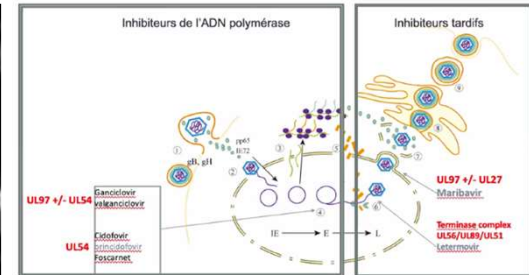
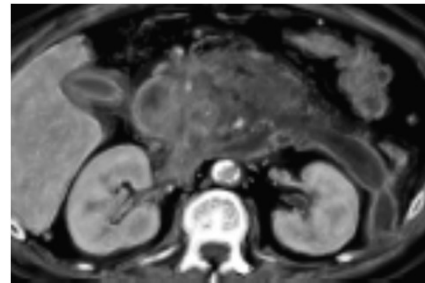
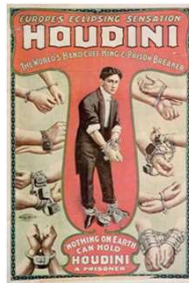
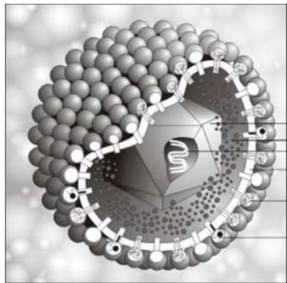


DUACAI 2024

Infection à CMV hors VIH

En TOS...



Dr. Fanny Vuotto

Service de Maladies infectieuses

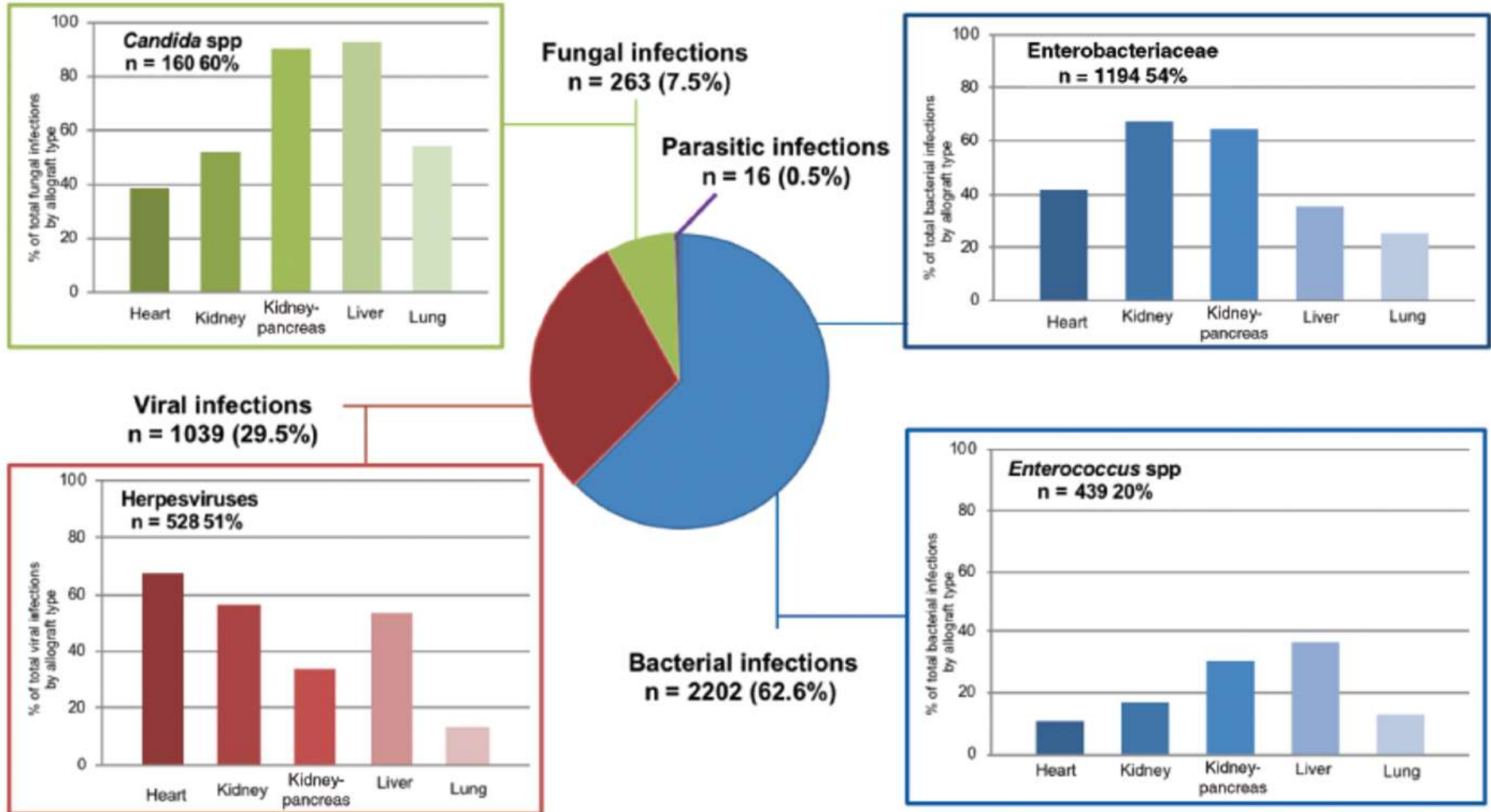
Centre Hospitalier universitaire de Lille

fanny.vuotto@chru-lille.fr



Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study

Christian van Delden,¹ Susanne Stampf,² Hans H. Hirsch,^{2,4} Oriol Manuel,⁵ Pascal Meylan,⁶ Alexia Cusini,⁷ Cedric Hirzel,¹ Nina Khanna,^{8,9} Maja Weisser,⁴ Christian Garzoni,¹⁰ Katja Boggian,⁷ Christoph Berger,¹⁰ David Nadal,¹⁰ Michael Koller,⁷ Ramon Saccolotto,⁷ and Nicolas J. Mueller¹⁰; for the Swiss Transplant Cohort Study^{*}



Vignette clinique

- **Mme B. Béatrice 62 ans**

- Transplantation hépatique en août 2019 pour cirrhose post-virale C

- CMV D+/R- prophylaxie par Valganciclovir 3 mois arrêté sur neutropénie profonde avec sepsis

- Suites multicompliquées avec dysfonction du greffon, rejet précoce traité par bolus de corticoïdes, plusieurs PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*, PRESS syndrome sous tacrolimus



- **A 2 mois d'arrêt de prophylaxie,**

- Pneumonie hypoxémiante

- Diarrhées

- Dysfonction de greffon

BIOPSIE DE FOIE GREFFE

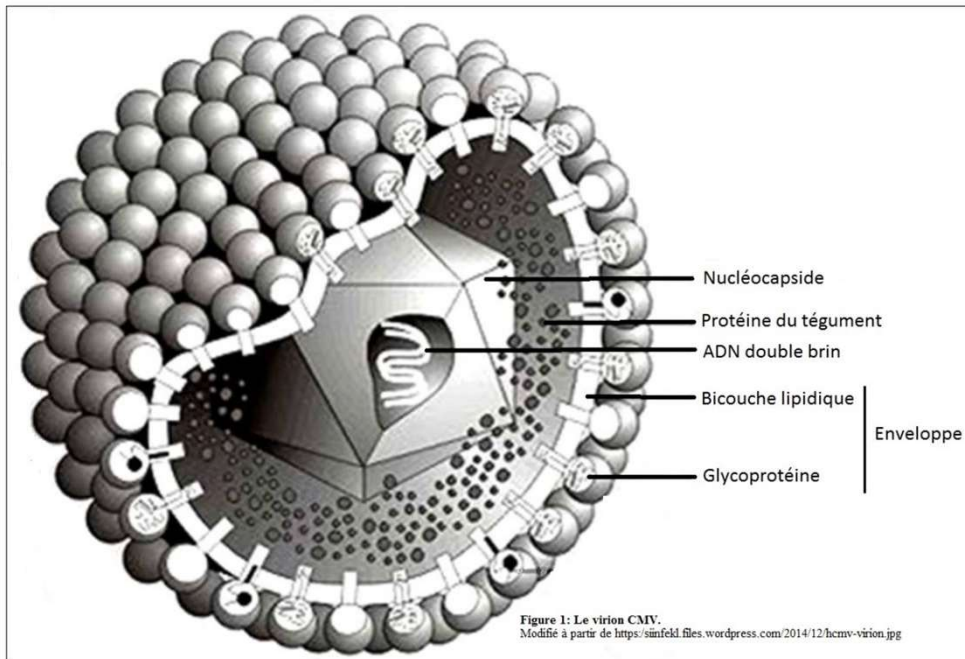
Présence d'inclusions virales au sein des hépatocytes évoquant un effet cytopathogène secondaire à une infection à CMV.

