVHD: maladie du greffon contre l'hôte; LBA: lavage broncho-alvéolaire; PCR: polymérase chain reaction; R: receveur.

	Transplantation d'organes	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
Facteurs de risque		
Sérostatut CMV	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: donneur CMV-séropositif/receveur CMV-séronégatif (D+/R-) Risque intermédiaire: receveur CMV-séropositif (R+) Bas risque: donneur CMV-séronégatif/receveur séronégatif (D-/R-) 	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: receveur CMV-séropositif
Immunosuppression	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: globulines antithymocytes (ATG) Bas risque: inhibiteur mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: conditionnement myélo-ablatif, hautes doses de corticostéroïdes
Types de transplantation	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: poumon, intestin Bas risque: rein, foie 	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: transplantation de sang de cordon
Immunologie	-	<ul style="list-style-type: none"> Haut risque: transplantation haplo-identique, mismatch HLA
Manifestations cliniques		
Effets directs	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome viral, atteinte gastro-intestinale (colite, œsophagite), hépatite 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome viral, atteinte gastro-intestinale, pneumonite
Effets indirects	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque d'infection opportuniste (infections fongiques) Augmentation du risque de dysfonction chronique du greffon 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque d'infection opportuniste (infections fongiques) Augmentation du risque de GVHD
Stratégies de prévention		
Prophylaxie antivirale	<ul style="list-style-type: none"> Transplantation pulmonaire Transplantation d'autres organes (CMV D+/R- et R+) 	<ul style="list-style-type: none"> Patients à haut risque
Approche préemptive	<ul style="list-style-type: none"> Transplantation d'autres organes (CMV D+/R+ ou D-/R+) 	<ul style="list-style-type: none"> Patients à bas risque
Définitions		
Infection à CMV active	Présence de CMV dans le sang ou autre liquide corporel (LBA, biopsie) par PCR, antigénémie ou culture	
Maladie à CMV	Infection à CMV avec symptômes suggestifs	

Le choix de l'une ou de l'autre de ces deux stratégies est influencé par le risque soit d'une primo-infection, soit d'une réactivation d'une infection latente déterminée par les sérologies CMV du donneur (D) et du receveur (R). Lors d'une transplantation de cellules souches, les patients à plus haut risque sont les receveurs CMV-séropositifs (R+) surtout en présence d'un donneur de moelle séronégatif (D-).⁵ Dans cette constellation, le patient transplanté est à risque de faire une maladie à partir d'une infection latente résidant dans ses propres cellules, en présence d'une nouvelle moelle lui ayant été transplantée n'ayant jamais rencontré le virus auparavant. Par contre, lors d'une transplantation d'organes, les patients à plus haut risque sont les receveurs CMV-séronégatifs (R-) qui reçoivent un organe d'un donneur CMV-séropositifs (D+); le virus latent chez le donneur étant dans cette situation transmis par le don d'organe^{2,3} (tableau 1). Historiquement, pour la transplantation d'organes, la prophylaxie antivirale était réservée aux personnes à plus haut risque (patients D+/R-, traitement avec globulines anti-thymocyte (ATG), transplantés pulmonaires, etc.), tandis que celles à risque intermédiaire (R+) et celles ayant reçu des cellules souches étaient généralement suivies par une approche préemptive en raison de la toxicité hématologique du valganciclovir.

Récemment, ce paradigme a changé suite à la publication de deux essais cliniques. Chez les patients au bénéfice d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, un essai clinique randomisé a démontré qu'une prophylaxie par létermovir, un antiviral dépourvu de toxicité hématologique, diminuait l'incidence d'infection à CMV cliniquement significative en

comparaison avec une approche préemptive (37 vs 61%, respectivement).⁶ Depuis la publication de cette étude, la prophylaxie antivirale par létermovir est devenue l'approche préventive de choix chez les patients transplantés de cellules souches.⁷ L'utilisation clinique du létermovir est discutée plus en détail ci-après.

