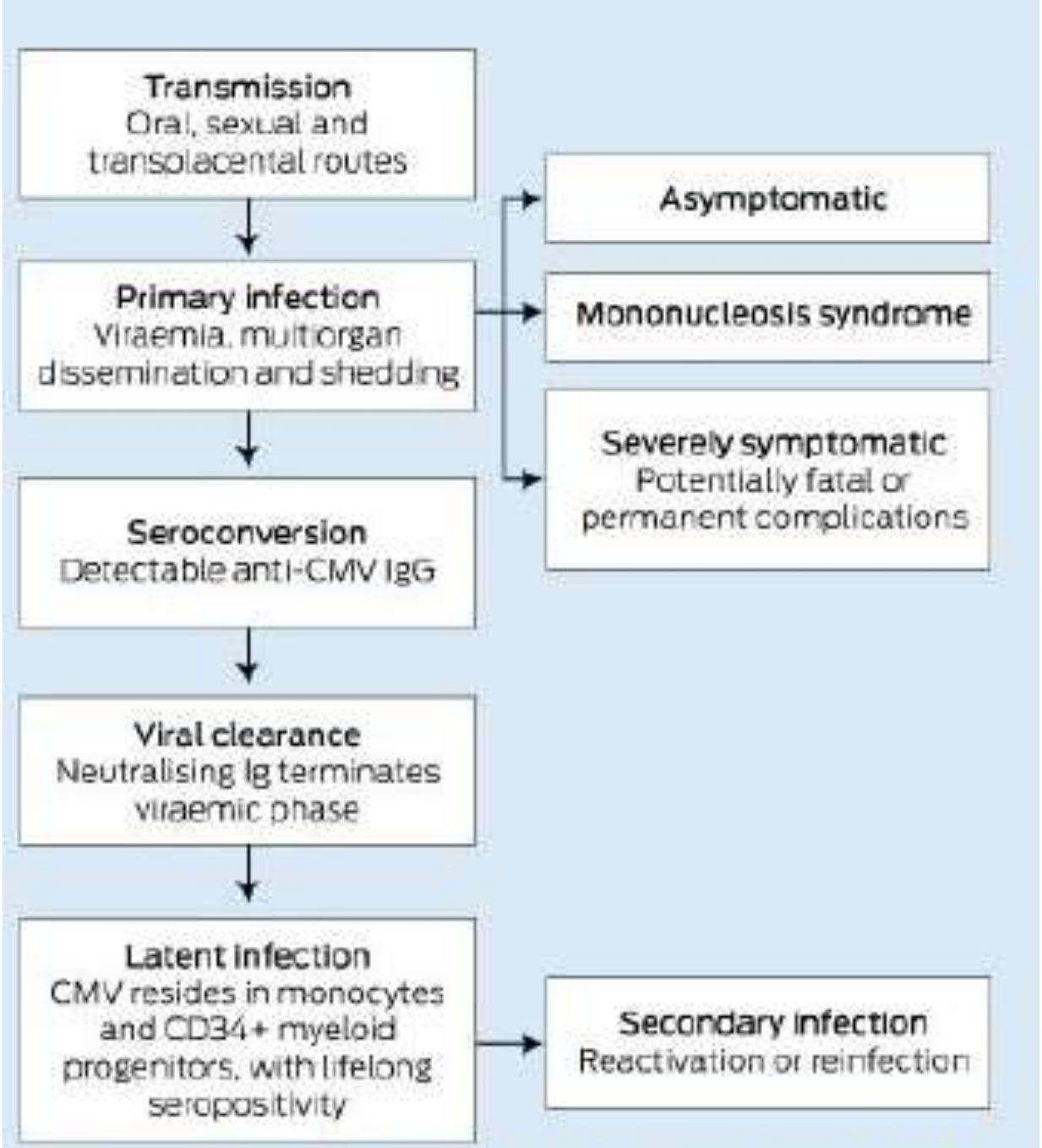
Infection à cytomégalovirus

Chez l'immunocompétent

Chez l'immunodéprimé hors allogreffe et VIH

physiopathologie



Lancini D, Faddy HM, Flower R et al. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. Med J Aust. 2014 Nov 17;201(10)578-80.

CYTOMEGALOVIRUS

Beta herpesvirus

Famille des *Herpesviridae*

Sous famille des *beta herpesvirinae*

- 160 protéines
- Génome 250 Kpb

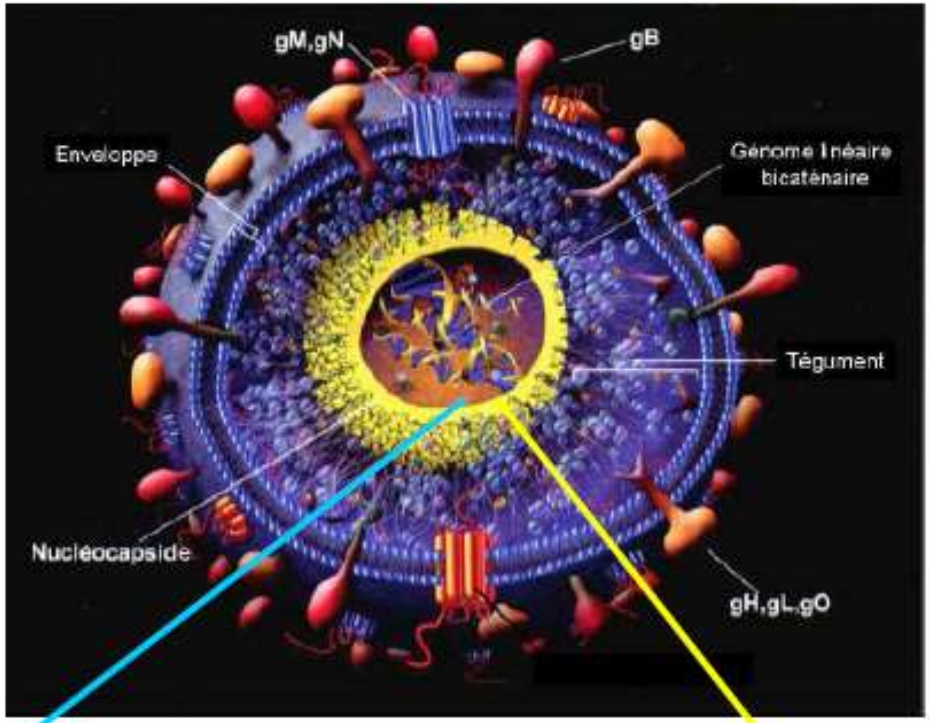
Spécificité d' espèce

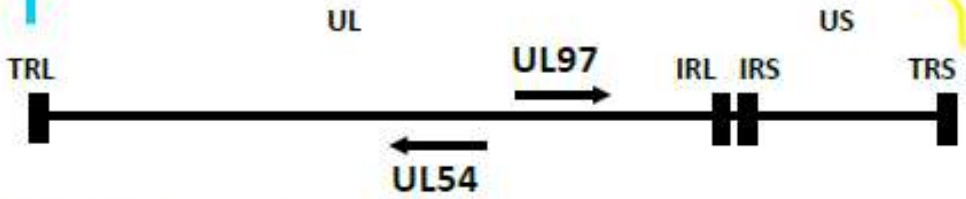
Interaction étroite avec le système immunitaire

Tropisme pour les cellules épithéliales et fibroblastiques et pour les cellules souches hématopoiétiques (CSH)

Infection des cellules dendritiques

Latence dans les précurseurs médullaires et les cellules endothéliales

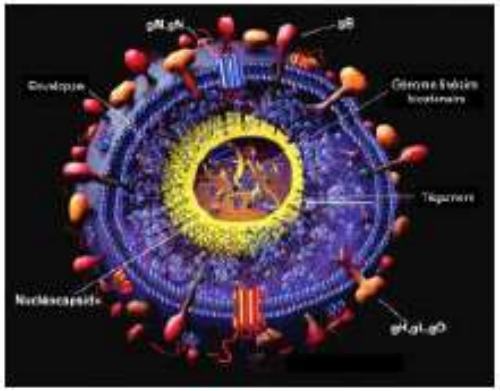




Reddehase. *Molecular Biology and Immunology* 2006

Réponse immune anti CMV : Une balance entre réponse immune et évasion

Rôle majeur de
l' ilmmunité innée
TLR2, TLR9
Cellules
dendritiques
Cellules NK



Evasion
immune

Immunité
humorale
Ac
Neutralisants
gB/gH...

Immunité
cellulaire
TCD8+
TCD4+
NK T , γδ T

Echappement au système immunitaire

Expression minimale de protéines virales pendant la latence;

Défaut d'expression du CMH classe I;

Expression d'homologue du CMH I: UL18 =>inactivation sous-population de NK;

Inhibition de l'activité cytotoxique des NK : UL16 (NK receptor-like);

Inhibition de l'activité des CTL: surexpression des récepteurs de mort cellulaire (PD1) et des marqueurs de sénescence (CD57).

Epidémiologie

- L'âge moyen de la primo-infection à CMV et la séroprévalence par tranches d'âge varient selon la localisation géographique;
- Seroprévalence de 100% chez les adolescents dans les pays du Sud (Amerique du Sud, Afrique, Asie) ;
- Primo-infection plus tardive dans d'autres pays (USA, Europe) avec une seroprévalence atteignant seulement 60-70% à 60 ans dans certains pays.
- L'infection à CMV est moins fréquente et plus tardive dans les populations caucasiennes;
- Sa prévalence est plus importante dans les milieux socio-économiques moins favorisés

MJ Cannon et al. Rev Med Virol 2010

Chez l'immunocompétent: tableau clinique de la primo-infection

- Le plus souvent bénigne
  - le plus souvent asymptomatique
  - syndrome mononucléosique
- rarement, primo-infection grave avec atteinte d'organes
  - digestive
  - pulmonaire
  - cardiaque
  - neurologique
  - ophtalmologique
  - hématologique et hémostatique

Giroud O, Meier P, San Mijlan D et al. Infection grave à cytomégalovirus (CMV) : pas seulement chez les patients immunosupprimés. Rev Med Suisse. 2010 Oct 13;6(266):1918-21.

Primo-infections à CMV: diagnostic challenge

- Les données concernant les primo-infections à CMV graves reposent essentiellement sur des cas cliniques ou des séries de cas.

Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States – A case series *IDCases 10 (2017) 123–126*

Signs and Symptoms of Patients Presenting with Primary CMV.

Symptom	Number of Patients (N)	Percentage of Patients (%)
Fever	16	100%
Fatigue	15	94%
Night Sweats	13	81%
Malaise	12	75%
Myalgias	10	63%
Headache	9	56%
Arthralgias	6	38%
Neck Pain	6	38%
Anorexia	5	31%
Abdominal Pain	4	25%
Nausea	4	25%
Vomiting	3	19%
Rash	3	19%
Weight Loss	3	19%
Cough	2	13%
Diarrhea	2	13%
Sore throat	1	7%
Back Pain	1	7%
Jaundice	0	0%
Sputum Productions	0	0%

- Une étude rétrospective: prévalence des infections à CMV : 1/50000 hospitalisations. **La fréquence des infections graves dans la population générale n'était que d'1 cas/1 million de personnes.** (Orasch C et al. Scand J Infect Dis 2012; 44: 987-91)

Primo-infections à CMV: diagnostic challenge

- Les formes graves d'infections à CMV sont responsables de tableaux cliniques multiples conduisant à une errance diagnostique fréquente et à un retard de prise en charge adéquate

2 Non-exhaustive list of recognised potential manifestations of cytomegalovirus disease[7,8]

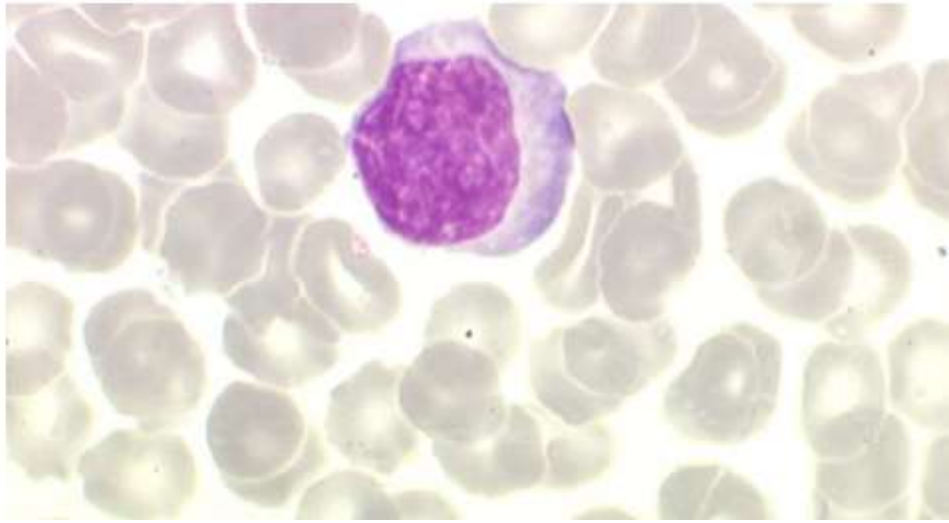
Direct effects	
Gastrointestinal	Cardiovascular
Colitis	Myocarditis
Enteritis	Venous thrombosis
Gastritis	Neurological
Hepatitis	Meningitis
Pancreatitis	Encephalitis
Cholangitis	Myelitis
Respiratory	Retinitis
Pneumonitis	Uveitis
Haematological	Urological
Thrombocytopenia	Nephritis
Leukopenia	Prostatitis
Anaemia	
Disseminated intravascular coagulation	
Myelodysplastic change	
Indirect effects	
Atherosclerosis acceleration	Accelerated AIDS progression
Graft dysfunction and rejection	Increased opportunistic infections

Lancini D. et al. MJA 2014

Primo-infection : diagnostic

- difficile
- sérologie
  - séroconversion
  - augmentation d'un facteur 4 des IgG
  - élévation IgM
  - index d'avidité des IgG
- histopathologie : corps de Cowdry

  (inclusions nucléaires éosinophiles ou basophiles)



Primo-infection : diagnostic

Human Cytomegalovirus Infection in Nonimmunocompromised Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature

Table 1. Results of the serological analysis of the 11 patients at the Outpatient Department

Patient age, years	Sex	HCMV IgG	HCMV IgM	HCMV by quantitative PCR, U/mL	Clinical symptoms
55	F	positive	positive	100	subfebrile fever, hepatitis, fatigue
34	M	positive	positive	negative	muscular pain, fatigue, hepatitis
31	M	positive	positive	negative	fatigue, hepatitis
30	M	positive	positive	100	subfebrile fever, arthralgia, hepatitis, fatigue
28	F	negative[1]	negative[1]	619	subfebrile fever, arthralgia, hepatitis, fatigue
57	M	positive	positive	120	subfebrile fever, hepatitis, fatigue
43	M	positive	positive	negative	subfebrile fever, night sweats, hepatitis, fatigue
45	F	positive	positive	negative	subfebrile fever, night sweats, hepatitis, arthralgia, fatigue
37	M	positive	positive	1,270	muscular pain, hepatitis, arthralgia, fatigue
29	M	positive	positive	317	subfebrile fever, hepatitis, arthralgia, fatigue
28	F	positive	positive	negative	fatigue, hepatitis

HCMV, human cytomegalovirus; PCR, polymerase chain reaction; F, female; M, male.
[1] Seroconversion until a follow-up control evaluation (49 days later).

Intervirology 2016;59:159–162

Primo-infection : place du test d'avidité

Positive predictive values of CMV-IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study.

- Le diagnostic de primo-infection à CMV repose sur la détection des IgG et IgM spécifiques.
- En cas d'IgM positive pendant la grossesse , le test d'avidité est largement recommandé.
- Dans la population générale, ce test n'est pas réalisé en pratique courante.
- Evaluation de ce test en cas d'IgM positives dans 3 groupes différents : chez des femmes enceintes asymptomatiques , des femmes enceintes ayant des anomalies echographiques et chez des patients suspects de primo-infection.
- Une faible avidité confirmant le diagnostic de primo-infection est observée dans respectivement 16%, 37% et 35% des cas.
- Ces résultats confirment l'apport diagnostique du test d'avidité chez les patients immunocompétents suspects de primo-infection à CMV.

Périllaud-Dubois C. et al. J Clin Virol 2020

Traitement de la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent

Cytomegalovirus infection in immunocompetent adults: Is observation still the best strategy?

Sarah Nangle[a], Subhashis Mitra[b,*], Steven Roskos[c], Daniel Havlichek[b]

- Les auteurs rapportent 3 cas de primo-infections graves chez l'immunocompétent d'évolution rapidement favorable après l'initiation d'un traitement antiviral par ganciclovir ou valganciclovir;

- Même si les données sont limitées, elles plaident pour la prescription d'un traitement antiviral en cas de formes graves.