-Anticorps anti-CMV : marquage nucléaire de plusieurs hépatocytes et de rares cellules épithéliales au niveau des canaux biliaires (difficile à affirmer sur la contre-coloration).

- PCR CMV CV élevée ≈ 1801489 UI/mL (6,6 log)

→ **Maladie à CMV**

CMV



Beta herpes virus

HHV1 = Herpes simplex type 1 (HSV-1)

HHV2 = Herpes simplex type 2 (HSV-2)

HHV3 = Varicella Zoster (VZV)

HHV4 = Epstein-Barr (EBV)

HHV5 = Cytomégalovirus (CMV)

HHV6

HHV7

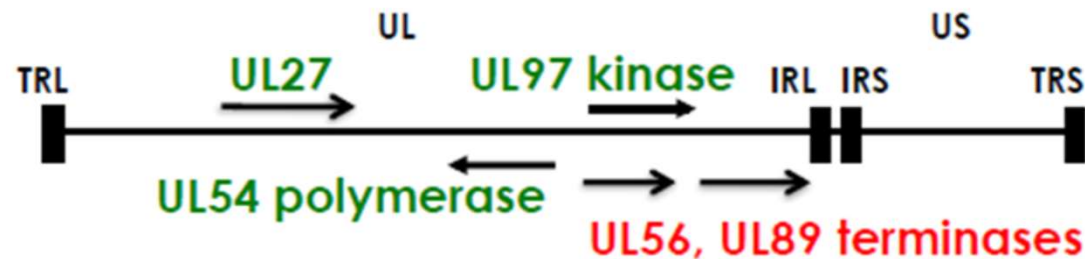
HHV8 = Kaposi sarcoma

Virus enveloppé

= ne résiste pas dans le milieu extérieur

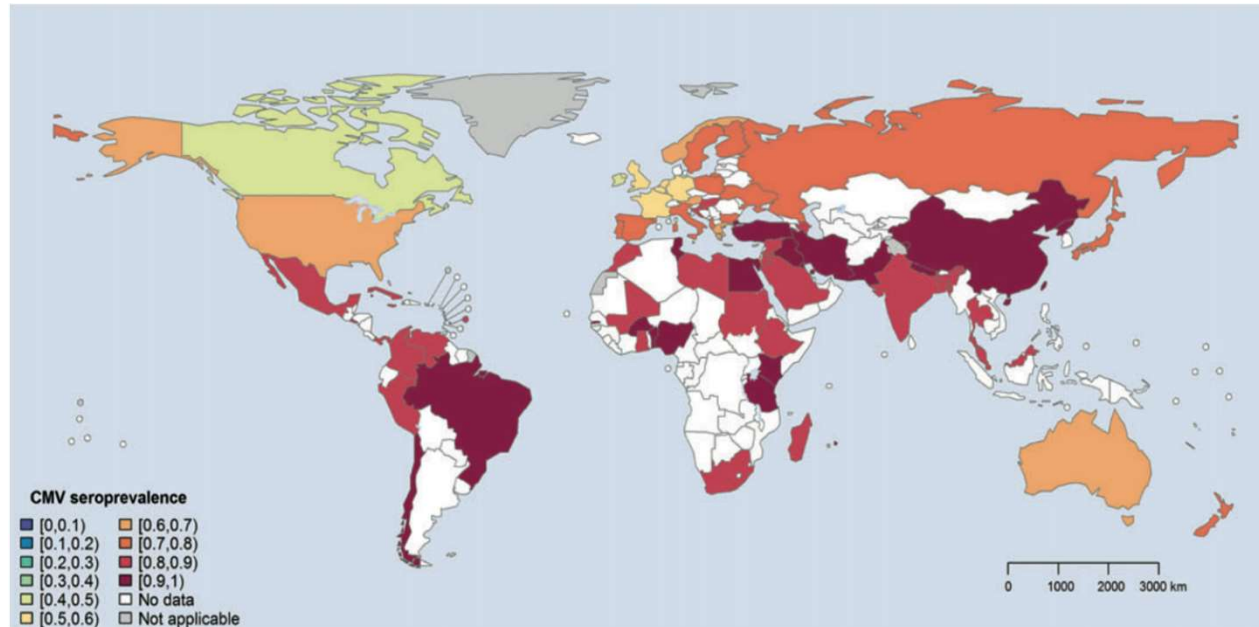
Génome le plus important des virus du groupe herpes

250 kb
~165 gènes



CMV : épidémiologie

- *Séroprévalence variable selon l'âge et le niveau socio-économique : 50-90%*



- *Transmission par toutes les sécrétions*
salive, urine, sécrétions vaginales, sperme, lait maternel, larmes, sang
- *2 pics de primo-infection*
 - 1^{ère} année de vie
 - début de l'activité sexuelle