Un autre essai clinique récent chez 200 patients transplantés hépatiques à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) a comparé la prophylaxie antivirale de 3 mois à une approche préemptive.⁸ L'incidence de maladie à CMV était significativement plus basse dans le groupe préemptif que dans le groupe prophylactique (9 vs 19%, respectivement). À noter que l'approche préemptive était appliquée de manière très rigoureuse, avec un suivi par PCR sanguine toutes les semaines et un début de traitement antiviral dès que la charge virale était détectable. Ceci a eu comme conséquence une utilisation de valganciclovir et un taux d'effets indésirables similaires dans les deux groupes. Cette étude confirme que l'approche préemptive est efficace pour prévenir la maladie à CMV également chez les patients transplantés hépatiques à haut risque. En fait, la décision d'utiliser une approche ou l'autre dépend plus des possibilités logistiques d'un centre de transplantation d'assurer un suivi rigoureux des patients que des aspects d'efficacité ou de sécurité, soit pendant la période d'une surveillance préemptive pour détecter une infection précoce postgreffe, soit à l'arrêt d'une approche prophylactique pour détecter une infection à CMV tardive. Chaque centre de transplantation d'organes peut ainsi choisir l'approche la plus appropriée par rapport au suivi qui peut être assuré.⁹

NOUVEAUX TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Les options de traitement d'une infection à CMV sont limitées. Jusqu'en 2020, il n'existait que trois molécules efficaces contre ce virus: le (val)ganciclovir (valganciclovir pour le traitement par voie orale et le ganciclovir pour l'administration en intraveineux), le foscarnet et le cidofovir. Toutes ces molécules ont une activité relativement similaire contre le CMV. Par contre, bien qu'elles présentent toutes des toxicités tant rénales que médullaires rendant leur utilisation difficile, l'importance de ces toxicités est différente d'une molécule à l'autre, expliquant leurs indications relatives. Par exemple, le (val)ganciclovir est associé à une toxicité rénale moindre, mais à une forte myélotoxicité. Il possède donc une indication réduite après une greffe de cellules souches. Par ailleurs, les patients transplantés d'organes peuvent également développer des cytopénies sévères lors de la coadministration de (val)ganciclovir avec d'autres médicaments myélotoxiques, notamment le mycophénolate mofétil.¹⁰ À l'inverse le foscarnet, qui n'existe que pour une administration par voie intraveineuse, possède une toxicité médullaire moindre permettant son usage après une greffe médullaire. Mais sa toxicité rénale majeure et les perturbations des électrolytes sanguins qu'il provoque, nécessitent, dans la majorité des cas, l'admission des patients à l'hôpital. La crainte de ces effets secondaires redoutables et pas toujours réversibles induit potentiellement les cliniciens à sous-doser ces médicaments, ce qui peut avoir comme conséquence une sélection de souches de virus résistants, contre lesquelles les options thérapeutiques sont encore plus limitées.

Récemment, deux nouvelles molécules contre le CMV, le létermovir et le maribavir (**tableau 2**) sont venues compléter notre arsenal thérapeutique. Il faut souligner que, contrairement aux trois molécules présentées ci-dessus, qui ont un spectre antiviral incluant d'autres virus de la famille herpès, elles ne sont actives que contre le CMV. Le létermovir est un inhibiteur de la complexe terminase de l'ADN du CMV qui n'induit pas de toxicité rénale ou médullaire notable, et présente une excellente tolérance. Son efficacité pour la

prophylaxie anti-CMV a été démontrée dans des essais cliniques chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques.⁶ Une étude récente, pas encore publiée, semble confirmer cette efficacité également pour les patients transplantés rénaux. Par contre, l'utilisation du létermovir n'est pas recommandée comme traitement contre la maladie à CMV; ceci en raison d'un risque de sélection rapide de souches virales résistant en présence d'une réplication virale importante.