S. Nangle et al. / IDCases 14 (2018) e00442

Primo-infection CMV et grossesse

- Chez la femme enceinte :
  - ✓ **95% asymptomatique**
  - ✓ **0,2 à 2% des grossesses**

- Chez le foetus :
  - ➢ **90% asymptomatiques :**
    - ✓ **Passent inaperçu**
    - ✓ **5-10% séquelles auditives et/ou intellectuelles**
  - ➢ **10% symptomatiques :**
    - ✓ **Surtout hydrocéphalie et RCIU**
    - ✓ **Moment de la PI : % de séquelles 35-40%, 8-25%, 0-7%**

Primo-infection CMV et grossesse

- Diagnostic :
  - **Pas de diagnostic sérologique systématique**
  - **Signes d'appels chez la mère ou le fœtus :**
    - ✓ **Sérologie maternelle : difficultés +++**
    - ✓ **Ponction de LA : culture et PCR**
  - **Surveillance des enfants infectés : 20% des surdités sont retardées**

Primo-infection CMV et grossesse

- **Traitement :**
  - **Valaciclovir (Zélitrex®) :**
    - ✓ **Bien toléré**
    - ✓ **Mais efficace à 8g/J**
  - **Ganciclovir (Cymévan®) :**
    - ✓ **Embryo-fœtotoxique**
    - ✓ **Neutropénies maternelles**
  - **Foscarnet (Foscavir®) :**
    - ✓ **Mal toléré**
    - ✓ **Néphrotoxicité importante**
- **Abstention thérapeutique**

Infection à CMV chez le patient immunocompétent de réanimation

- De multiples études ont rapporté de fréquentes réactivations d'infections à herpes virus , notamment à CMV chez les patients en réanimation pour sepsis ;

- La présence d'une réactivation CMV est associée à une augmentation de la mortalité et morbidité ;

- La réactivation CMV cause ou marqueur de mauvais pronostique ?

- Cependant il existe des éléments compatibles avec un lien de cause à effet entre réactivation CMV et pronostic défavorable.

JID 2020:221 (Suppl 1)

ANESTHESIOLOGY
Trusted Evidence: Discovery to Practice

From: CytomegalovirusAn Unexpected Cause of Ventilator-associated Pneumonia

Anesthesiology. 1996;84(2):280-287.. doi:10.1097/00000542-199602000-00005

86 patients inclus en 5 ans (VAC>7j, PAVM non documentée,
Biopsies pulmolaires (n=26) ou autopsies (n=60),
25 pneumopathies à CMV

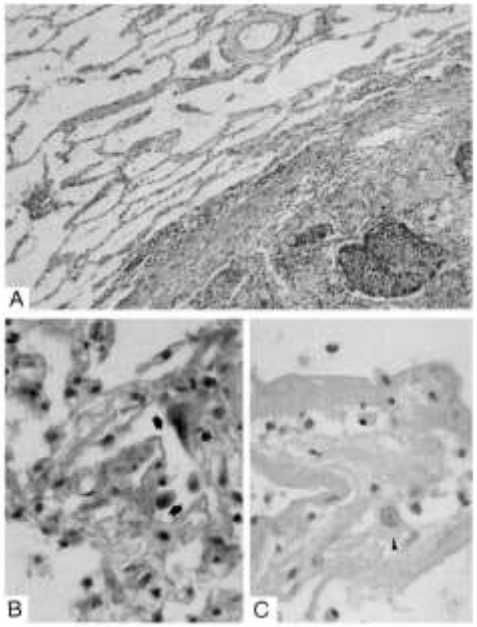


Figure Legend:

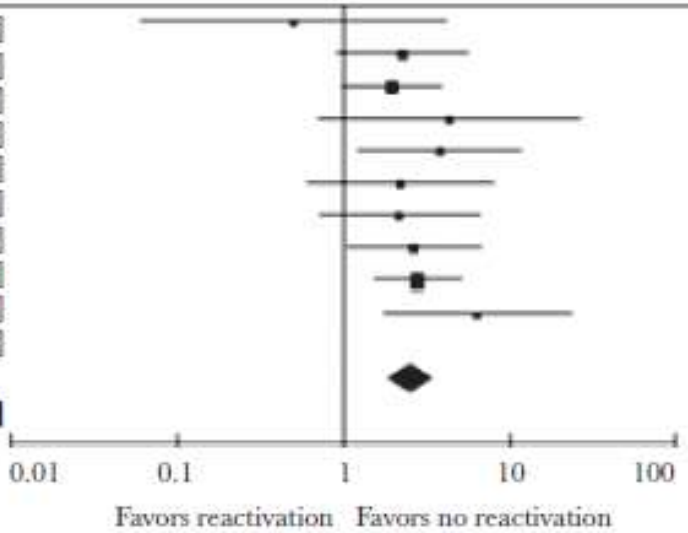
Figure 1. Patient 18. (A) Surgical specimen from a right upper lobectomy. Lobular adenocarcinoma associated surrounded by healthy parenchyma (magnification x250, hematoxylin-eosin-safran stain). (B) Open-lung biopsy on day 37 after surgery. Cytomegalovirus pneumonitis with large cells with large nuclei containing an inclusion surrounded by a light halo (arrows) associated with the presence of inflammatory cells (magnification x400, hematoxylin-eosin-safran stain). (C) Postmortem examination on day 51 after surgery. Cytomegalovirus pneumonitis with large cells with large nuclei containing an inclusion surrounded by a light halo (arrow) associated with the presence of inflammatory cells, thickened alveolar septi with septal fibrosis, and hyaline membranes (magnification x400, hematoxylin-eosin-safran stain).

Date of download: 3/14/2021 Copyright © 2021 American Society of Anesthesiologists. All rights reserved.

Association entre réactivation CMV et mortalité en réanimation

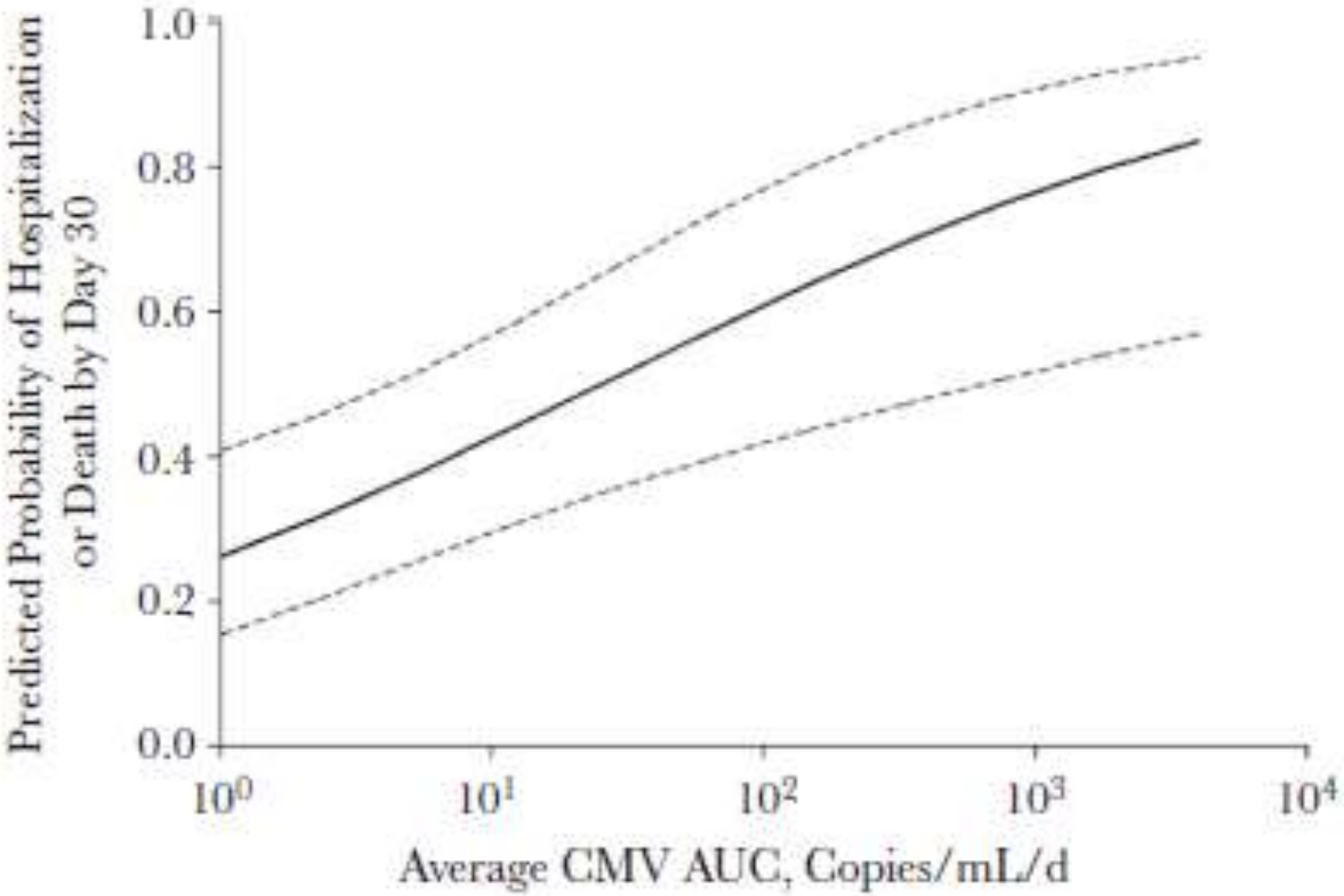
Study or Subgroup	CMV reactivation Events	CMV reactivation Total	No CMV reactivation Events	No CMV reactivation Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Bordes 2011	3	15	2	6	2.1%	0.50 [0.06, 4.15]
Bravo 2014	20	36	15	42	11.5%	2.25 [0.90, 5.60]
Chiche 2009	21	39	76	203	20.1%	1.95 [0.98, 3.89]
Chiche 2012	6	15	2	15	2.9%	4.33 [0.71, 26.53]
Coisel 2012	11	21	9	40	7.5%	3.79 [1.22, 11.77]
Frantzeskaki 2015	5	11	19	69	5.7%	2.19 [0.60, 8.04]
Heininger 2001	11	20	13	36	7.7%	2.16 [0.71, 6.58]
Jaber 2005	20	40	11	40	11.1%	2.64 [1.04, 6.69]
Ong 2016	26	74	32	197	25.8%	2.79 [1.52, 5.14]
Osman 2014	26	35	5	16	5.7%	6.36 [1.73, 23.34]
Total (95% CI)	**149**	**306**	**184**	**664**	**100.0%**	**2.55 [1.87, 3.47]**

Total events
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 5.85$, df = 9 ($P = 0.76$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 5.93$ ($P < 0.00001$)



Open Forum Infect Dis 2017;4:ofx029

Probabilité de mortalité ou d'hospitalisation à J30 en réanimation en fonction de la charge virale CMV



JAMA 2008; 300: 413-22

Figure 5. Schematic of proposed mechanisms for how cytomegalovirus (CMV) reactivation in patients with sepsis could be causally associated with worse clinical outcomes. ICU, intensive care unit.

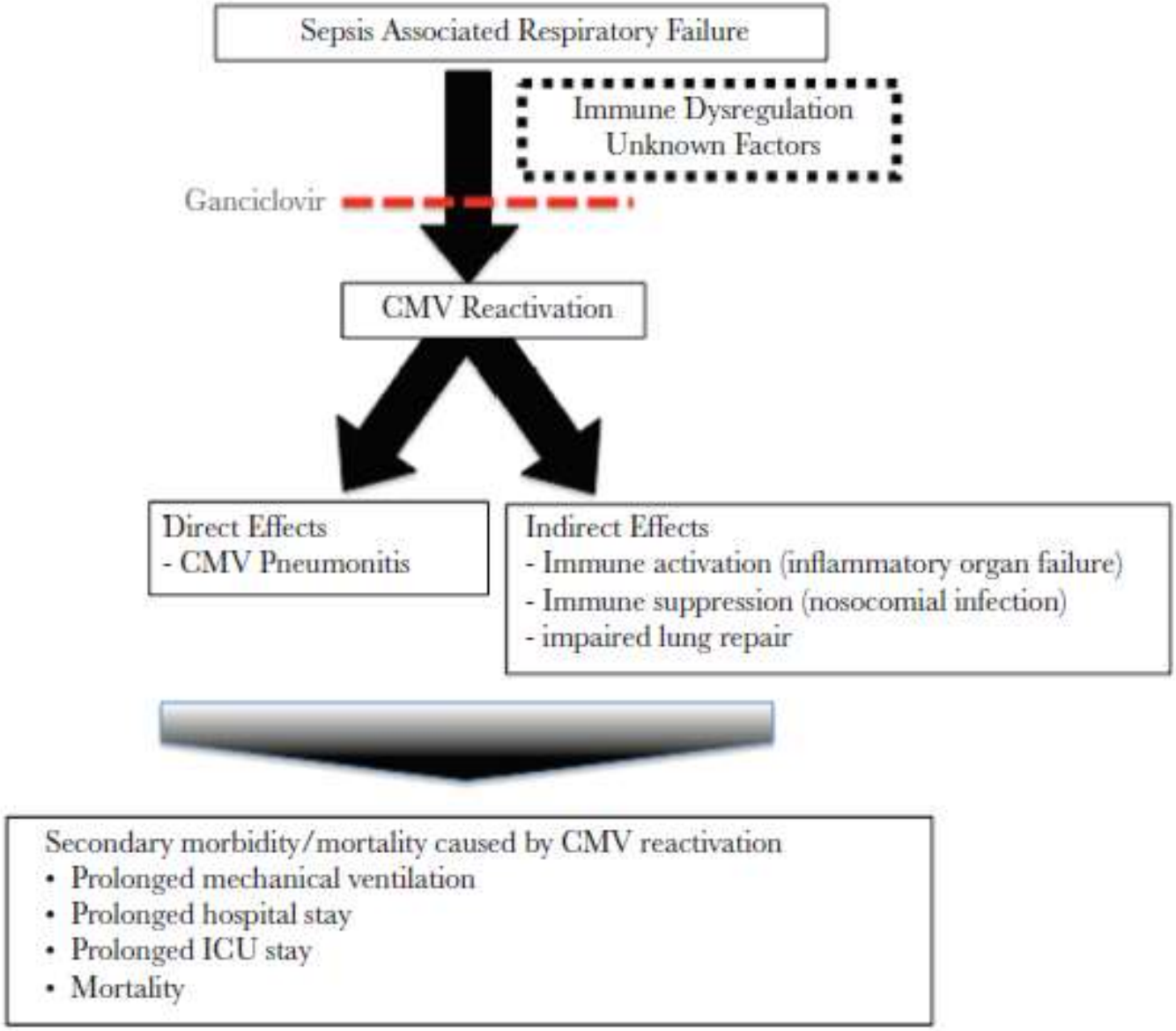
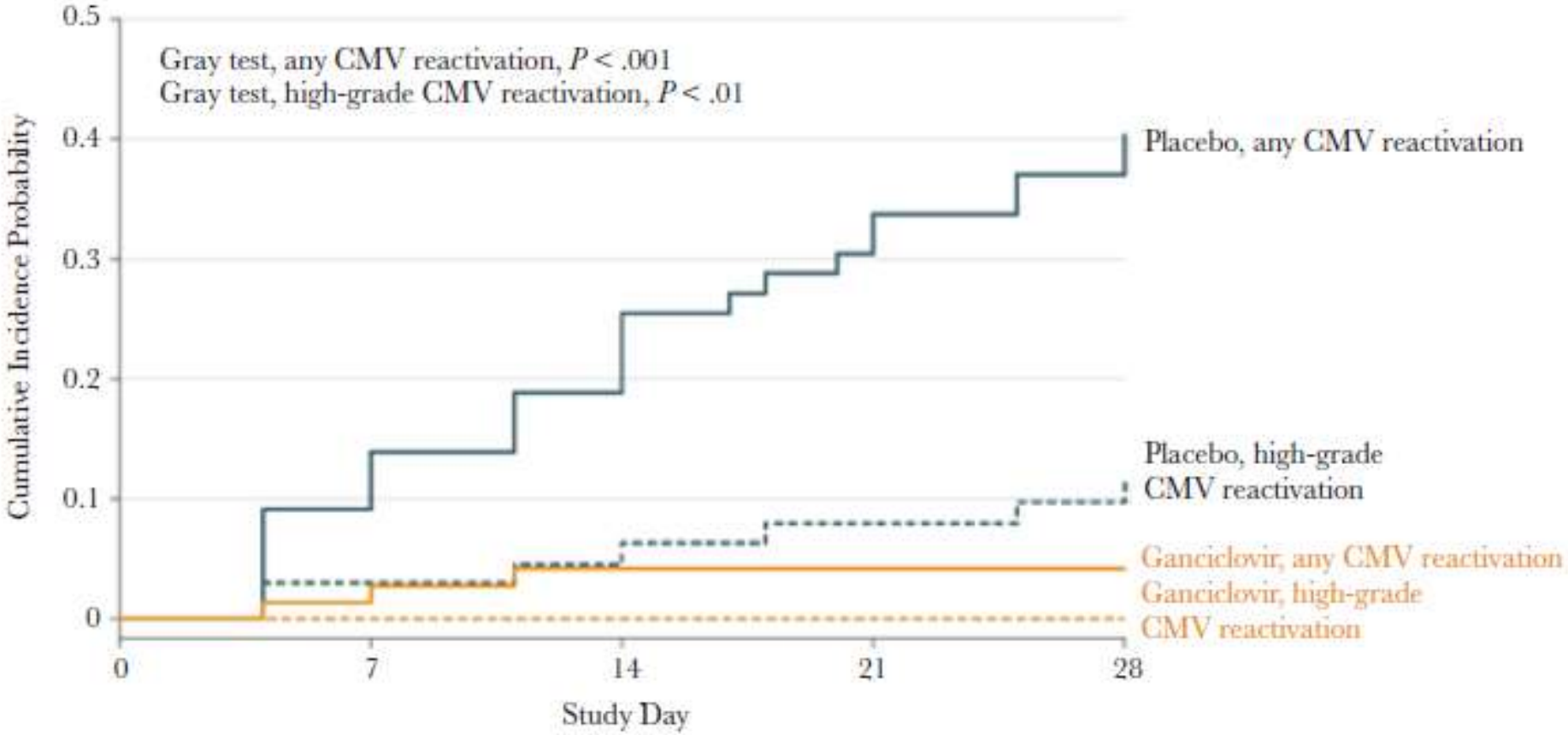