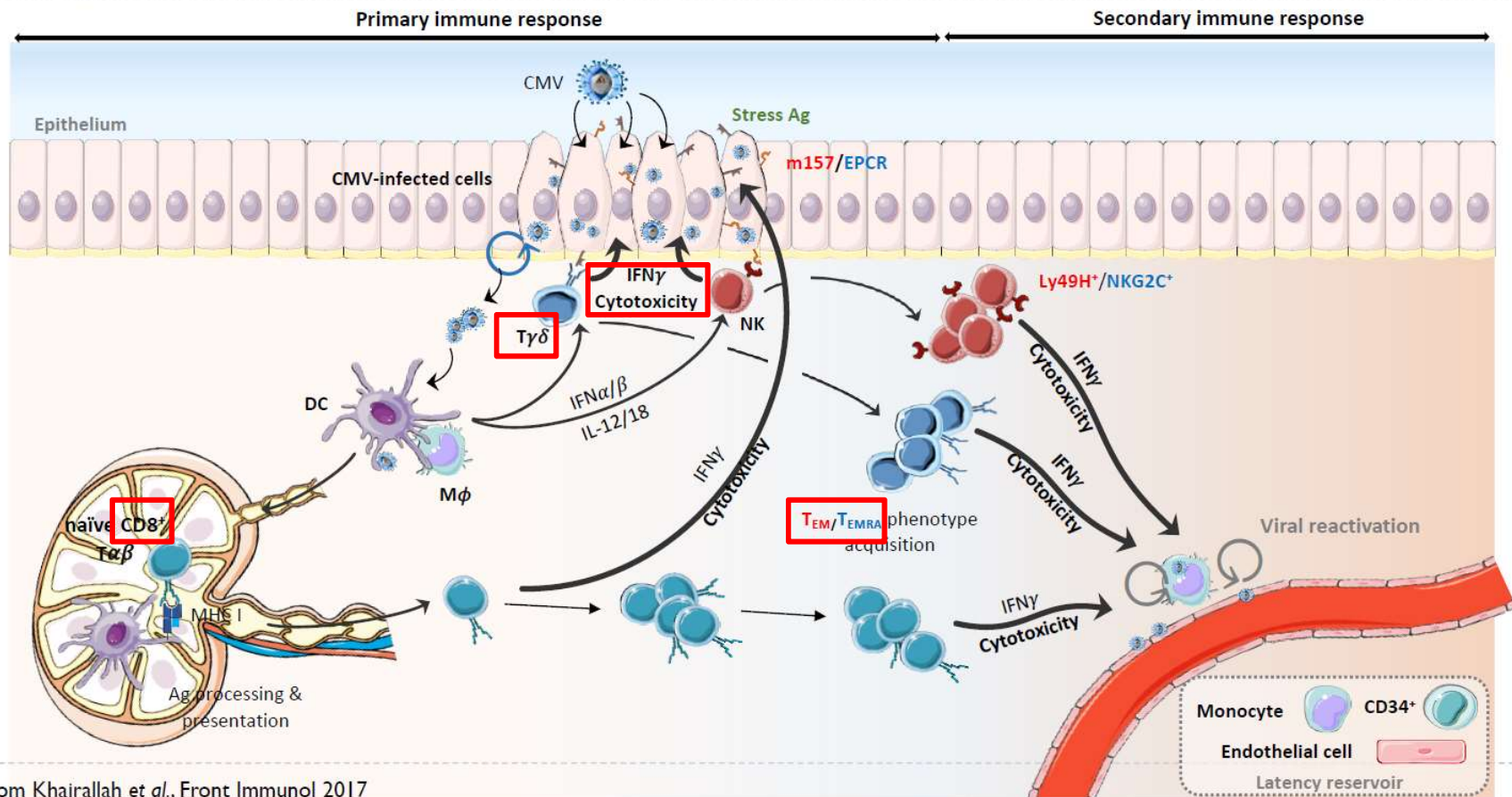
CMV : épidémiologie

- Séroprévalence estimée à $\approx 42\%$ en France en 2010

	Sample size	Prevalence estimate (%)	95% CI	Adjusted prevalence ratio*	95% CI	P-value
Total	2536	41.9	38.4–45.5			
Sex	2536					
Male	1230	39.3	34.9–43.8	Ref	–	
Female	1306	45.6	40.9–60.3	1.2	1.0–1.3	0.03
Age (years)	2536					
15–24	1022	28.8	25.1–32.8	Ref	–	
25–34	751	44.4	39.0–49.8	1.5	1.3–1.8	0.000
35–49	763	47.6	43.2–52.1	1.7	1.5–2.0	0.000
Birth place	2534					
France or Western country	2400	37.7	34.8–40.8	Ref	–	
Non-Western country	134	93.7	83.5–97.8	2.4	1.7–3.3	0.000
Education [†]	2485					
≥ 2 years higher education	1080	37.5	32.8–42.4	Ref	–	
High school	606	39.7	33.2–46.5	1.1	0.9–1.2	0.66
Elementary/middle school	799	49.3	43.9–54.7	1.2	1.0–1.4	0.001
Socio professional category	2517					
Managerial, intellectual and intermediate occupations	787	35.9	30.8–41.3	Ref	–	
Employees	760	45.6	40.8–50.3	1.2	1.0–1.4	0.05
Workers/farmers/craftsmen	445	46.8	39.8–53.8	1.3	1.0–1.6	0.02
No professional qualification	525	40.6	33.4–48.3	1.4	1.1–1.7	0.002
Region	2536					
North-West	501	30.1	24.9–35.8	Ref	–	
Paris & suburbs	316	62.6	52.3–71.9	1.9	1.6–2.3	0.000
North-East	775	35.5	29.5–42.0	1.2	1.0–1.5	0.06
South-East	624	45.2	39.4–51.0	1.6	1.3–1.9	0.000
South-West	320	34.9	26.7–44.0	1.2	0.9–1.6	0.19

CMV : physiopathologie

- Tropisme étendu pour les cellules humaines : épithéliales, fibroblastiques, souches hématopoïétiques...
 - Infection des cellules dendritiques et dissémination hématogène
 - Latence dans les précurseurs médullaires et cellules endothéliales



CMV : physiopathologie

« Le roi de l'évasion »



¾ de son génome dédié à contourner le système immunitaire *Etude ORVAL*

Echappement au SI

- variabilité génétique par recombinaison des protéines d'enveloppe
- expression minimale des protéines virales pendant la latence
- défaut d'expression CMH classe I
- expression d'homologues du CMH classe I
- inhibition activité cytotoxique des NK

En transplantation

- **Echappement** : réplication persistante associée à la surexpression des récepteurs de mort cellulaire (PD1) et des marqueurs de sénescence (CD57)
- **Epuisement** : déplétion du pool de LT naïfs et persistance de LT-CMV (population oligoclonale) => susceptibilité aux autres infections

CMV : tableaux cliniques

Chez l'immunocompétent

Le plus souvent asymptomatique

Primo-infection virale : fièvre, asthénie, myalgies, GG, tb digestifs, éruption cutanée, cytopénies, sd mononucléosique, auto-immunité

Complications

- Diarrhées, colite, poussée MICI
- Neuro : polyradiculonévrite type GB, myélite, méningocencéphalite
- Myocardite, péricardite
- Thromboses
- Pneumonie interstitielle
- Rupture splénique
- AHAI, SAM
- Hépatite
- Uvéite, rétinite

FDR :

> 65 ans, IRC, grossesse, cancer solide évolutif

CMV : tableaux cliniques

Infection materno-foetale

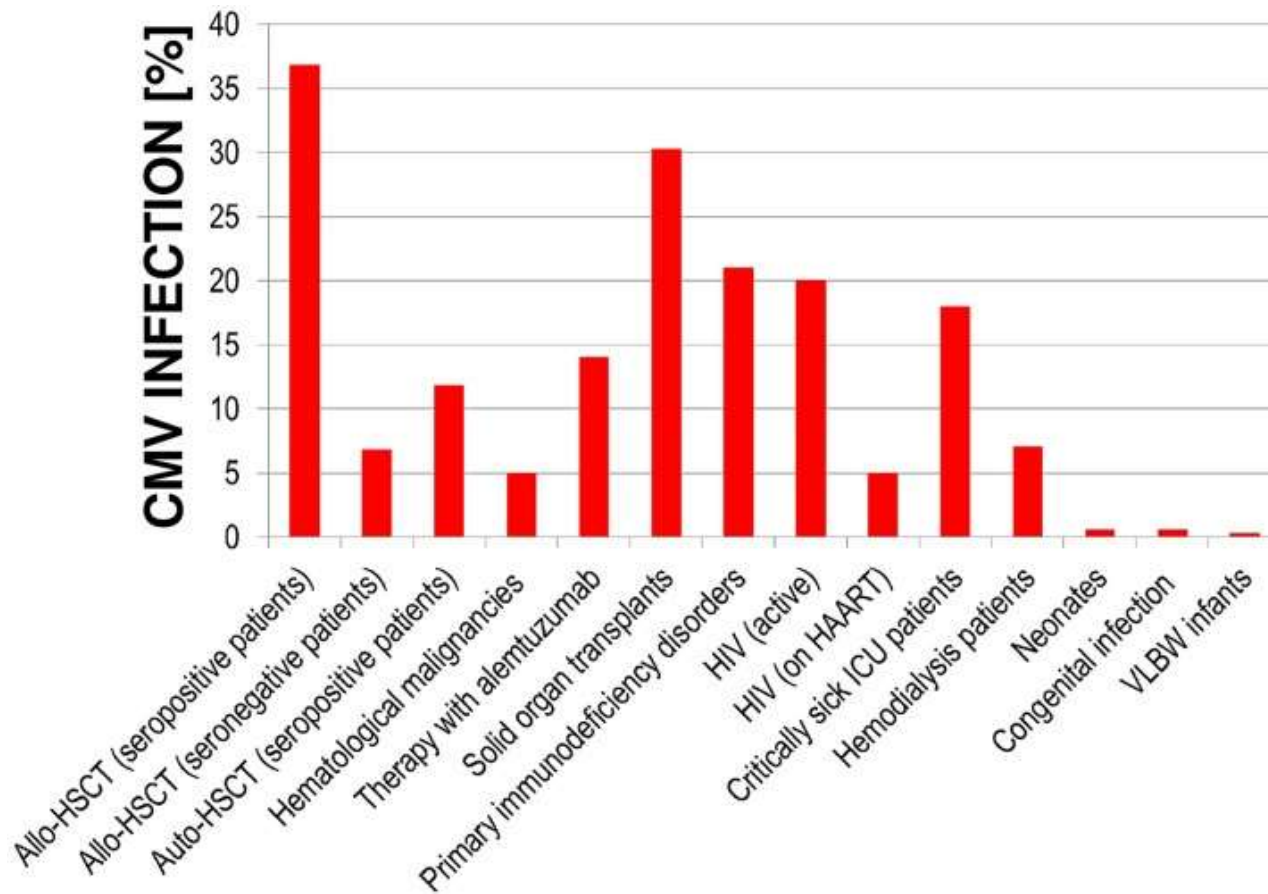
- **1^{ère} cause d'embryofoetopathie dans les pays industrialisés**
- En France, environ 45% des femmes enceintes séronégatives
0,6%-1,4% primo-infection pendant la grossesse
- Primo-infection ou réactivation
- **Si primo-infection, risque de transmission materno-foetale = 40%.**
- Environ 50 cas d'infection congénitale sévère à CMV/an (**++ si 1^{er} semestre**)