En revanche, le maribavir a été récemment approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement des infections à CMV résistantes ou réfractaires aux traitements classiques. Cette indication est basée sur les résultats d'un essai clinique de phase III, qui a comparé l'efficacité du maribavir par rapport au meilleur traitement décidé par les investigateurs, pour le traitement des infections à CMV réfractaires/résistantes.¹¹ Le maribavir était plus efficace que les traitements alternatifs chez 55,7 versus 23,9% des patients ($p < 0,001$), respectivement, tant à 8 semaines qu'au long cours. Par ailleurs, les patients dans le groupe maribavir ont développé moins de cytopénies, d'insuffisances rénales ou d'anomalies électrolytiques par rapport à ceux du groupe comparatif.¹¹ Par contre, une dysgueusie avec un goût métallique disparaissant à l'arrêt du traitement est survenue chez environ un tiers des patients sous maribavir. Actuellement, ce dernier n'est pas encore approuvé par Swissmedic, mais il peut être obtenu en Suisse dans le contexte d'un programme d'utilisation compassionnelle.

UTILITÉ DES TESTS DE DÉTECTION DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE CONTRE LE CMV

L'immunité cellulaire spécifique anti-CMV à travers les cellules CD8+ et CD4+ joue un rôle essentiel pour assurer un contrôle de la réplication virale du CMV et pour éviter des récurrences cliniques et virologiques.¹² Depuis peu, l'immunité cellulaire spécifique peut être évaluée par des tests commerciaux mesurant la libération d'interféron- γ (IGRA) des cellules stimulées par des antigènes viraux. Un test IGRA positif témoigne du développement d'une immunité spécifique et

TABLEAU 2

Comparaison entre les nouveaux antiviraux et les antiviraux classiques

Ganciclovir et foscarnet.

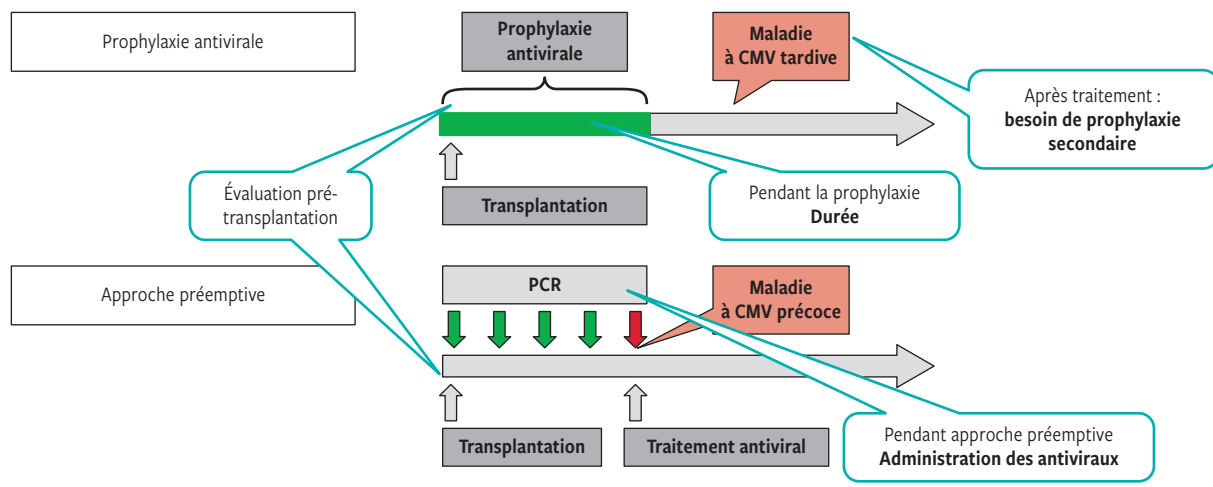
^aSelon les résultats de l'étude par Avery R. et coll.¹¹ et Marty F. et coll.⁶

CMV: cytomégalovirus; HHV-6: Human Herpes virus 6; VHS: virus herpès simplex; VZV: virus de la varicelle et du zona.