Table 1. Comparison of Two Recently Completed Interventional Trials of CMV Prevention in ICU Patients

Study characteristics	Cowley et al [56]	Limaye et al [17]
Study design	Open-label randomized controlled trial	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial
Major inclusion criteria	• CMV-seropositive adults • Mechanically ventilated • Non-immunosuppressed, nonneutropenic (ANC >1000)	• CMV-seropositive adults • Mechanically ventilated • Non-immunosuppressed, nonneutropenic (ANC >1000)
Patient population	• n = 124 • Wide array of diagnoses: 25% with trauma, 20% with an infectious diagnosis, 12% with a thromboembolic or vascular cause of critical illness	• n = 156 • Trauma (12%), severe sepsis (88%)
Intervention	Randomized 1:1:1 to valacyclovir, valganciclovir (450 mg daily), or no treatment	Randomized 1:1 to IV ganciclovir (5 mg/kg daily) or placebo
Follow-up period	28 days or until discharge from ICU	28 days or until discharge from hospital for majority of endpoints
Primary analysis	Hazard of CMV reactivation in the blood	Change in IL-6 at day 14
Rate of CMV reactivation in control/placebo arm	27%	39%
Primary outcome	Significantly lower hazard of CMV reactivation in the blood in combined antiviral treatment groups vs control (HR = .1; 95% CI .04 to .5)	No difference in change of plasma IL-6 levels between day 0 and 14

Other outcomes	• Higher mortality in valacyclovir group (premature discontinuation of that arm)
	• No differences in biomarkers between arms (IL-6, TNFα) at days 14 and 28
	• No differences in renal impairment or platelet transfusions. No neutropenia or G-CSF use.
		• CMV reactivation (at any level or >1000) was significantly lower in the treatment group
		• Key lung-specific outcomes among ganciclovir group (sepsis subset):
		  • Higher ventilator-free days (difference in median days 3, 95% CI 0 to 4, $P = .03$)
		  • Trend for fewer mechanical ventilation days (difference in median days −1, 95% CI -4 to 0, P = .06)
		  • Higher PaO_2:FiO_2 ratio during the first 7 days of ventilation
		• No differences in mortality, ICU or hospital length of stay, or secondary bacteremia/fungemia
		• No differences in transfusion requirements, neutropenia, or prespecified medication-related adverse events

Figure 6. Decreased cytomegalovirus (CMV) reactivation after ganciclovir/valganciclovir in a phase II, randomized, placebo-controlled, clinical trial [17]. Reproduced with permission from Limaye et al. Effect of ganciclovir on IL-6 levels among cytomegalovirus-seropositive adults with critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:731–740. Copyright©(2017) American Medical Association. All rights reserved.



Traitement Préemptif en réanimation

Papazian *et al. Ann. Intensive Care* (2021) 11:33
https://doi.org/10.1186/s13613-020-00793-2

Annals of Intensive Care

RESEARCH Open Access

Preemptive ganciclovir for mechanically ventilated patients with cytomegalovirus reactivation

Laurent Papazian[1*], Samir Jaber[2], Sami Hraiech[1], Karine Baumstarck[3], Sophie Cayot-Constantin[4], Nadia Aissaoui[5], Boris Jung[6], Marc Leone[7], Bertrand Souweine[8], Carole Schwebel[9], Jérémy Bourenne[10], Jérôme Allardet-Servent[11], Toufik Kamel[12], Qin Lu[13], Christine Zandotti[14], Anderson Loundou[3], Christine Penot-Ragon[15], Jean Chastre[16], Jean-Marie Forel[1] and Charles-Edouard Luyt[16] on behalf of the Preemptive Herpesviridae Treatment Study Group, REVA Network

Résultats

Table 3 Outcomes

Parameters	Placebo group (*N* = 37)	Ganciclovir group (*N* = 39)	*P* Value
Primary outcome			
Ventilator-free days on day 60	0 (0–43)	10 (0–51)	0.459
Secondary outcomes (post-randomization)			
Day-60 mortality, no. (%)	16 (43.2)	16 (41.0)	0.845
Duration of MV	20 (7–40)	12 (6–29)	0.246
ICU length of stay (from admission)	44.0 (21.0–66.5)	36.0 (24.0–51.0)	0.377
ICU length of stay (from randomization)	26.0 (11.0–50.0)	17.0 (8.0–34.0)	0.318
Hospitalization length (from admission)	60.0 (33.0–75.5)	65.0 (28.0–78.0)	0.988
Hospitalization length (from randomization)	42.0 (18.5–60.0)	38.0 (13.0–60.0)	0.945
HSV bronchopneumonitis, no. (%)	1 (2.7)	0 (0)	0.487
Cytomegalovirus infection, no. (%)	5 (13.5)	1 (2.6)	0.103
Ventilator-associated pneumonia, no. (%)	15 (40.5)	13 (33.3)	0.515

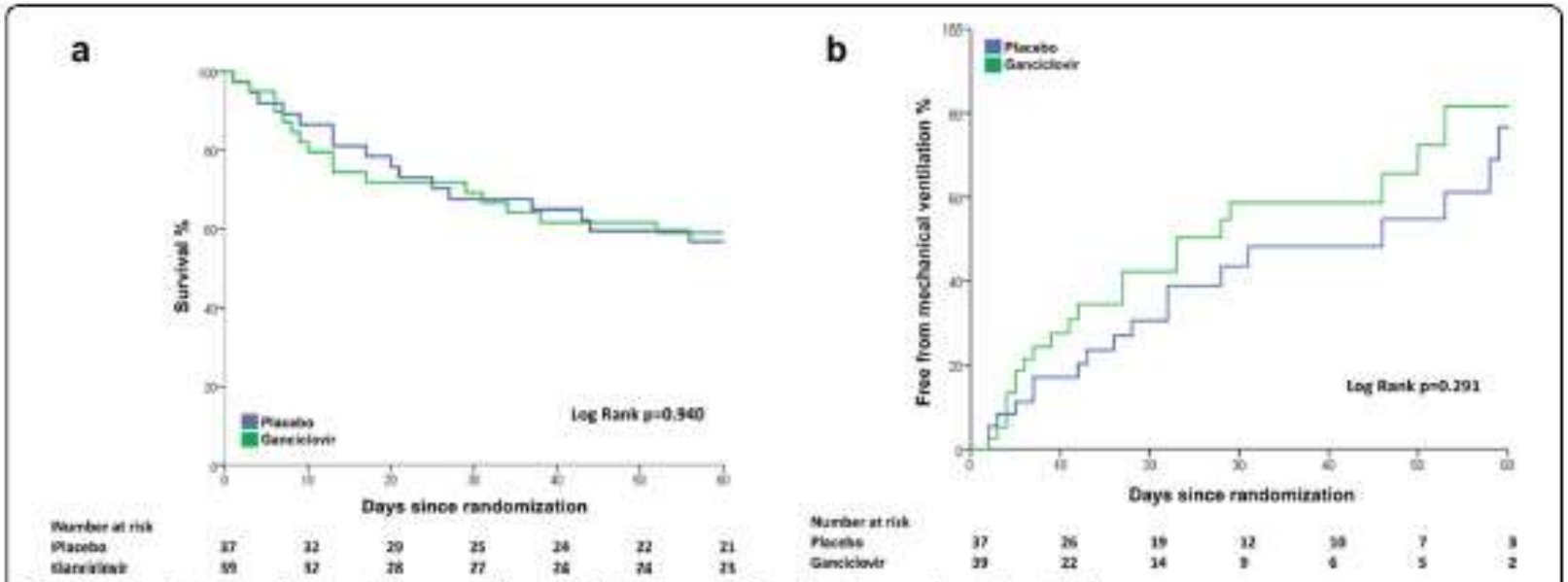


Fig. 2 **a** Survival curves. **b** Cumulative proportion of patients weaned from invasive mechanical ventilation

Qui traiter et quand en réanimation?

- Pas d’indication à un traitement préventif ;

- Pas d’impact prouvé d’un traitement préemptif chez les patients de réanimation réactivant une infection à CMV ou HSV;

- Traitement curatif des pneumopathies à CMV.

Après transplantation d'organe solide, qui et quand traiter ?

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,[1] Deepali Kumar, MD,[2] Angela M. Caliendo, MD, PhD,[3] Shirish Huprikar, MD,[4] Sunwen Chou, MD,[5] Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,[6] and Atul Humar, MD[7]
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

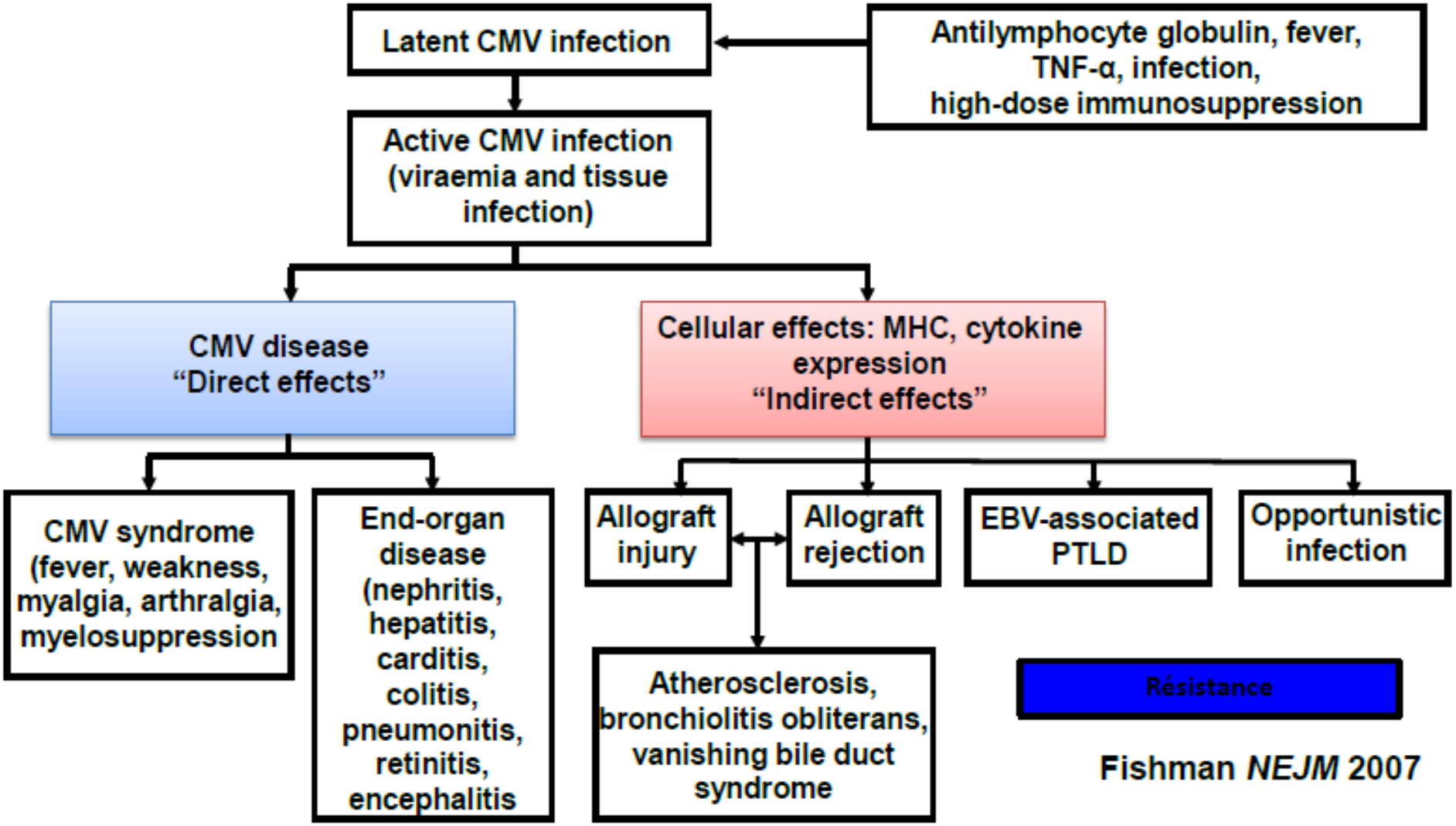
Transplantation ■ June 2018 ■ Volume 102 ■ Number 6

Définitions chez le patient transplanté

- Infection à CMV :
  - détection de la réplication virale (dans le sang = ADNémie), avec ou sans manifestations cliniques
- Maladie à CMV (CMV disease)
  - Syndrome viral : fièvre leuconeutropénie, thrombopénie, AEG
  - Atteinte d'un ou plusieurs organes

Transplantation ■ June 2018 ■ Volume 102 ■ Number 6

Conséquences de l'infection à CMV chez le transplanté d'organe solide



Fishman *NEJM* 2007

Manifestations cliniques et signes d'alerte en cas d'infection à CMV chez le transplanté

- Dans les trois premiers mois en l'absence de prophylaxie
- Ou retardée à l'arrêt de a prophylaxie

- Syndrome viral :
  - fièvre prolongée, jusqu'à 3 ou 4 semaines parfois isolée avec leucopénie inférieure à 3000/mm3, avec ou sans thrombopénie
  - Hépatite minime cytolyse (30-50%)
  - AEG, cachexie
  - Associé à la dissémination sanguine du virus
- Evolue vers l'atteinte d'un ou plusieurs organes
- Rares cas de maladies à CMV sans virémie (rétinite de restauration immune)

Facteurs de risque de l'infection à CMV chez le transplanté

- **Primo-infection**
  - Statut sérologique receveur séronégatif avant greffe de donneur séropositif

  En l'absence de prévention :
  - Receveur séronégatif (40% des patients)
    - Virémie 60% => Maladie à CMV 30 à 50%
  - Receveur séropositif (60% des patients)
    - Virémie 50% => Maladie à CMV 25%
- **Augmentation de la charge virale circulante**
- **Immunosuppression et pathologies associées**
  - Intensité de l'immunosuppression
  - Anticorps anti-lymphocytaires
  - Rejets aigus
- **Organe transplanté :**
  - Tr pulmonaire : 39 à 41%
  - Rein-pancréas : 50%
  - Foie ou pancréas : 22%-29%
  - Tr digestive: 22%
  - Tr cardiaque : : 9-35%
  - Tr Rénale : 8-32%
- Impact possible des immunosuppresseurs sur le risque CMV : MMF , tacrolimus, everolimus

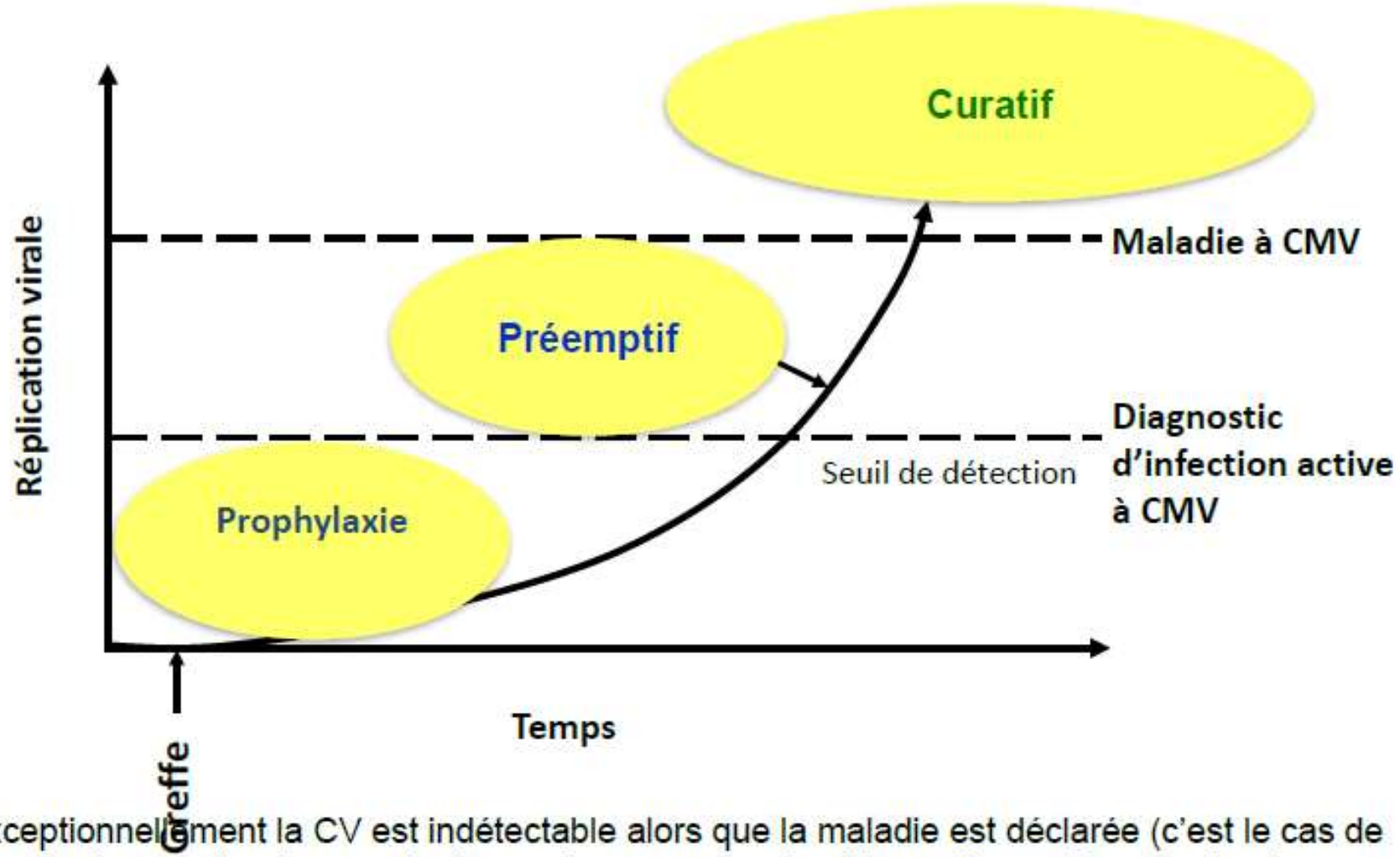
Facteurs de risque de l'infection à CMV chez le transplanté : détermination du statut sérologique avant greffe