CONSÉQUENCES :

- **Mort foetale in utero, décès néonataux précoces (4%), RCIU, prématurité**
- 13% symptomatiques à la naissance
30 à 40% de séquelles neurosensorielles : retard psycho-moteur, surdité uni ou bilatérale, retard de langage, cécité
- 87% asymptomatiques à la naissance avec 13% d'anomalies sensorielles
apparition secondaire jusqu'à 1 à 5 ans

CMV : tableaux cliniques

Chez l'immunodéprimé



Groupes à risque :

- Allogreffés de moelle
- TOS
- Immunodépressions primitives
- PVVIH
- Autogreffés de moelle
- Hémopathies malignes

⇒ **IMMUNODÉPRESSION CELLULAIRE +++**

⇒ Différents modes :

**primo-infection
exogène (sur greffon)
ou réactivation**

+ Nouveaux IS : antiPD1 – colite AI/CMV

Styczynski Infect Dis Ther. 2018

CMV en TOS

Ennemi public n°1

- Complications infectieuses = 1^{ère} cause de mortalité
- Infection à CMV = complication infectieuse la + fréquente
- Epidémiologie

	Sans traitement		
	D+/R-	D+/R+	D-/R+
Infection/Maladie	68%	63%	50%
	Avec prophylaxie à 3 mois		
Infection	51%	25%	23%
Maladie	20%	5%	2%

CMV : définitions

- **Définitions**

- Infection à CMV = réplication virale détectable (sang ou organe)

- Maladie à CMV = réplication symptomatique

- syndrome viral = fièvre, AEG, leucopénie et/ou thrombopénie

- atteinte d'un ou de plusieurs organes

- **PCR CMV**

- Seuil de détection : 350 UI, variabilité +/- 500 UI/ml

- Faible si <1000 UI/ml (3 log)

- Modéré si compris entre 1000 et 10 000 UI/ml (3 à 4 log) ← TTT

- Elevé si > 10 000 UI/ml (> 4 log)

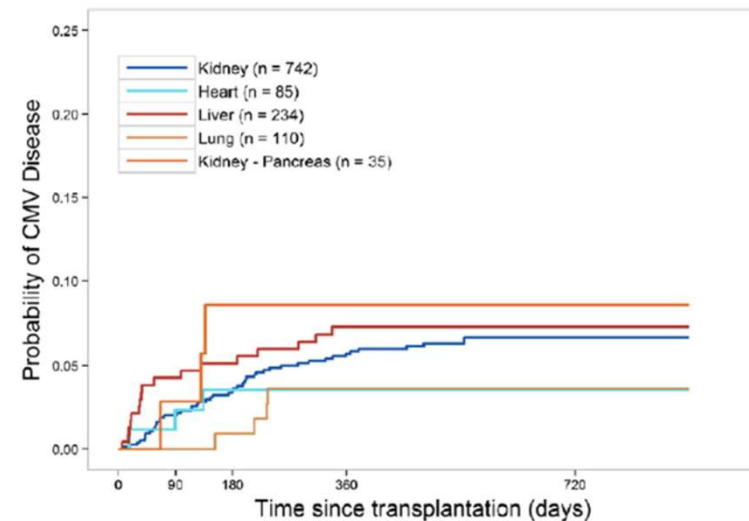
- **Recommandations**

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, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

Facteurs de risque

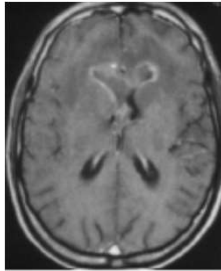
- Statut donneur/receveur
- Augmentation de la charge virale circulante
- Intensité/type d'immunosuppression
 - anticorps anti-lymphocytaires
 - rejet aigu
 - hypogammaglobulinémie
- Type d'organe transplanté
 - rein, cœur, foie: 8 à 35%
 - pancréas: 50%
 - poumon: 70 à 80%
- Greffe de CSH
 - corticothérapie
 - GVH
 - alemtuzumab en conditionnement ou pour GVH
 - greffe de sang de cordon/donneur non apparenté



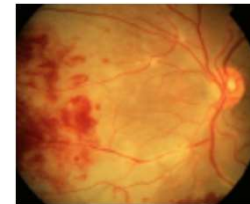
CMV en TOS

EFFETS DIRECTS

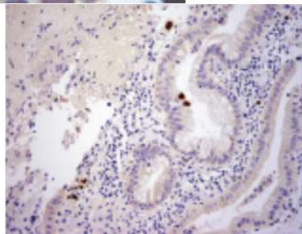
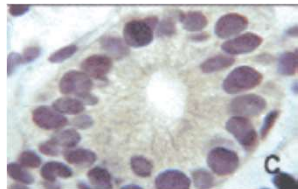
Encéphalite