	Ganciclovir/valganciclovir	Foscarnet	Létermovir	Maribavir
Spectre d'activité antivirale	CMV, VHS 1/2, VZV, HHV-6	CMV, VHS 1/2, VZV, HHV-6	CMV	CMV
Administration	IV/PO	IV	IV/PO	PO
Interactions médicamenteuses	Non	Non	Non	Peut augmenter les concentrations de tacrolimus (50%)
Effets indésirables^a				
Leucopénie	12%	2%	Non	3%
Neutropénie	34%	15%	Non	9%
Insuffisance rénale	2%	21%	Non	8%
Déséquilibre électrolytique	4%	19%	Non	4%
Ulcères oraux	Non	Oui	Non	Non
Dysgueusie	4%	0%	Non	37%

FIG 1 Emploi des tests d'immunité cellulaire contre le CMV en transplantation

La figure indique les possibles scénarios cliniques.



donc d'une capacité immunologique de contrôler une infection à CMV.¹³ Les deux tests les plus utilisés sont un test Elisa (Quantiferon-CMV) ou un test Elispot (T-Track-CMV ou T-SPOT. CMV).

De nombreuses études observationnelles effectuées chez les patients transplantés ont confirmé la valeur prédictive de ces tests dans différents scénarios cliniques (figure 1).¹³⁻¹⁵ Certaines études ont démontré que chez les patients CMV R+, la détection de l'immunité cellulaire dans les 2 à 4 semaines suivant la transplantation, ou à l'arrêt de la prophylaxie antivirale, est un marqueur protecteur contre la réplication virale.¹³ Suite à ces résultats prometteurs, des investigateurs ont évalué l'utilisation de ces tests dans des essais cliniques interventionnels randomisés.

Un essai clinique récent a évalué l'utilité de ces tests pour déterminer la durée de la prophylaxie antivirale.¹⁶ Des patients transplantés rénaux CMV R+ (n = 150) ayant reçu des ATG, et donc particulièrement immunodéprimés, ont été randomisés pour recevoir soit une prophylaxie d'une durée fixe de 3 mois de valganciclovir (groupe contrôle), soit une prophylaxie dont la durée était déterminée par la détection d'une immunité anti-CMV spécifique par un test Quantiferon-CMV effectué toutes les deux semaines (groupe intervention). À 12 mois post-transplantation, l'incidence d'infection (intervention: 17% vs contrôle: 13%) et de maladie à CMV (0 vs 3%) était similaire dans les deux groupes. Cependant, la durée de la prophylaxie antivirale était réduite en moyenne de 26 jours dans le groupe intervention, qui a aussi développé moins de toxicités hématologiques. Un essai clinique en voie de publication, effectué en Suisse par la Cohorte Suisse de Transplantation (STCS) incluant 194 patients ayant reçu une transplantation d'organe solide, a montré des résultats très similaires (taux d'infection à CMV similaire et diminution de la durée de prophylaxie de 26 jours dans le groupe intervention). À noter que cette dernière étude incluait des patients CMV R+ ayant reçu des ATG et d'autres avec une constellation CMV D+/R-, et que les résultats étaient plus significatifs chez les patients R+.

Ces données indiquent que les tests d'immunité cellulaire contre le CMV peuvent être utiles dans la prise en charge des patients qui ont bénéficié d'une transplantation d'organe solide, en identifiant ceux ayant une immunité spécifique restaurée suffisante et pour lesquels un traitement antiviral (coûteux et potentiellement toxique) ne serait plus nécessaire. Pour les patients à haut risque (CMV D+/R-), de nouvelles études sont encore nécessaires afin de confirmer l'utilité de ces tests.