- Essentiel pour déterminer le risque lié au CMV
- Repose sur la recherche des IgG sériques chez le donneur et le receveur
  - Eviter IgM ou ac totaux (moins spécifiques)
  - Méthode sensible et spécifique

- Doit être effectuée au moment du prélèvement chez le donneur et le plus près possible de la greffe chez le receveur séronégatif
- A distance des transfusions

Transplantation ■ June 2018 ■ Volume 102 ■ Number 6

La dissémination sanguine est un facteur de risque majeur et une aide à la décision thérapeutique



NB : Exceptionnellement la CV est indétectable alors que la maladie est déclarée (c'est le cas de rétinites de récupération immunologique qui comme pour le sida surviennent lorsque la charge virale est maîtrisée. => poursuivre le tt)

Thresholds used in various research publications (published since last guidelines)

Population	Threshold	Comments
High risk D+R–		
39 D+R– SOT (23 kidney, 15 liver, 1 heart)	1500 IU/mL in plasma	No episodes of symptomatic CMV disease were diagnosed in patients with viral loads below 1500 IU/mL. Very high rate of infection (36/39).
Mixed risk D+R– and R+		
689 kidney (n = 368) and liver (n = 321), 11% D+R–, 71% R+	3000 copies/mL in whole blood, twice a week (same group later converted this to 2520 IU/mL,[196] see below)	More of a study of preemptive therapy and effect of immunity than analysis of threshold
3/45 D+R– 42/45 D+R+ SOTR	2275 IU/mL (2500 copies/mL) in plasma	This threshold allowed for discrimination between self-clearing infections and those requiring therapy. Focus of study on use of CMV DNAemia vs antigenemia.
59 Kidney, liver, HSCT patients (minority were higher risk)	2520 IU/mL (3000 copies/mL) of whole blood	Whether antiviral treatment needed for PET @ 2520 IU/mL (yes); not an analysis of best threshold, but whether 2520 IU/mL is an effective threshold (yes).
Lower risk R+		
252 R+ SOTR	3983 IU/mL threshold resulted in 99.6% NPV, "the great majority of patients at lower risk will not develop CMV disease without specific antiviral therapy"	Analysis of best threshold; single center and only seropositive recipients

Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult SOTR

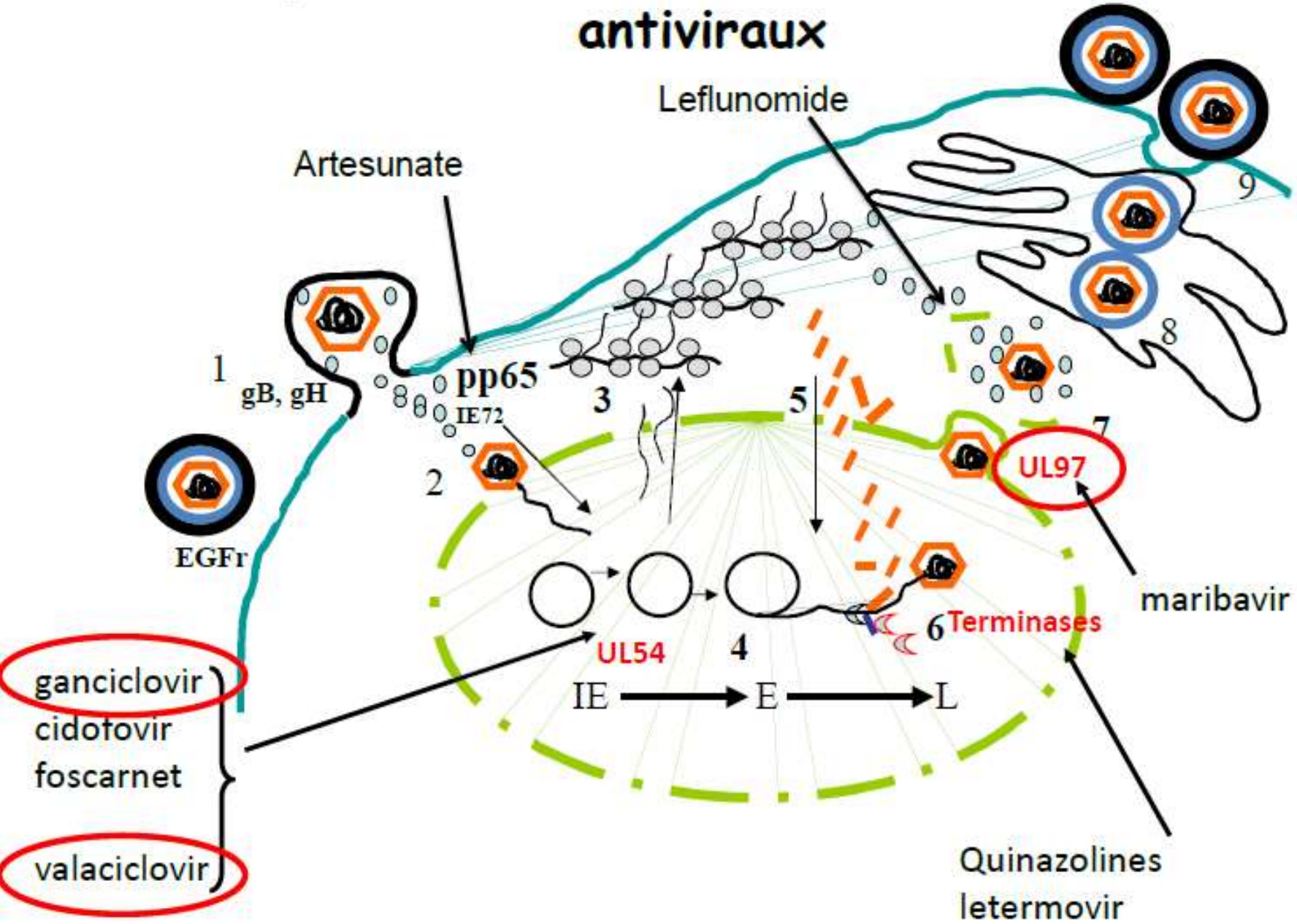
Organ	Serostatus	Risk level	Recommended
All	D–/R–	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections
Kidney	D+/R–	High	6 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Liver	D+R–	High	3 -6 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver) OR Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver) OR Preemptive therapy
Pancreas	D+R–	High	3 -6 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Islet	D+R–	Intermediate	3 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Heart	D+/R–	High	3-6 months of GCV/VGCV
	R+	Intermediate	3 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy
Lung	D+/R–	High	6-12 months of GCV/VGCV -Some experts add CMV Ig to prophylaxis
	R+	Intermediate	Minimum 6 months of GCV/VGCV
Intestinal, composite tissue	D+/R–	High	Minimum 6 months GCV/VGCV + – surveillance after prophylaxis
	R+	High	3-6 months GCV/VGCV + – surveillance after prophylaxis

Le traitement de l'infection à CMV

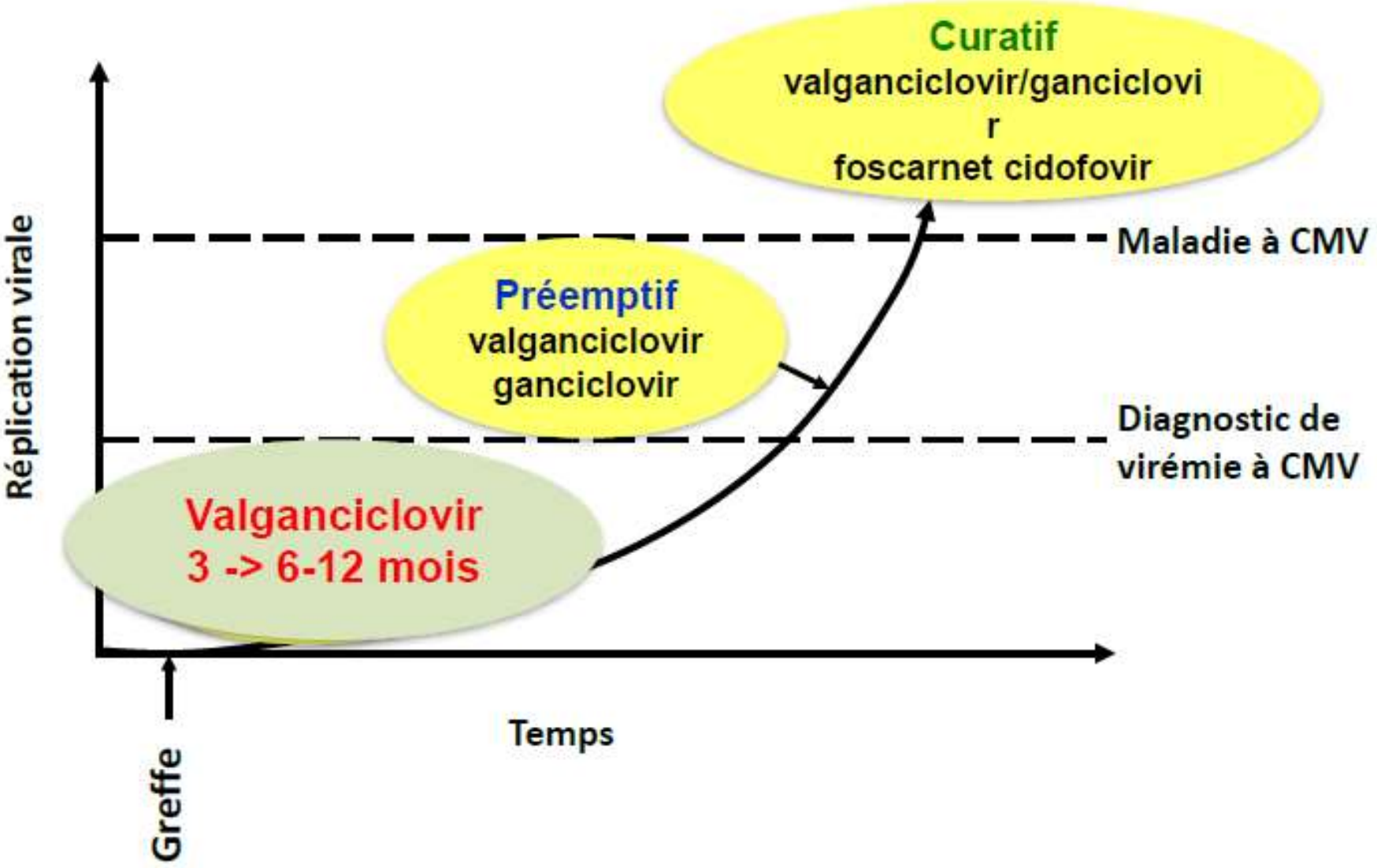
Trois principales molécules:

- **Ganciclovir / Valganciclovir**: ttt 1ère ligne
- Foscavir
- Cidofovir

Cycle du CMV et mode d'action des antiviraux

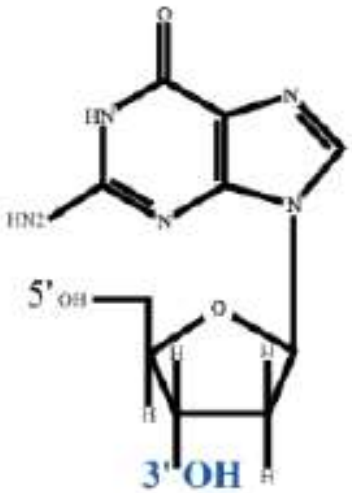


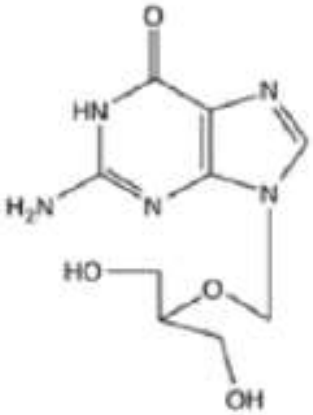
Traitement actuel de l'infection à CMV en greffe d'organe



GANCICLOVIR (GCV) : structure chimique

Analogue acyclique de la désoxyguanosine





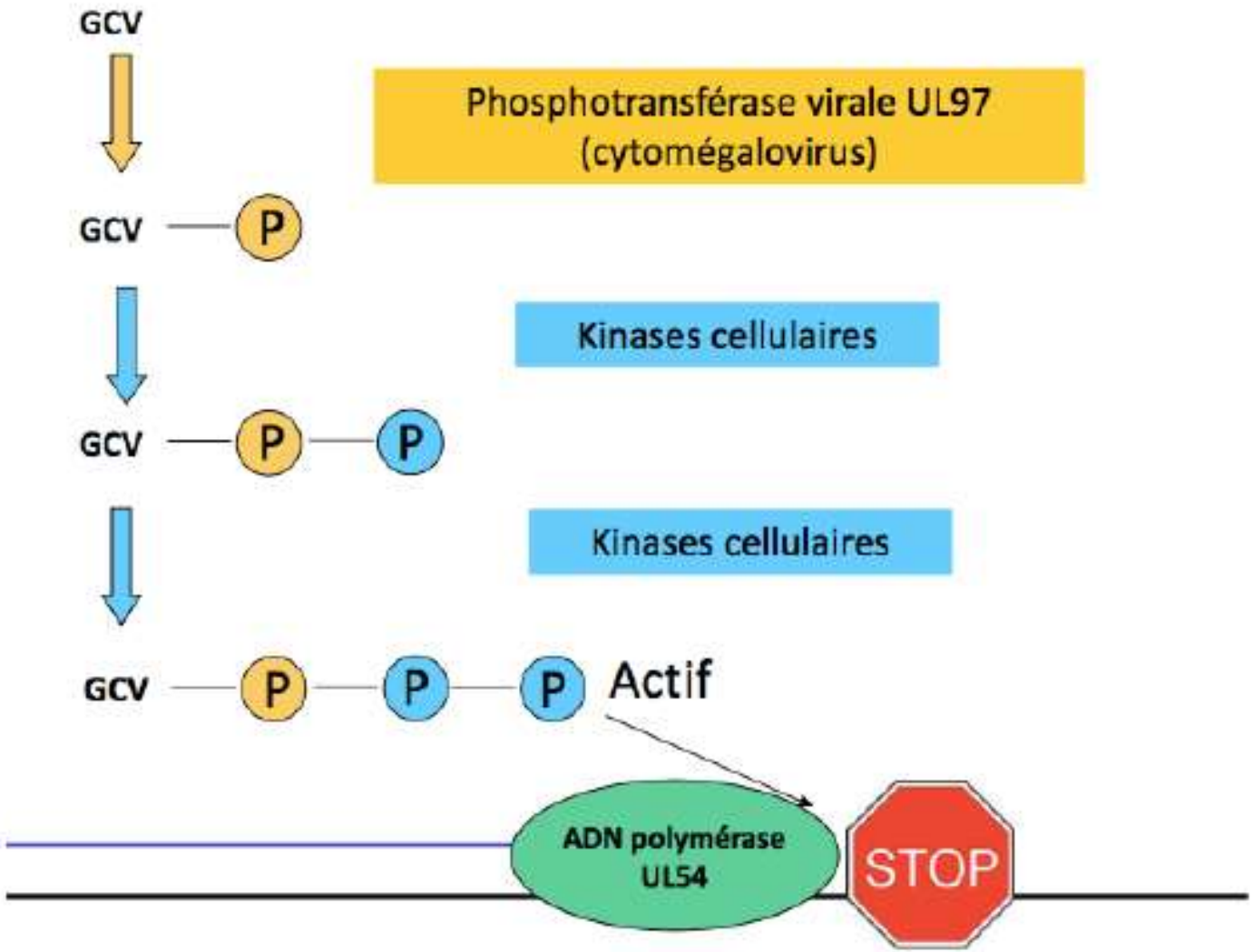
Guanosine **Ganciclovir**

nucléoside naturel

Inhibiteur de l'ADN polymérase par compétition de l'incorporation du nucléoside physiologique (dGTP)

Spectre d'activité :
Cytomégalovirus (CMV)

GANCICLOVIR (GCV) : mode d'action



Arrêt de la synthèse de l'ADN viral dans les cellules infectées par le CMV

GANCICLOVIR

- **Niveau d'activité** :
  - 50 à 100 fois ACV
  - 30 à 100 fois celle du foscarnet
  - 2 fois moins que le cidofovir
- 2 mutations de résistance : UL97 et UL54
- **Biodisponibilité** orale faible et variable (6-10 %), améliorée par la prise concomitante d'un repas riche en graisses
- **Prodrogue valganciclovir mieux absorbée** (60 %)
- **Elimination urinaire** (90 %) : adaptation posologique si IR
- Demi-vie de 3 h
- **Diffusion méningée médiocre** (30 %)

GANCICLOVIR

- **Posologies**
  - **Traitement d'attaque** : 5 mg/kg/12h, 2-3 semaines
  - **Traitement d'entretien** :
    - 6 mg/kg/24h, 5 jours par semaine
    - ou 5 mg/kg/24h, 7 jours par semaine