Rétinite



Colite, hépatite, oesophagite, cholécystite, pancréatite



Pneumonie



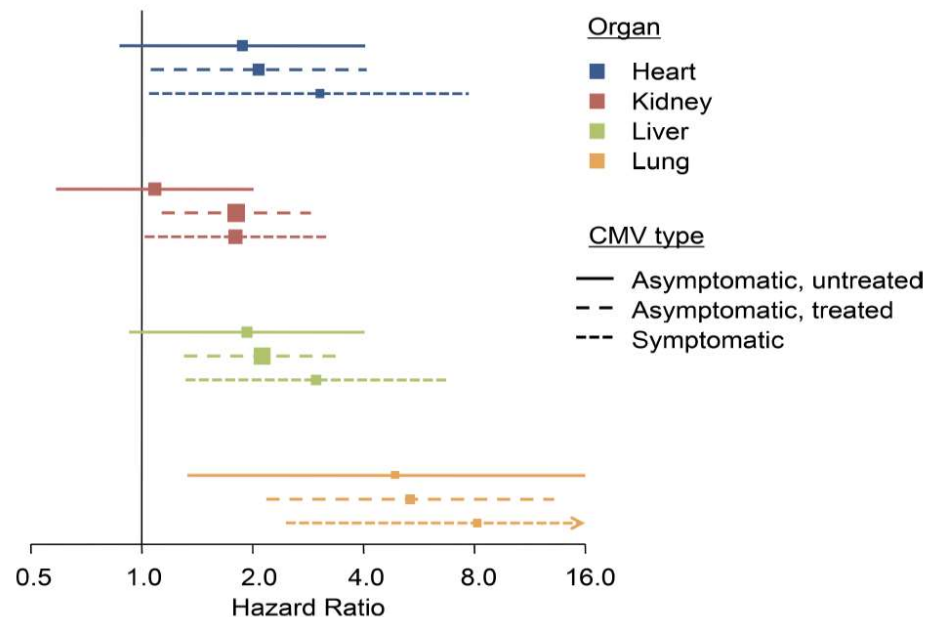
CMV en TOS

EFFETS INDIRECTS

Risque de rejet

Cohorte suisse

917 rein, 237 foie, 163 poumons, 97 cœur



↗ Infections opportunistes

↗ Lymphomes EBV induits

↗ Sténoses artérielles

Maladies veino-occlusives

Bronchiolite oblitérante

Coronarite

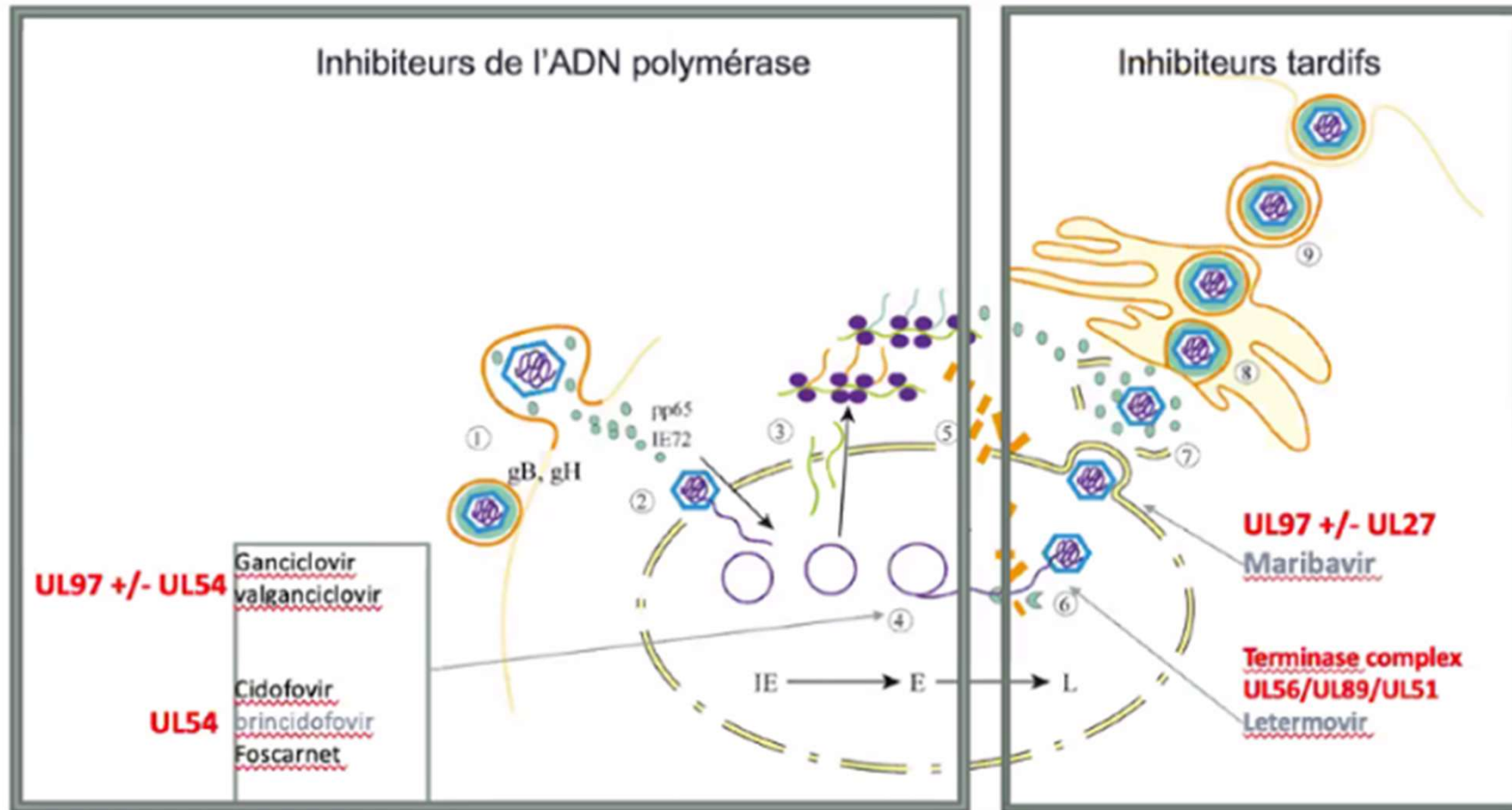
...