CONCLUSION

La maladie à CMV était auparavant une cause significative de morbidité et mortalité après transplantation tant d'organes solides que de cellules souches. L'instauration de stratégies de prévention (prophylaxie ou suivi préemptif) et d'antiviraux efficaces dans les années 2000 a nettement amélioré la prise en charge de ces patients, en réduisant considérablement la mortalité associée au CMV. Par contre, les toxicités médicamenteuses et l'apparition de résistances compliquaient fréquemment le parcours du patient. L'arrivée de nouveaux médicaments moins toxiques va faciliter la prophylaxie et le traitement de ces infections complexes, survenant chez des patients particulièrement fragiles et à haut risque de toxicités médicamenteuses. Par ailleurs, si les données actuellement disponibles sont confirmées à plus large échelle, à l'avenir la décision d'administrer et la durée d'une prophylaxie anti-CMV seront potentiellement orientées par des tests d'immunité cellulaire spécifique, dans une approche de médecine hautement personnalisée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

D. Neofytos: <https://orcid.org/0000-0001-6970-2869>

M. Oriol: <https://orcid.org/0000-0001-7607-0943>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'infection à cytomegalovirus (CMV) est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes après transplantation.
- Le létermovir est un inhibiteur de la complexe terminase de l'ADN du CMV sans toxicité rénale ou médullaire notable, approuvé en Suisse pour la prophylaxie anti-CMV chez les patients ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- Le maribavir est un inhibiteur de la protéine virale UL97 récemment approuvé en Europe et aux États-Unis pour le traitement des infections à CMV résistantes ou réfractaires chez les patients transplantés, mais il n'est pas encore approuvé en Suisse.
- Les tests d'immunité cellulaire spécifiques pour le CMV peuvent aider à individualiser la prise en charge du CMV chez les patients transplantés.

1 Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):790-8.
 2 Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients- Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13512.
 3 * Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM,

et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018 Jun;102(6):900-31.
 4 Manuel O, Kralidis G, Mueller NJ, et al. Impact of antiviral preventive strategies on the incidence and outcomes of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013 Sep;13(9):2402-10.
 5 Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How

I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2020 May 7;135(19):1619-29.
 6 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377(25):2433-44.
 7 Vyas A, Raval AD, Kamat S, et al. Real-World Outcomes Associated With Letermovir Use for Cytomegalovirus Primary Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec 22;10(1):ofac687.
 8 Singh N, Winston DJ, Razonable RR, et al. Effect of Preemptive Therapy vs Antiviral Prophylaxis on Cytomegalovirus Disease in Seronegative Liver Transplant Recipients With Seropositive Donors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1378-87.
 9 ** Kampouri E, Manuel O. Preemptive therapy versus universal prophylaxis: Time for reconciliation? *Transpl Infect Dis.* 2023 Feb 3:e14014.
 10 Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Vincenti F. Burden of neutropenia and leukopenia among adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of observational studies. *Transpl Infect Dis.* 2022 Dec 12:e14000.
 11 * Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From

a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022 Sep 10;75(4):690-701.
 12 Sester M, Leboeuf C, Schmidt T, Hirsch HH. The «ABC» of Virus-Specific T Cell Immunity in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2016 Jun;16(6):1697-706.
 13 * Manuel O, Husain S, Kumar D, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013 Mar;56(6):817-24.
 14 Fernández-Ruiz M, Rodríguez-Goncer I, Parra P, et al. Monitoring of CMV-specific cell-mediated immunity with a commercial ELISA-based interferon-gamma release assay in kidney transplant recipients treated with antithymocyte globulin. *Am J Transplant.* 2020 Aug;20(8):2070-80.
 15 Kumar D, Chernenko S, Moussa G, et al. Cell-mediated immunity to predict cytomegalovirus disease in high-risk solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 May;9(5):1214-22.
 16 Páez-Vega A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Agüera ML, et al. Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Jun 22.
 * à lire
 ** à lire absoluement