- ne pas mélanger avec d'autres produits administrés par voie intraveineuse
- ne pas injecter par voie IV rapide ou en bolus

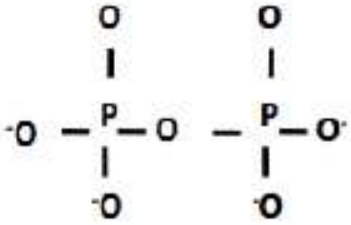
GANCICLOVIR

- **Principales interactions médicamenteuses :** potentialise des effets des médicaments myélotoxiques et néphrotoxiques

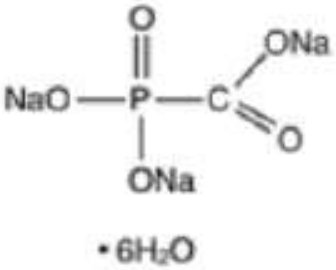
- **Principaux effets indésirables**
  - Hématologiques :
    - leuconeutropénies sévères (PNN< 500/mm^3) chez 15 % des patients
    - thrombopénies (4 %)
    - Anémie (2 %)
  - Neuropsychiques : rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, nervosité, paresthésies, étourdissements

FOSCARNET (FOS) : structure chimique

Sel trisodé d'acide phosphonoformique



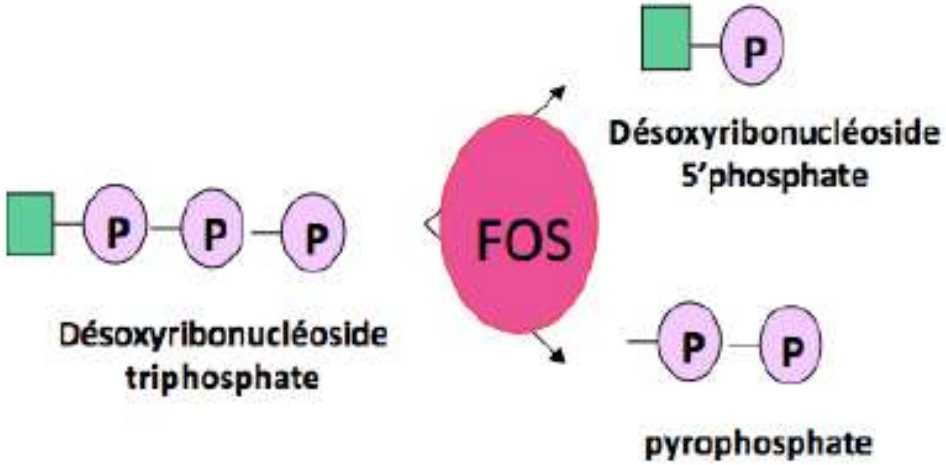
Pyrophosphate naturel



Foscarnet

Spectre d'activité :
Herpèsvirus

FOSCARNET (FOS) : mode d'action



Fixation compétitive et sélective sur le site de liaison du résidu pyrophosphate présent sur l'ADN polymérase virale

FOSCARNET: indication

- **Virémie à CMV** si GCV ne peut être envisagé.
- **Infections cutanéomuqueuses à HSV résistants ou insensibles à ACV chez les patients immunodéprimés**
- **VIH**
- Action HHV-6

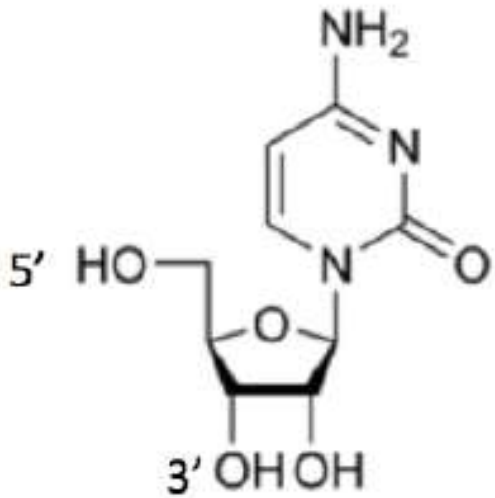
- **Posologies**
  - Traitement d'attaque: 180 mg/kg/j, 2-3 perf, 2-3 sem
  - Traitement d'entretien: 90-120 mg/kg/j en 1 prise
  - Perfusion simultanée de 0,5 à 1 litre de NaCl 0,9 % ou de G 5 %

FOSCARNET

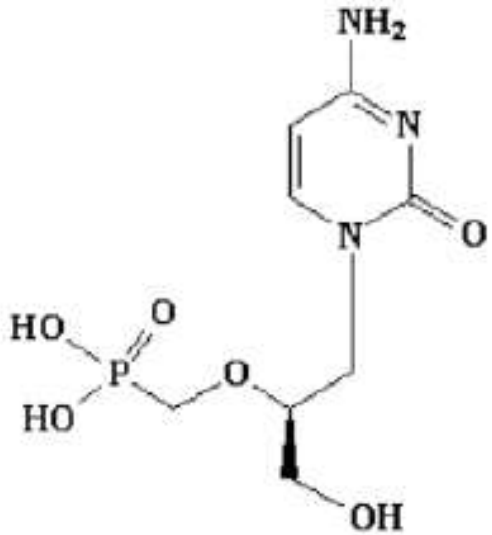
- **Principaux effets indésirables**
  - Insuffisance rénale : hydratation systématique, surveillance x 2/sem créatininémie avec adaptation stricte de la dose à la fonction rénale.
  - Perturbations électrolytiques : hypoCa, hypoMg, hypoK, hypo/hyperP.
  - Rash, Malaise, Frissons (en cours de perfusion)
  - Thrombophlébite (ne pas perfuser sur veine périphérique)
  - Céphalées, Paresthésies des extrémités, Troubles du comportement (agitation, anxiété, confusion, nervosité), Vertiges, Convulsions, Mouvements anormaux
  - Ulcérations génitales, de mécanisme caustique : hydratation et rinçage à l'eau de la verge ou de la vulve après chaque miction
  - Anorexie, Troubles digestifs (nausées, vomissements), diarrhée, pancréatite, cytolyse hépatique
  - Anémie, thrombopénie
  - Syndrome œdémateux, pouvant être favorisé par l'hydratation systématiquement associée

CIDOFOVIR (CDV) : structure chimique

Analogue nucléotidique de la cytosine



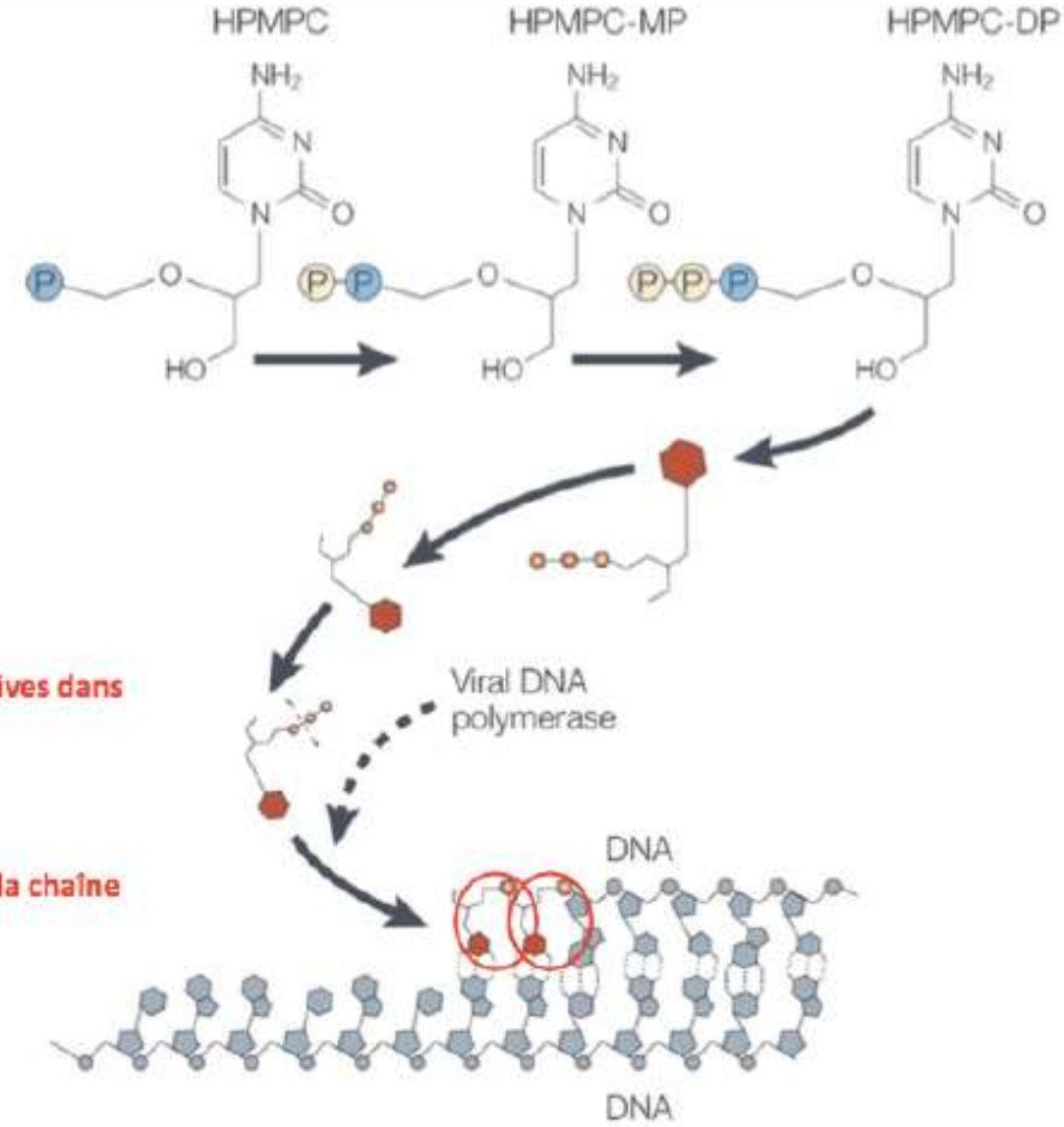
Cytosine
nucléoside naturel



Cidofovir

Spectre d'activité :
Herpèsvirus, adénovirus, poxvirus, polyomavirus, …

CIDOFOVIR (CDV) : mode d'action



2 incorporations successives dans l'ADN viral

↓

Arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN

CIDOFOVIR

- Attention résistance croisée possible au GCV et FSC
- **Pharmacocinétique**
  - Administration seulement par voie IV
  - Demi-vie d'élimination de l'ordre de 2,5 h mais la demi-vie d'élimination cellulaire est de 65 h permettant une ou deux administrations hebdomadaires

- La diffusion est forte sauf dans le LCR
- Elimination : 90 % rénale sous forme inchangée, le probénécide diminue la clairance rénale et est donc sensé diminuer la toxicité rénale

CIDOFOVIR

- **Indications**
  - CMV chez VIH si GCV et FSC inappropriés
  - HSV cutanéomuq résistant ACV chez immunodéprimés (hors AMM)

- Avant chaque administration : créatinine et protéinurie
- **Contre-indiqué si** clairance créatinine ≤ 55 ml/min ou protéinurie ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl)

CIDOFOVIR: posologie

- 5 mg/kg en perfusion de 1 heure, 1 par semaine pdt 2 semaines en traitement d'attaque, puis 5 mg/kg toutes les 2 semaines en traitement d'entretien

- La perfusion doit être accompagnée :
  - d'une hydratation IV par 1 litre de sérum physiologique à 0,9 % sur 1 heure, immédiatement avant chaque perfusion de cidofovir, suivi de 1 litre supplémentaire (si possible) sur 1 à 3 heures, commençant en même temps que la perfuson de cidofovir
  - et de probénécide *per os* 2 g 3 heures avant la dose de cidofovir, et 1 g 2 heures et 8 heures après la fin de la perfusion

- Arrêt cidofovir si protéinurie ≥ 2+ ou augmentation créatinine ≥ 44 µmol/l

CIDOFOVIR

- **Principales interactions médicamenteuses**: potentialise la toxicité des médicaments néphrotoxiques
- **Principaux effets indésirables**
  - **Néphrotoxicité (constante) dose-dépendante :** NTA dose-dépendante et dose-limitante (signe précoce = protéinurie), en général réversible à l'arrêt du traitement
  - **≥ 10%** : neutropénie, alopécie, éruption, fièvre, asthénie
  - **1 et 10 %**: iritis, uvéite, diminution de la pression oculaire
- **Principales contre-indications**
  - Cl cr ≤ 55 ml/min ou protéinurie ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl)
  - Administration concomitante néphrotoxiques
  - Impossibilité d'administrer simultanément du probénécide
  - Hypersensibilité au cidofovir, probénécide
- **Grossesse et allaitement** : non recommandé

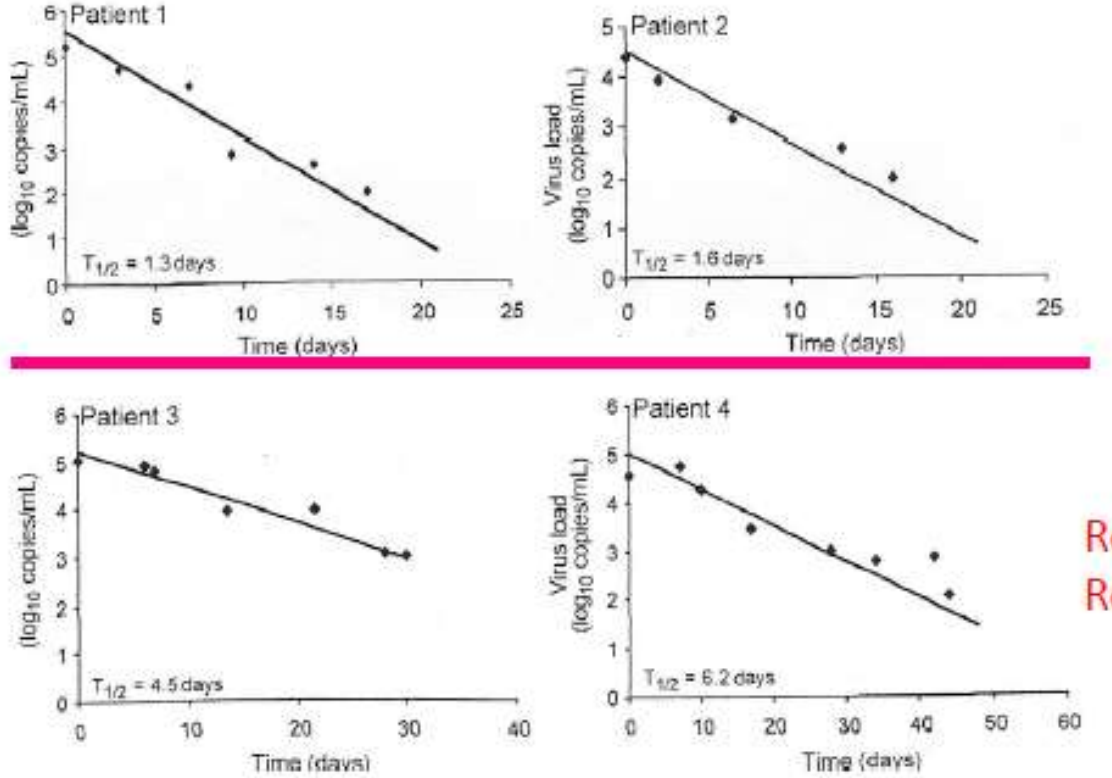
Evolution de la charge virale circulante sous traitement

–Disparition de l' antigénémie en 10 à 15 jours (rebond possible)

–Négativation de la PCR en 15-21 jours (dépend de la charge virale initiale)

–Demi-vie de décroissance : 1,5 à 2 jours sous traitement efficace

–Valeur prédictive de la pente de décroissance



Récurrence?
Résistance?

–Poursuivre le traitement jusqu' à négativation de la charge virale sur deux examens consécutifs dans le sang + négativation dans l'organe atteint

Emery et al., 1999, Sia et al., 2000, Humar et al.,2002

Pourquoi s'intéresser à la résistance

Un nombre limité de molécules

Des antiviraux virustatiques ciblant les mêmes molécules

Des traitements de longue durée

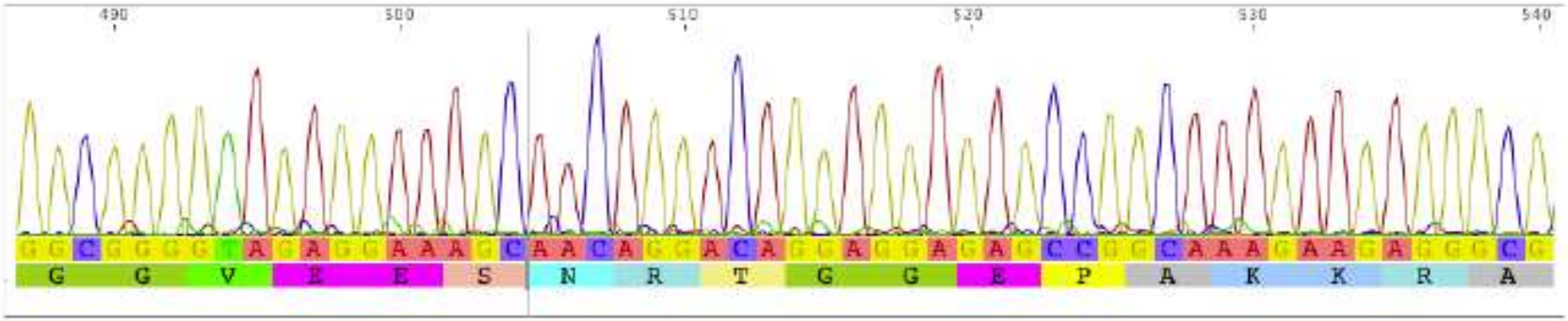
Des patients fragilisés

15% de patients non répondeurs au traitement antiviral ou contraints d'arrêter en raison de la toxicité hématologique ou rénale

La résistance virologique représente 50% des étiologies de non réponse au traitement et concerne jusqu'à 7% des receveurs d'organes traités en France et 3% des receveurs de CSH (cohortes du CNR, Hantz et al., 2010).