→ Risque de rejet aigu dans les 4 semaine suivant PCR CMV+

→ Moins de perte de greffons chez les D-/R- à 2 ans

CMV : Antiviraux

2 générations

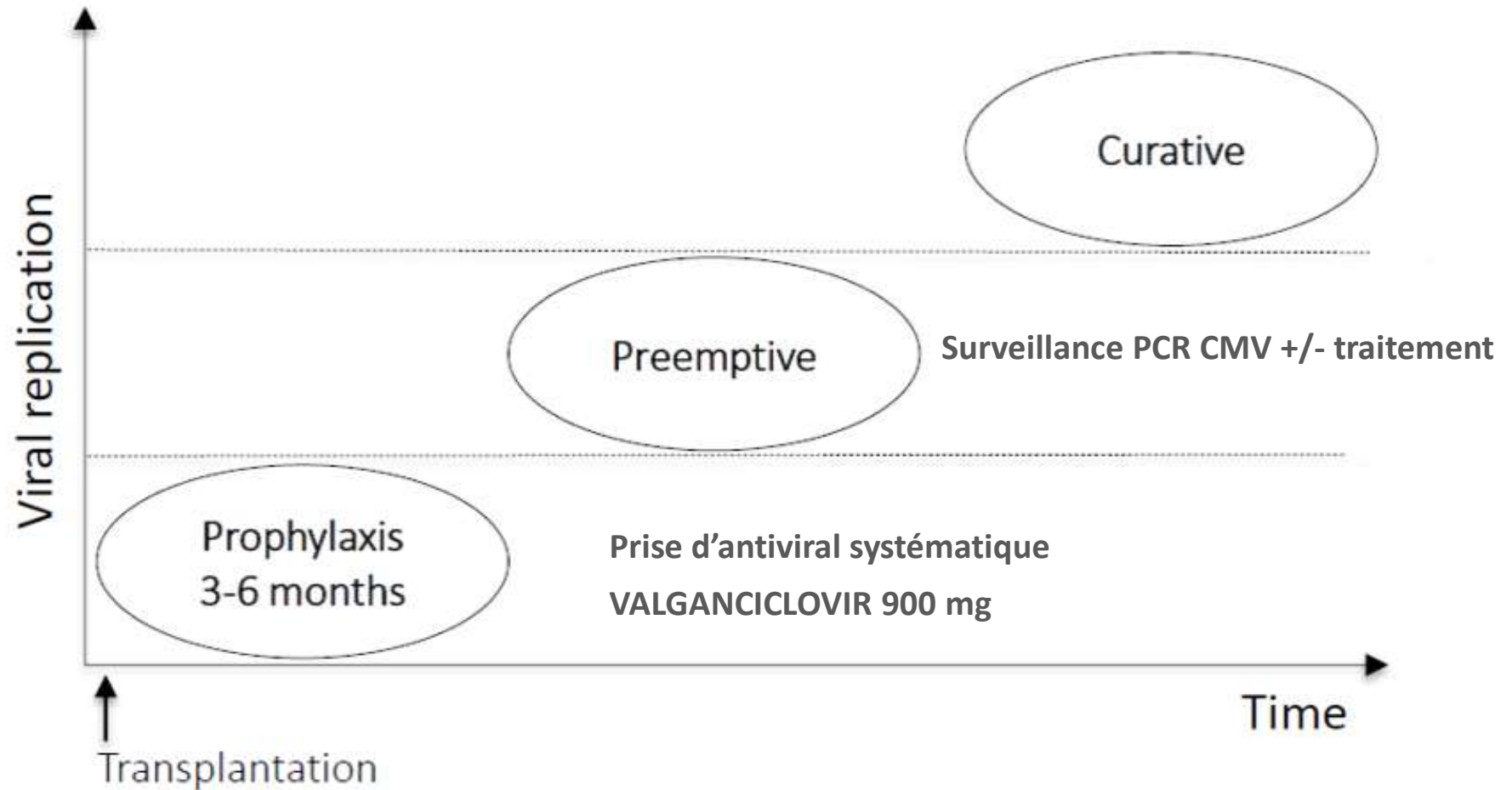


	GANCICLOVIR (GCV)	VALGANCICLOVIR (VGCV)	FOSCAVIR	MARIBAVIR	LETERMOVIR
Cible	UL97, UL54		UL54	UL54	UL56
Spectre	CMV, HSV, VZV, HHV-6				CMV
Administration	IV	PO	IV		PO/IV
Toxicité & Interactions	Neutropénie(15%) (CI en cas de PNN < 500 / PQ < 25 000) Neuropsy (convulsion, 3%)		Tubulopathie (30%), ulcérations génitales	- 45% dysgeusie - Céphalées - Tb dig - Interactions CYP3A	Intéactions +++ : -Inhibiteur CYP3A4 (ciclo, tacro) -Inducteur CYP2C9/CYP2C19 (Vfend)
Surveillance	NFS , Fonction rénale		Fonction rénale	Fonction rénale	
Indication & Poso	- PROPH : 5 mg/kg/j - CURATIF : 5mg/kg/x2/j	- PROPH : 900 mg/j - CURATIF : 900mg x2/j	- PROPH : 90 mg/kg/j - CURATIF : 90 mg/kg/x2/j	CURATIF : 400 mgx2	PROPH : - 480 mg/j - 240 mg/j si co- administration ciclosporine
Autres	Dosage +++				

Prévention CMV en TOS

PREVENTION

2 stratégies



Prévention CMV en TOS

	Prophylaxis	Pre-emptive therapy
Early CMV DNAemia/ infection	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy
Late CMV (infection/disease)	Common	Rare
Resistance	Uncommon	Uncommon (with weekly testing)
Ease of implementation	Relatively easy	More difficult
Prevention of other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown
Costs	Drug costs	Monitoring costs
Safety	Drug side effects	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown
Graft survival	May improve	May improve

Prévention CMV en TOS

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 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

Variabilité inter-centres sur stratégie/durée/organe +++

Approche « hybride » séquentielle

ET A LILLE ?

SOT rénale

- Prophylaxie primaire par VGCV :
 - D+/R- & R+ avec ATG
 - 3-6 mois (mismatch)
- Stratégie préemptive :
 - D-/R- et R+ sans ATG
 - Seuil : 3,1 log x2
 - Traitement par VGCV
- Traitement curatif :
 - CV > 4 log ; malabsorption ; atteinte sévère : GCV ; sinon : VGCV
 - Durée 2-3 semaines + 2 PCR neg
 - Relais par prophylaxie secondaire pendant \geq 1 mois

SOT cœur

- Prophylaxie primaire par VGCV :
 - 3 mois si R+
 - 6 mois si D+/R-
- Traitement curatif :
 - CV > 3,5 log ; malabsorption ; atteinte sévère : GCV ; sinon : VGCV
 - Durée 3 semaines + 2 PCR neg
 - Prophylaxie secondaire systématique \pm prolongée

Letermovir

- AMM en septembre 2018 pour la prophylaxie primaire des patients R+ receveurs de CSH (PREVYMIS®)

- Prophylaxie II ?



LETERMOVIR FOR PROPHYLAXIS OF CMV INFECTION OR DISEASE IN ALLOGENEIC HCT RECIPIENTS: EXPERIENCE OF SECONDARY PROPHYLAXIS IN THE FRENCH COMPASSIONATE PROGRAM

Christine Robin¹, Sophie Ducastelle-Lepretre², Anne Thiebaut³, Regis Peffault de la Tour⁴, Patrice Ceballos⁵, Marion Masure⁶, Thierry Allavoine⁷, Nathalie Benard⁸, Marie Therese Rubio⁹, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁰, Amir Guidoum⁸, Sophie Alain¹¹, Catherine Cordonnier¹²

- 73 patients greffés de CSH en prophylaxie II

LTV 480 mg/j (240 mg si ciclosporine)

5,5 % de réplication/CMV maladie sous prophylaxie

- Prévention chez le TOS ?

Single-center experience with use of letermovir for CMV prophylaxis or treatment in thoracic organ transplant recipients

Shambhu Aryal¹ *Transpl Infect Dis.* 2019¹

Letermovir as Salvage Therapy for CMV Infection in Transplant Recipients

Pakpoom Phoompoung *Transplantation.* 2019

Use of Letermovir for Salvage Therapy for Resistant Cytomegalovirus in a Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient

Jacob T. Kilgore

CMV : traitement

CURATIF

- Choix de l'antiviral en fonction du type d'infection, de la sévérité, des toxicités attendues, de l'exposition antérieure

1^{ère} ligne

- **VALGANCICLOVIR PO 900 mg/12h**
 - si infection **modérée**
 - sans atteinte d'organe
 - sans risque de malabsorption

Sinon GANCICLOVIR IV 5 mg/kg/12h

2^{ème} ligne

- **FOSCAVIR IV 5 mg/kg/12h**

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, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

CMV : traitement

CURATIF

- **Durée de traitement**

 - **TOS: 2 semaines au minimum**

 - surveillance PCR/sem
 - arrêt à l'obtention de 2 PCR négatives
 - puis discussion prophylaxie II

- **Adaptation fonction rénale**

 - Cockroft
 - dosage des antiviraux si insuffisance rénale ou échec

- **Levée d'immunosuppression**

 - baisse des corticoïdes
 - arrêt du CELLCEPT
 - seuils abaissés pour les anticalcineurines
 - switch vers l'everolimus (action anti CMV)

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, MD⁷
on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

ET A LILLE ?

SOT rénale

- Prophylaxie primaire par VGCV :
 - D+/R- & R+ avec ATG
 - 3-6 mois (mismatch)
- Stratégie préemptive :
 - D-/R- et R+ sans ATG
 - Seuil : 3,1 log x2
 - Traitement par VGCV
- Traitement curatif :
 - CV > 4 log ; malabsorption ; atteinte sévère : GCV ; sinon : VGCV
 - Durée 2-3 semaines + 2 PCR neg
 - Relais par prophylaxie secondaire pendant \geq 1 mois

SOT cœur

- Prophylaxie primaire par VGCV :
 - 3 mois si R+
 - 6 mois si D+/R-
- Traitement curatif :
 - CV > 3,5 log ; malabsorption ; atteinte sévère : GCV ; sinon : VGCV
 - Durée 3 semaines + 2 PCR neg
 - Prophylaxie secondaire systématique \pm prolongée

Toxicité des antiviraux



Infection à CMV



VGCV GCV

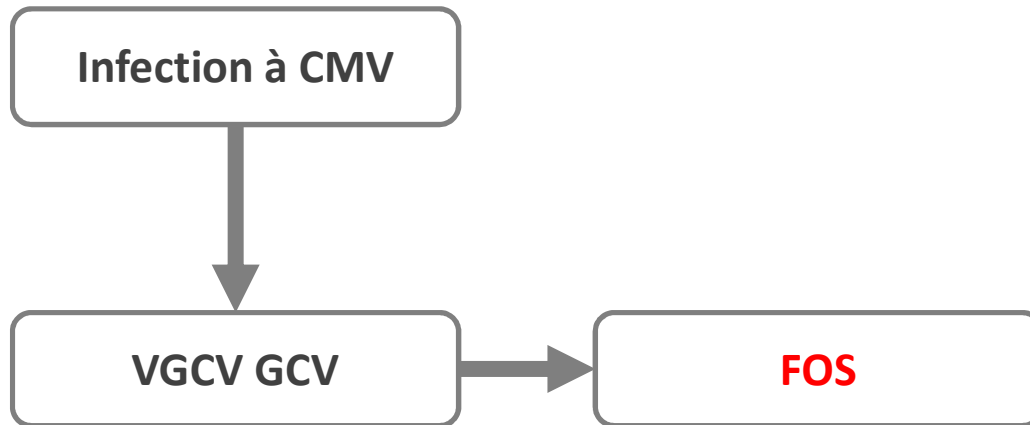
Toxicité médullaire

- RCP: ne doit pas être utilisé si PNN < 500, Pl < 25 000, Hb < 8
- Toxicité accrue en cas d'insuffisance rénale
- Neutropénie, anémie = effet secondaire très fréquent (1/10)

Alternatives

- Surdosage?
- Arrêter les autres molécules myélotoxiques (TMP/SMX)
- Facteurs de croissance
- Diminution des doses ? Risque de résistance +++

Toxicité des antiviraux



Toxicités - effet secondaires très fréquents (1/10)

- Insuffisance rénale
- Troubles électrolytiques - chélation des ions métalliques
- Thrombocytopénie, anémie
- Action caustique mécanique sur les voies urinaires

Alternatives

- Surdosage?
- Arrêter les autres molécules néphrotoxiques
- Hydratation, supplémentation, dialyse...