Approche génotypique

Recherche de mutations dans les gènes d'intérêts directement dans le prélèvement par PCR puis séquençage



Ganciclovir
UL97/UL54

Cidofovir/foscarnet
UL54

Maribavir
UL97

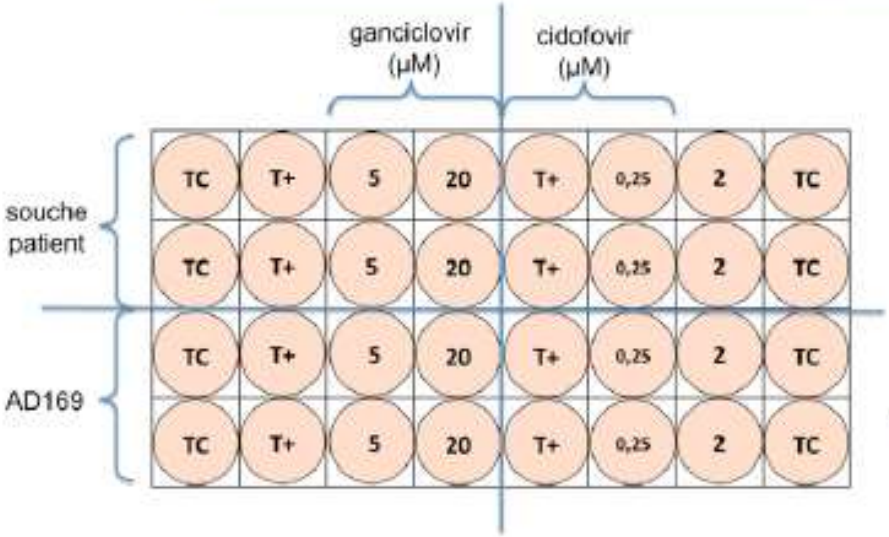
Avantage:
-Sensibilité > phénotype
-Permet la détection de mutations nouvelles
-Rapidité

Inconvénients:
-Non standardisé
-Absence de banques de données
-Recherche à orienter selon le traitement reçu
-Sensibilité variable selon la technique utilisée

Approche phénotypique

Définir la concentration inhibitrice 50% et 90% de l'antiviral testé

GCV	CDV	PFA	MBV
< 6 µM	< 2µM	< 400µM	<0,5 à 19µM



Nécessité de standardisation: **index de sensibilité**

$$\frac{\text{CI50 du virus testé}}{\text{CI50 souche sensible de référence}}$$

Résistance = IS 50 > 3

Avantage: utilisable avec tous les antiviraux, quelles que soient les mutations

Inconvénients:
-isolement du virus nécessaire
-long > 3 semaines

UL54

ADN Polymérase ADN dépendante, 140KDa

Associée à une protéine accessoire UL44

Assure la réplication du génome viral

UL97

Sérine-thréonine Kinase de 707 aa, 78KDa

Activée par autophosphorylation

Indispensable à la sortie des particules virales hors du noyau

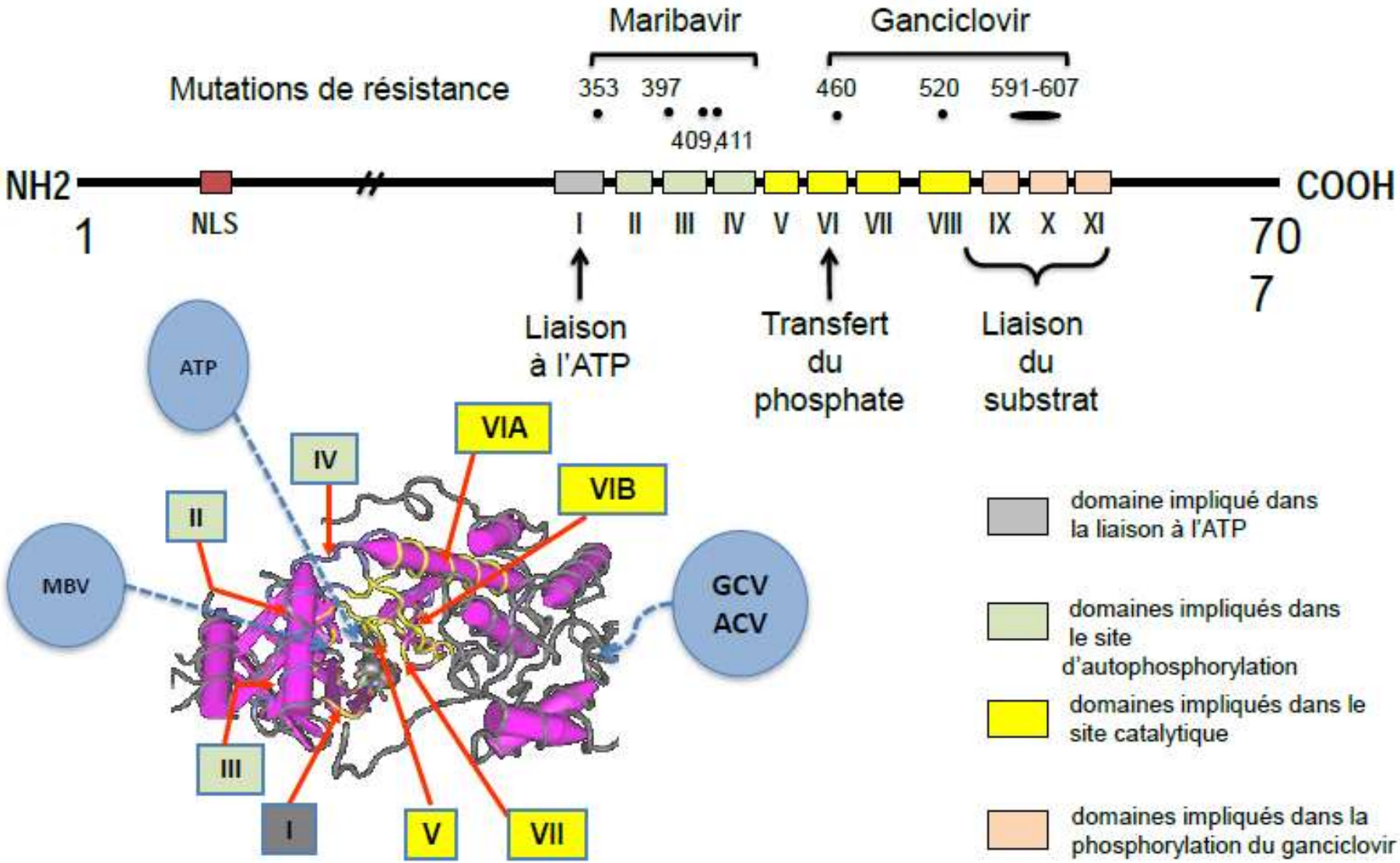
Substrat naturel inconnu

Phosphoryle accessoirement le GCV

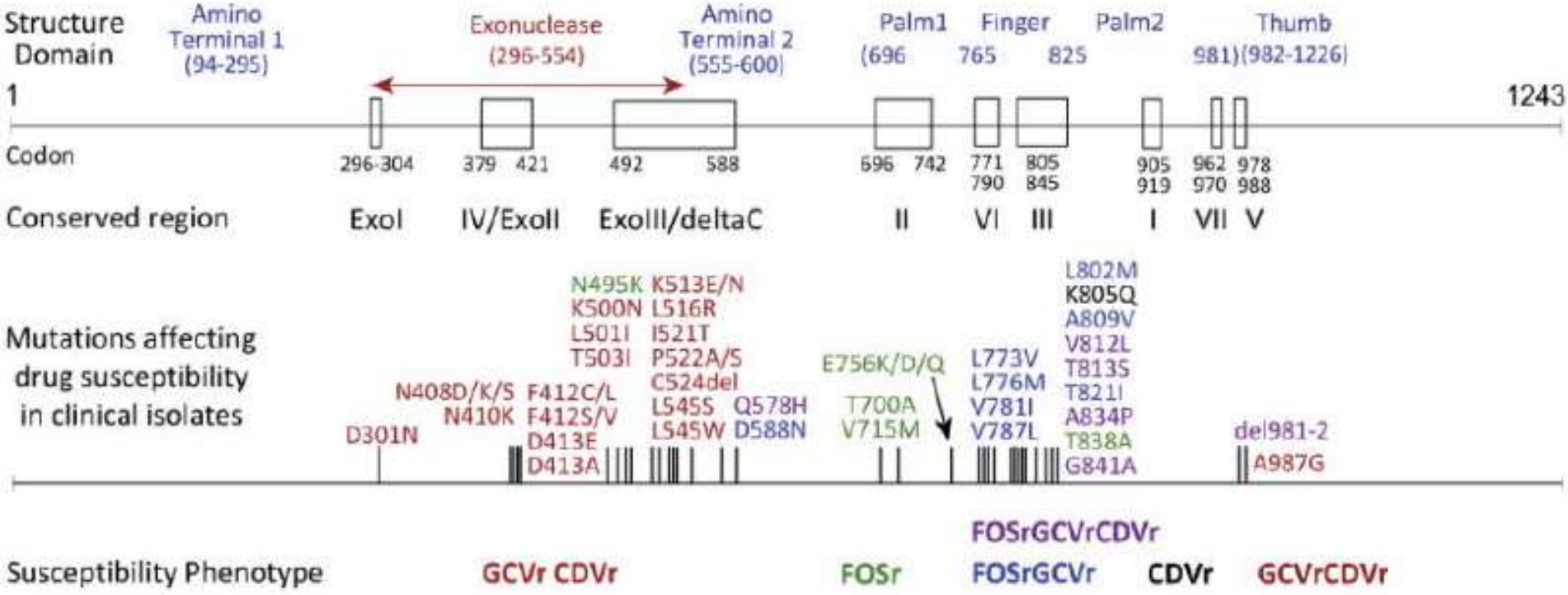
Cible du maribavir

La protéine kinase pUL97:

domaines fonctionnels et principales mutations de résistance



La polymérase UL54

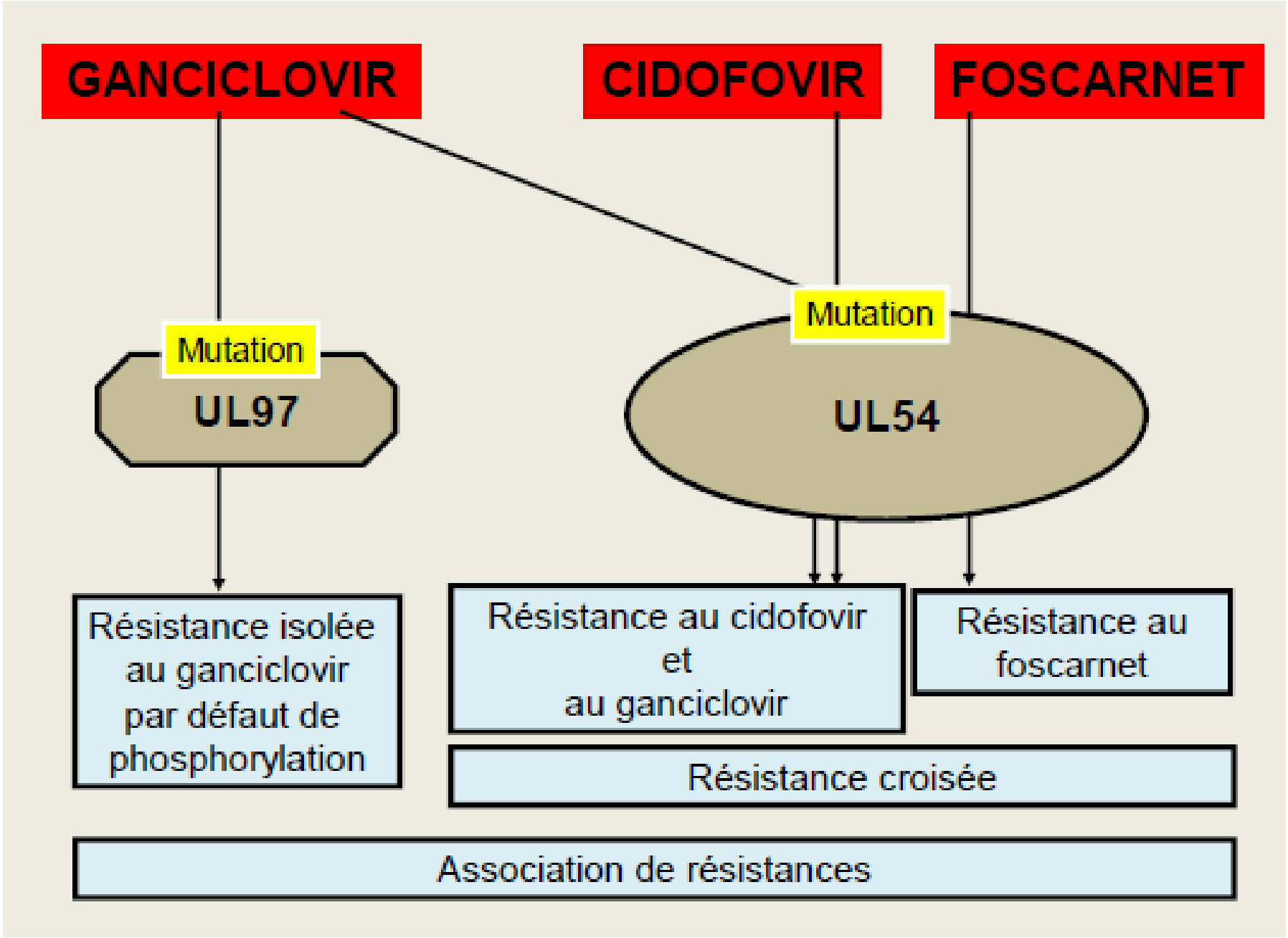


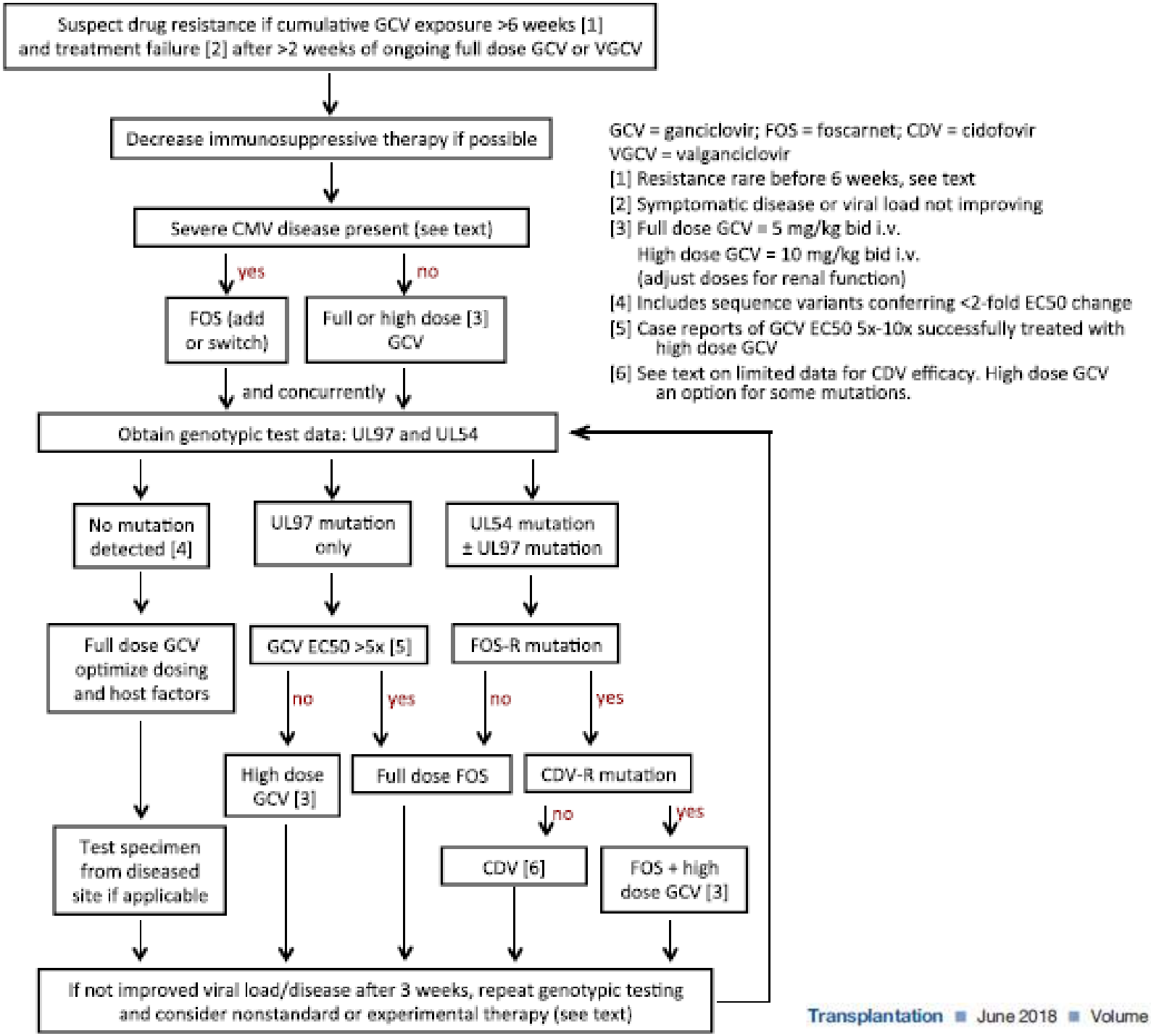
=> 1 mutation peut à elle seule être responsable de « *multidrug resistance* »

Influence des mutations sur la sélection des résistances et conséquences cliniques

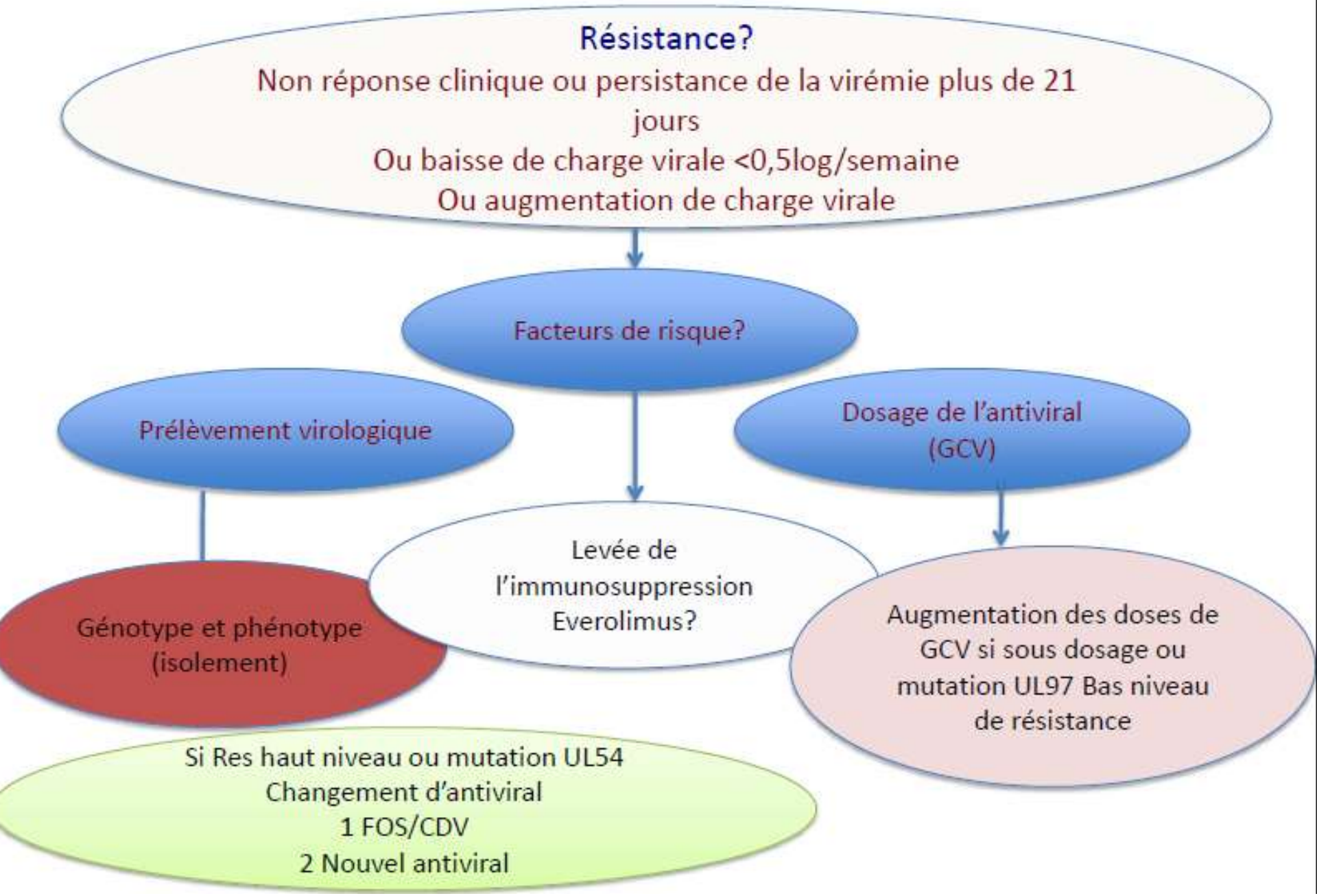
- Les mutations de UL97 sont les premières à apparaître (> 1 mois de traitement)
  - Et diminuent peu ou pas la capacité réplicative du virus mutant
  - Elles confèrent un niveau de résistance modéré au GCV (CI50 < 30µM) variable selon leur localisation
  - Maribavir (in vitro): diminution de la capacité réplicative du virus

- Les mutations de UL54 apparaissent plus tardivement (6-9 mois)
  - Elles confèrent un niveau de résistance élevé
  - Souvent croisée avec cidofovir, parfois avec foscarnet
  - Mais diminuent la capacité réplicative du virus
  - Rôle des mutations de la région Exonucléasique (413) in vitro

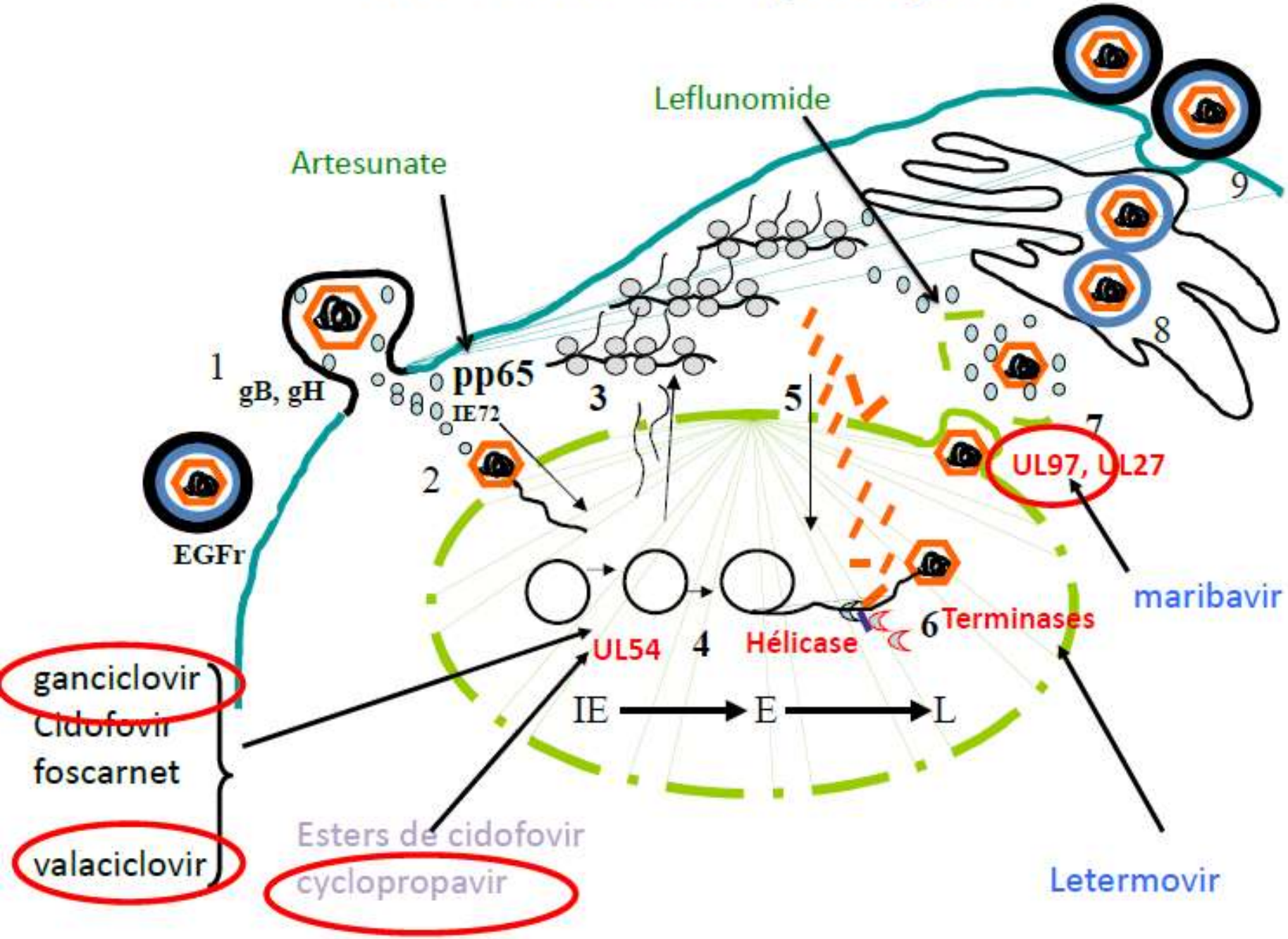

GANCICLOVIR
CIDOFOVIR
FOSCARNET
Mutation
UL97
Mutation
UL54
Résistance isolée au ganciclovir par défaut de phosphorylation
Résistance au cidofovir et au ganciclovir
Résistance au foscarnet
Résistance croisée
Association de résistances


Suspect drug resistance if cumulative GCV exposure >6 weeks [1] and treatment failure [2] after >2 weeks of ongoing full dose GCV or VGCV
Decrease immunosuppressive therapy if possible
Severe CMV disease present (see text)
yes
no
FOS (add or switch)
Full or high dose [3] GCV
and concurrently
Obtain genotypic test data: UL97 and UL54
No mutation detected [4]
UL97 mutation only
UL54 mutation ± UL97 mutation
Full dose GCV optimize dosing and host factors
GCV EC50 >5x [5]
FOS-R mutation
no
yes
no
yes
High dose GCV [3]
Full dose FOS
CDV-R mutation
no
yes
Test specimen from diseased site if applicable
CDV [6]
FOS + high dose GCV [3]
If not improved viral load/disease after 3 weeks, repeat genotypic testing and consider nonstandard or experimental therapy (see text)
GCV = ganciclovir; FOS = foscarnet; CDV = cidofovir
VGCV = valganciclovir
[1] Resistance rare before 6 weeks, see text
[2] Symptomatic disease or viral load not improving
[3] Full dose GCV = 5 mg/kg bid i.v.
High dose GCV = 10 mg/kg bid i.v.
(adjust doses for renal function)
[4] Includes sequence variants conferring <2-fold EC50 change
[5] Case reports of GCV EC50 5x-10x successfully treated with high dose GCV
[6] See text on limited data for CDV efficacy. High dose GCV an option for some mutations.

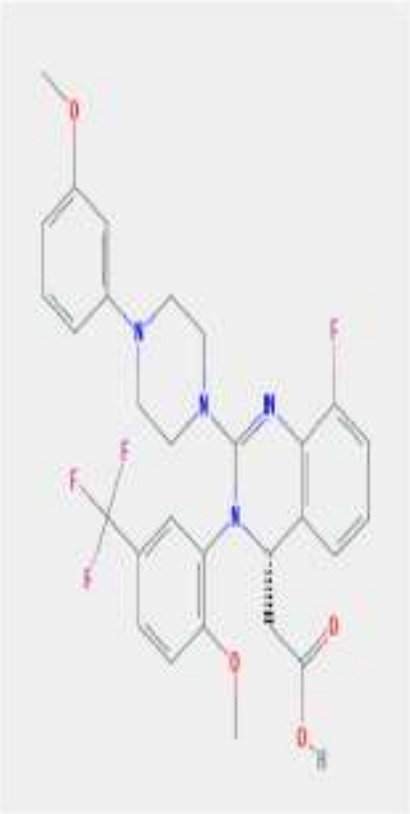
Conduite à tenir en cas de suspicion de résistance



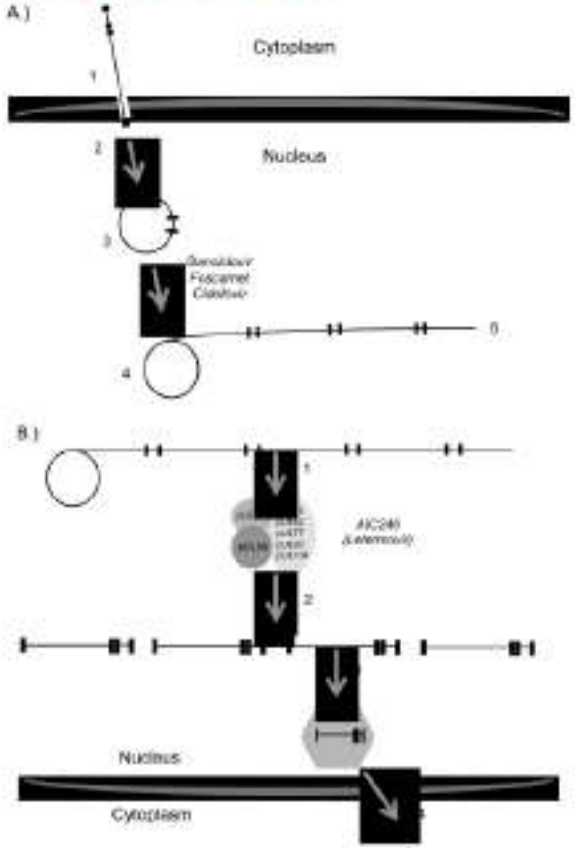
Possibilités thérapeutiques :



Létermovir (AIC246)



	AIC246
Dose	80 mg daily oral
Compound information	Novel class of low-molecular-weight compounds, 3,4 dihydro-quinazolines
Mechanisms of action	Terminase inhibitor: blocks viral replication without inhibiting the synthesis of progeny CMV DNA or viral proteins
Toxicities	None reported
Viral gene targets	Viral pUL56 subunit



Efficacité sur les souches avec mutations de la polymérase

Letermovir

- un mode d’action original ciblant le complexe terminase,
- Inhibe le clivage et l’encapsidation du génome viral
- => Cible spécifiquement virale (sans équivalent en cellules de mammifère)
- potentiellement aucun effet sur les cellules humaines => bien toléré
- => Spécificité stricte pour le CMV parmi les Herpès virus

TRANSPLANT INTERNATIONAL

Transplant International ISSN 0934-0874

ORIGINAL ARTICLE

Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study

Susanne Stoelben,[1] Wolfgang Arns,[2] Lutz Renders,[3] Jürgen Hummel,[4] Anja Mühlfeld,[5] Manfred

- Phase 2, multicentrique, n=25 (47 screenés)
- SOT: rein ou rein/pancréas
- 40 mgx2 ou 80 mg/j vs trt standart (valG), 14 j
- PCR+, exlusion si sévère ou atteinte syst
- Efficacité comparable des 2 groupes
- Clairance virale chez 50%
- Pas de toxicité

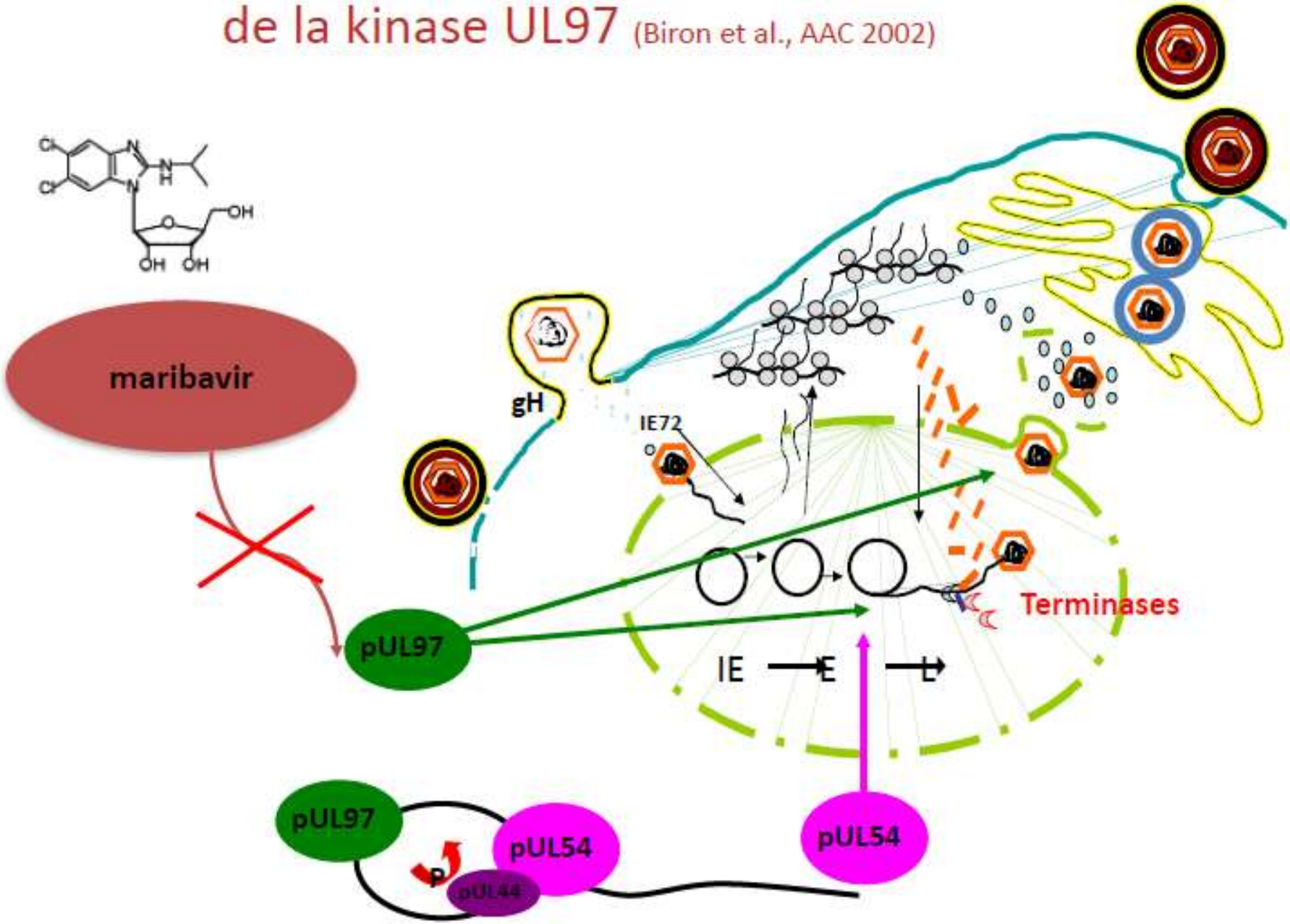
letermovir

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

PREVYMIS est le seul antiviral indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-greffe et doit faire l'objet d'une évaluation approfondie au-delà de 100 jours post-greffe en l'absence d'intérêt démontré.