CMV : infections complexes

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE



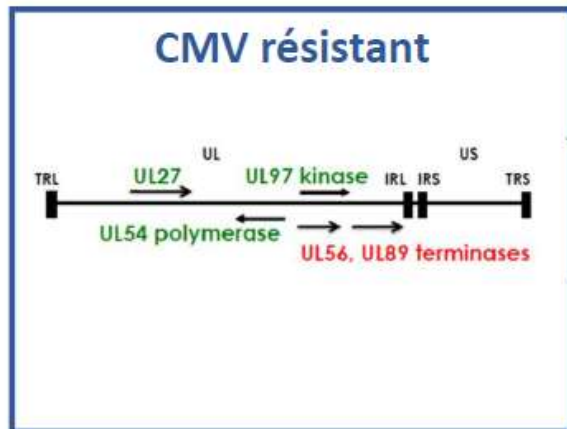
IMMUNOCOMPROMISED HOSTS: David R. Snydman, Section Editor

Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials

Roy F. Chemaly,¹ Sunwen Chou,² Hermann Einsele,³ Paul Griffiths,⁴ Robin Avery,⁵ Raymund R. Razonable,⁶ Kathleen M. Mullane,⁷ Camille Kotton,⁸ Jens Lundgren,⁹ Takashi E. Komatsu,¹⁰ Peter Lischka,¹¹ Filip Josephson,¹² Cameron M. Douglas,¹³ Obi Umeh,¹⁴ Veronica Miller,¹⁵ and Per Ljungman^{16,17}, for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum

Objectifs sous traitement

- 0,5 à 1 log/sem (rebond possible J8-J15)
- indétectabilité J21 sauf CV initiale élevée



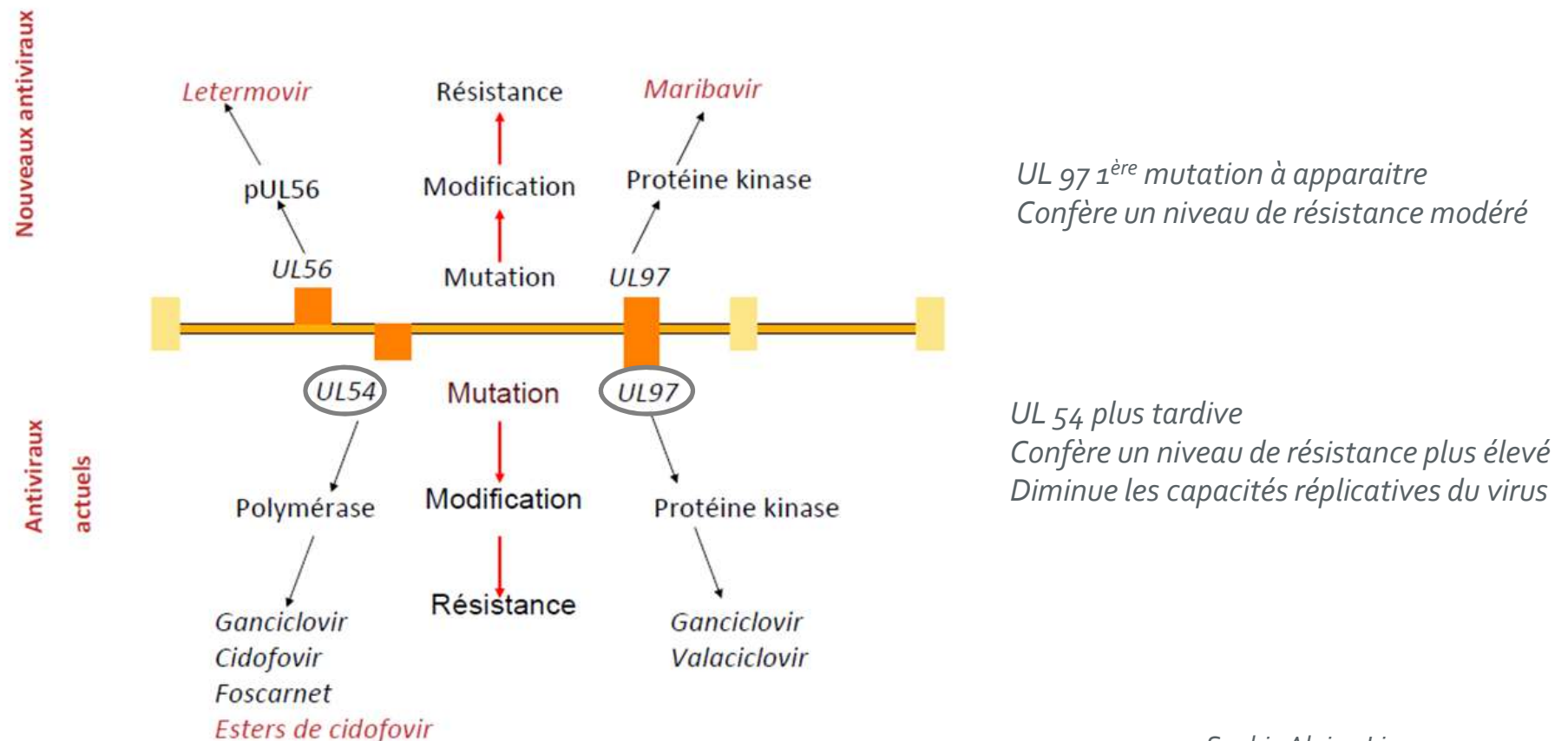
CMV réfractaire

= patient non répondeur
CV stable ou croissante
après 14 j d'AV bien
conduit et recherche de
résistance négative



CMV : résistance

- Persistance (ou réapparition) d'une réplication virale après au minimum 2 semaines consécutives de traitement efficace
- Mutation des polymérase virales



CMV : résistance



7,18% (184 SOT)

31% multigreffe > 18% Tpulm > Autres TOS

Pas d'impact de la prophylaxie, évènement tardif



- Facteurs de risque

Mismatch

Intensité de l'immunosuppression

Charge virale élevée en début de traitement

Virémie intermittente

Exposition à un antiviral curatif > 3 mois

Multiples changements de dose/molécules

Dosages sub-optimaux (insuffisance rénale, inobservance, malabsorption...)

Nature de la greffe

N'augmente pas avec la prophylaxie primaire

Pas de différence claire stratégie pré-emptive/préventive

CMV : résistance

Suspect drug resistance if cumulative GCV exposure >6 weeks [1] and treatment failure [2] after >2 weeks of ongoing full dose GCV or VGCV

Algorithme d'experts *Kotton Transplantation 2018*

Decrease immunosuppressive therapy if possible

Severe CMV disease present (see text)

yes
FOS (add or switch)

no
Full or high dose [3] GCV

and concurrently

Obtain genotypic test data: UL97 and UL54

No mutation detected [4]

Full dose GCV optimize dosing and host factors

Test specimen from diseased site if applicable

UL97 mutation only

GCV EC50 >5x [5]

no
High dose GCV [3]

yes

Full dose FOS

UL54 mutation ± UL97 mutation

FOS-R mutation

no

CDV [6]

yes

CDV-R mutation

no

CDV [6]

yes

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.