Maribavir : Un mécanisme d'action par inhibition directe de la kinase UL97 (Biron et al., AAC 2002)



MARIBAVIR

- Spectre utile : CMV souches résistances aux inhibiteurs de polymérase
- Inhibiteur direct de la protéine kinase UL97

- Antagonisme avec le ganciclovir
- Sélection de souches résistantes au maribavir observée sous traitement *in vivo*
- Efficacité modérée (50 %)

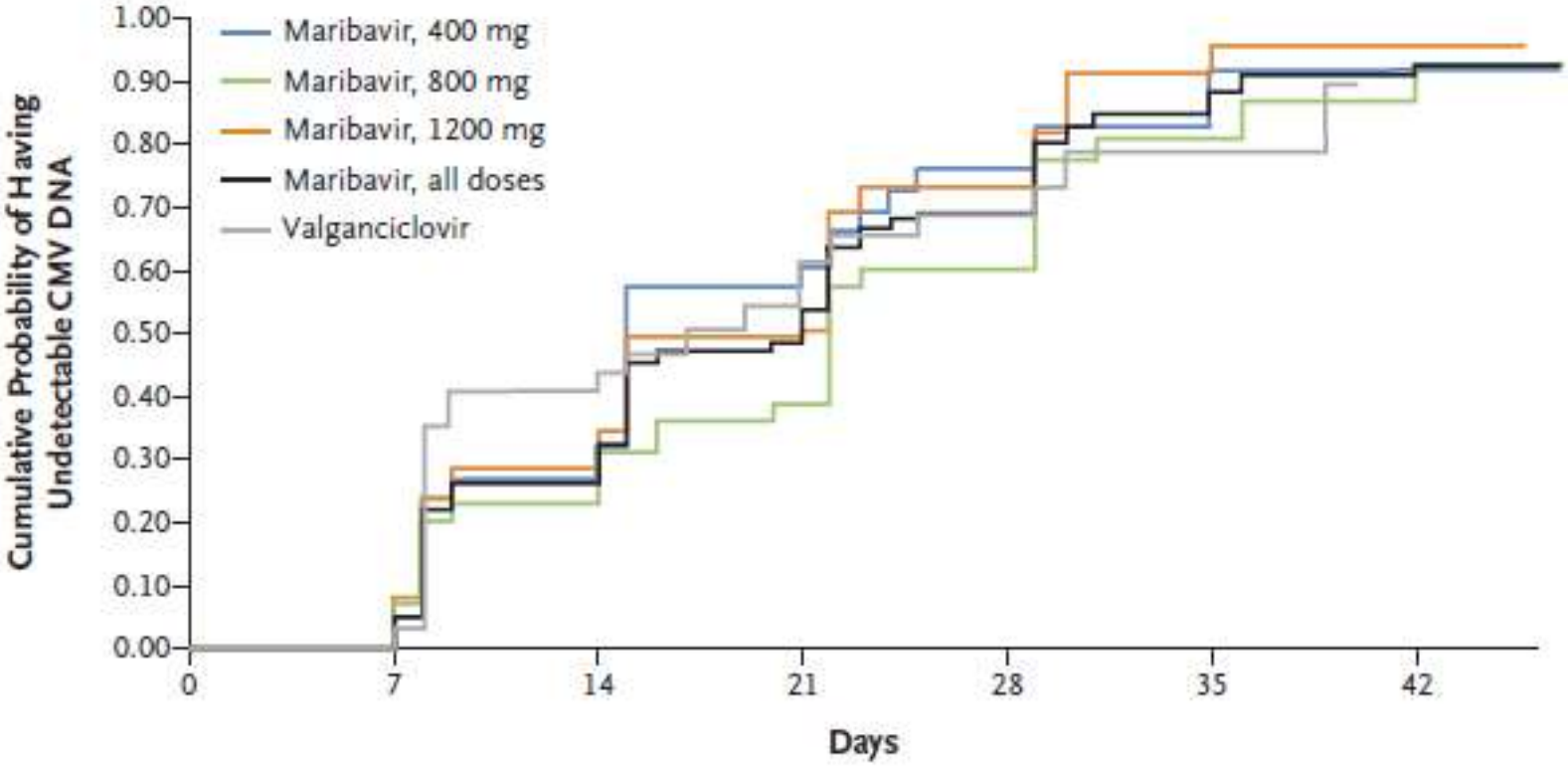
MARIBAVIR

- Phase 3 en allogreffe: pas d'efficacité en prophylaxie
- **Posologie**
  - Curatif : 400 à 800 mg x 2/24h PO
  - Prophylaxie : 100 mg x 2/24h PO

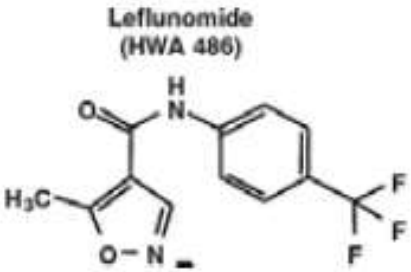
- **Interactions médicamenteuses** : non connues
- **Effets indésirables** : Faible toxicité

Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation

Johan Maertens, M.D., Catherine Cordonnier, M.D., Peter Jaksch, M.D., Xavier Poiré, M.D., Marc Uknis, M.D., Jingyang Wu, M.S., Anna Wijatyk, M.D., Faouzi Saliba, M.D., Oliver Witzke, M.D., and Stephen Villano, M.D.

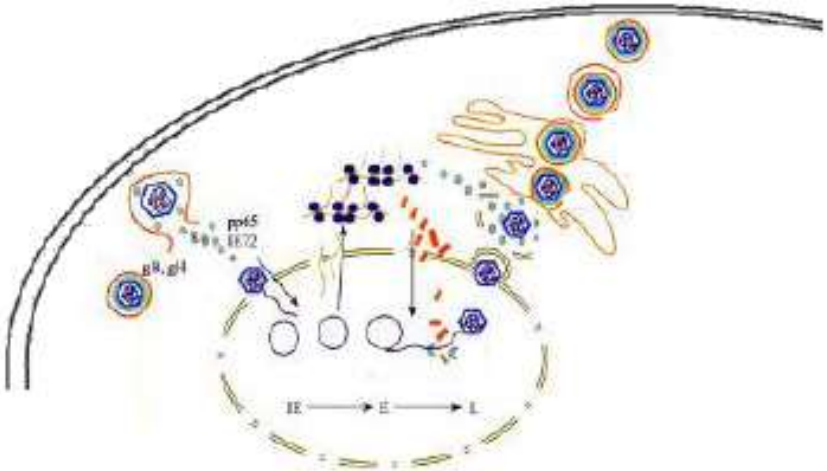


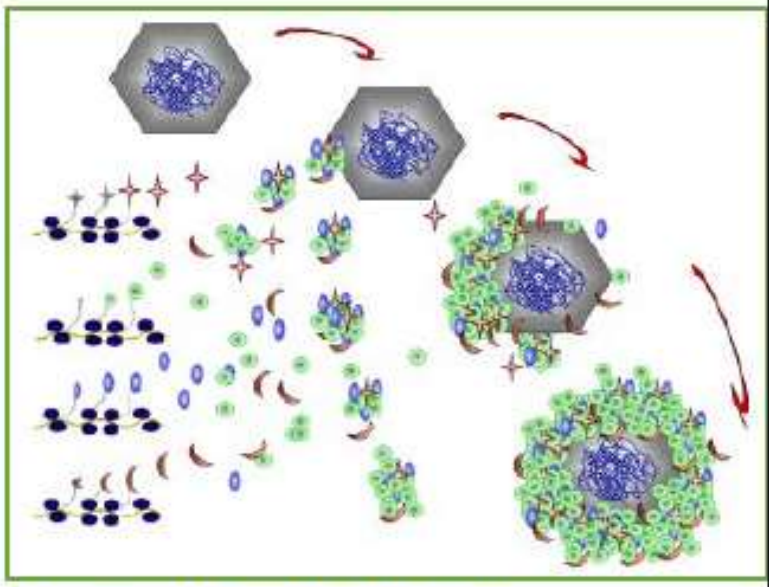
N Engl J Med 2019;381:1136-47.



Leflunomide

- Inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines (malononitrile amide)
- Traitement de la polyarthrite rhumatoïde
- Coût faible
- Inhibe les étapes tardives du cycle viral : tégumentation du virion
- Efficacité in vitro et sur RCMV (modèle animal)





Chacko and John, Transplant infectious disease, 2012,, 14: 111–120

Leflunomide

- Inhibe la protéine kinase
- Actif *in vitro* sur CMV résistant GCV
- Résultats variable, en association
- 100 mg J1-3 puis 20 à 40 mg/j
- Monitoring +++ pour dosages plasmatiques > 40 mg/mL
- Effets secondaires : cytolyse, cytopénies

Artesunate

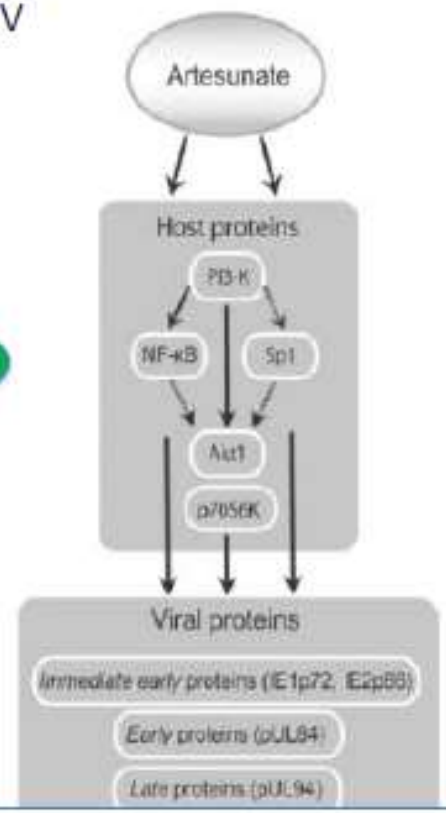
- Effet thérapeutique sur mélanomes et cancer pulmonaire
- Anti palustre
- Inducteur de l'apoptose via p53 et via Wnt/β-catenin, altérations de l'ADN

- Pas de résistance croisée
- Toxicité modérée in vivo : diminution érythropoièse. Pas de neuro ou cardiotoxicité
- Dose cytotoxique 1ug/ml
- Dose efficace sur plasmodium 7ng/ml

Efferth and Kaina, Critical Reviews in Toxicology, 2010, 1–17

ATU

- Effet anti CMV : Inhibition des l'expression des protéines très précoces du CMV



IC50 CMV : 2-15 uM/l

(Schnepf et al. antiviral research, 2011 et CNR CMV)

Artesunate

- Actif *in vitro* sur CMV résistant GCV
- succés variable
- en association et uniquement si échec de tout

Inhibiteurs de Mtor
Everolimus (sirolimus)

- Inhibition de Mtor : bloquerait la réactivation du CMV lors de l'activation des macrophages au niveau des tissus
- Everolimus : Efficacité clinique en greffe cardiaque
- En greffe rénale
- Diminution des infections à CMV

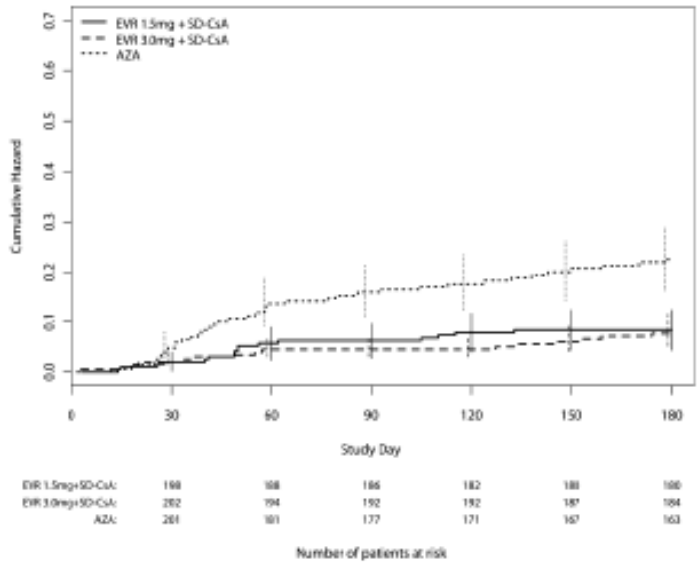


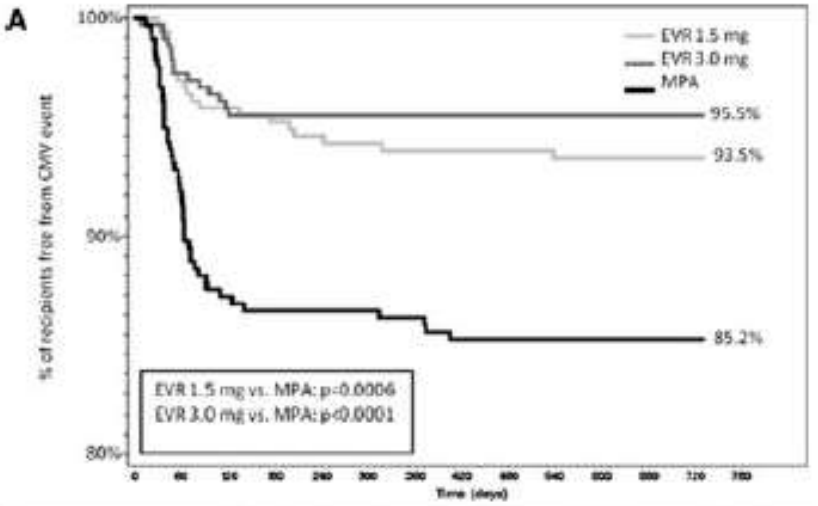
Fig. 2. Cumulative hazard and 95% confidence intervals of cytomegalovirus infection in the overall study populations in the B253 trial. EVR, everolimus; SD, standard dose; CsA, cyclosporine; AZA, azathioprine.

Poglitsch M, Weichhart T, Hecking M, et al. CMV late phase- induced mTOR activation is essential for efficient virus replication in polarized human macrophages. Am J Transplant 2012; 12 (6): 1458–1468

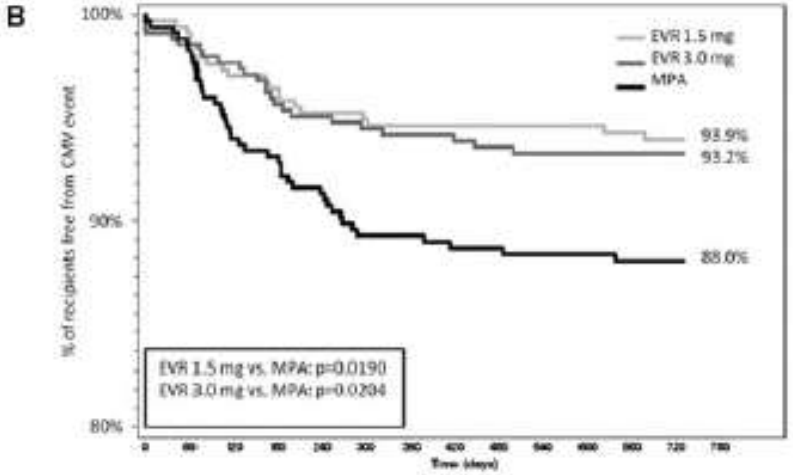
Kobashigawa et al, Transplant Infectious Disease 2012: 0: 1–13

Compilation de trois essais cliniques en transplantation rénale

Brennan D C et al., American Journal of Transplantation 2011; 11: 2453–2462



	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	318	46	272
EVR 1.5mg	319	20	299
EVR 3.0mg	323	16	307



	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	351	41	310
EVR 1.5mg	345	22	323
EVR 3.0mg	348	23	325

L'utilisation d'everolimus augmente la survie sans épisode d'infection à CMV
Indépendanmment de la prophylaxie

Conclusion

- Chez l'immunocompétent, pas de recommandation de traitement même si terrain particulier (grossesse, patient ventilé en réanimation) sauf en cas de PAVM à CMV avérée.

- Chez le transplanté d'organe solide, l'indication d'une prophylaxie ou d'un traitement préemptif va dépendre des FdR d'infection à CMV (statut sérologique D et R, type de transplantation, traitement anti-rejet, ...)

- Le traitement repose sur gancyclovir/valgancyclovir ou foscavir. Le cidofovir est une alternative de 3e intention.