Tolérance

Inhibiteurs spécifiques et non spécifiques

CMV : maribavir

Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial

Robin K. Avery,¹ Sophie Alain,² Barbara D. Alexander,³ Emily A. Blumberg,⁴ Roy F. Chemaly,⁵ Catherine Cordonnier,⁶ Rafael F. Duarte,⁷ Diana F. Florescu,⁸ Nassim Kamar,⁹ Deepali Kumar,¹⁰ Johan Maertens,¹¹ Francisco M. Marty,^{12,a} Genovefa A. Papanicolaou,^{13,14} Fernanda P. Silveira,¹⁵ Oliver Witzke,¹⁶ Jingyang Wu,¹⁷ Aimee K. Sundberg,¹⁸ and Martha Fournier¹⁸; for the SOLSTICE Trial Investigators^b

Clinical Infectious Diseases

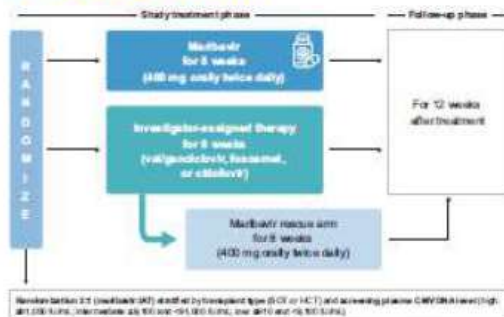
MAJOR ARTICLE

INTRODUCTION

This was a phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir compared with IAT in HCT and SOT recipients with CMV infections refractory to most recent treatment, with or without resistance to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, and/or cidofovir.



STUDY DESIGN



STUDY ENDPOINTS



The primary endpoint was confirmed CMV viremia clearance at the end of Week 8 (regardless of premature treatment discontinuation).



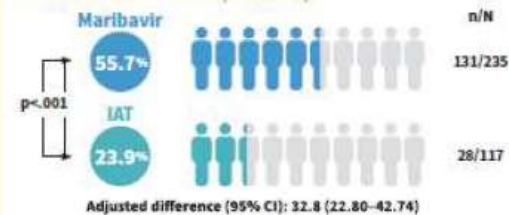
The key secondary endpoint was a composite of confirmed CMV viremia clearance and symptom control at the end of Week 8, maintained through Week 16 after receiving exclusively study-assigned treatment.

RESULTS

352 patients were randomized (maribavir, n=235; IAT, n=117)

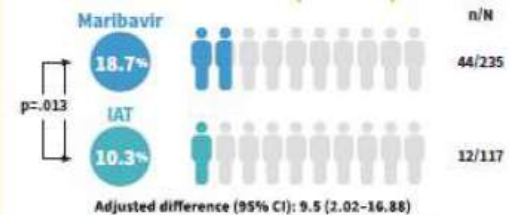


PRIMARY ENDPOINT (WEEK 8)



A significantly higher proportion of patients treated with maribavir achieved the primary endpoint of confirmed CMV viremia clearance at Week 8 compared with IAT.

KEY SECONDARY ENDPOINT (WEEK 16)



A greater proportion of patients treated with maribavir achieved the composite key secondary endpoint of CMV viremia clearance and symptom control at Week 8, with maintenance through Week 16 compared with IAT.

SAFETY



Median (range) duration of exposure was 57 (2-64) days with maribavir and 34 (4-64) days with IAT.



Fewer patients discontinued maribavir than IAT due to TEAEs (13.2% vs 31.9%).



Dysgeusia was the most frequently reported TEAE in the maribavir group (maribavir: 37.2%; IAT: 3.4%).



Maribavir was associated with less acute kidney injury versus foscarnet (8.5% vs 21.3%) and neutropenia versus valganciclovir/ganciclovir (9.4% vs 23.9%).



One patient per treatment group had fatal treatment-related TEAEs.

CONCLUSIONS

Maribavir was superior to IAT for cytomegalovirus viremia clearance, and viremia clearance plus symptom control, with maintenance of these effects post-therapy in transplant recipients with refractory cytomegalovirus infections with or without resistance.

Maribavir demonstrated an improved safety profile versus

FDA NEWS RELEASE

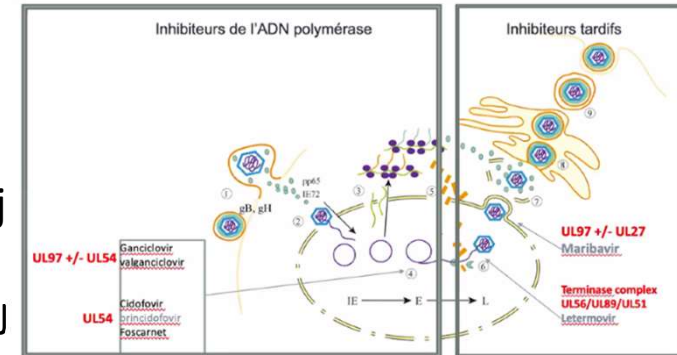
FDA Approves First Treatment for Common Type of Post-Transplant Infection that is Resistant to Other Drugs

Approval is for Cytomegalovirus, a Type of Herpes Virus

Antiviraux de 4^{ème} ligne

CIDOFOVIR

- cible UL 54, résistance croisée FOS
- efficacité limitée in vitro
- 5 mg/kg/sem 2 sem puis entretien 5 mg/kg/15j
 - Toxicité rénale +++
 - Indication = co-infection adénovirus, J



(BRINCIDOFOVIR)

- 40 à 100 fois plus actif que le cidofovir avec meilleure biodisponibilité
- même profil de résistance
- étude SUPPRESS phase III en prophylaxie patients CSH R+
- ATU France
- Efficacité 50%, émergence de résistance sur malabsorption, toxicité digestive et rénale
- arrêt de ATU CMV, indication pour Adénovirus puis arrêt complet

IgG anti CMV

Ig poolées enrichies en IgG spécifiques anti CMV

CYTOTECT®

CYTOGAM®

Faible niveau de preuve

Limite diffusion cellule à cellule

Retour enquête Foch 2015-2017 :

22 transplantés pulmonaires

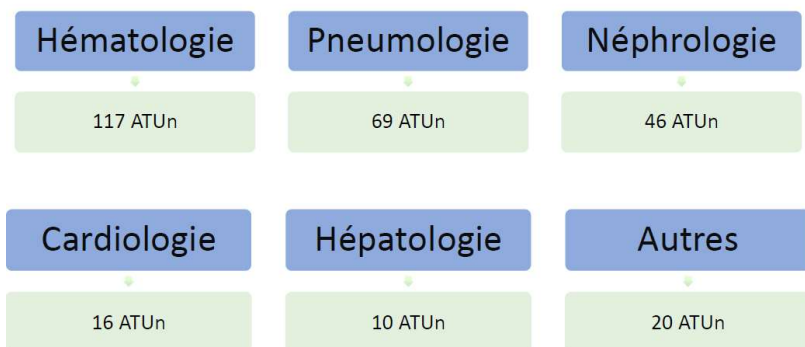
1/3 prophylaxie, 2/3 curatif dont 70% en association avec AV

Rescue +++ essentiellement pour toxicité du valganciclovir

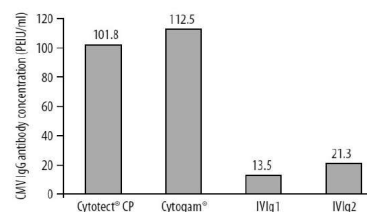
Succès 66-68% en association

Stratégie d'épargne AV ?

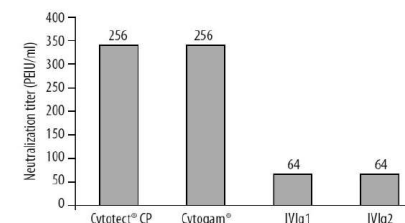
France : ATU nominative en « rescue therapy »



CMV Ig antibody concentration



Neutralization titer



PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

CYTOTECT CP BIOTEST 100 U/mL
Solution pour perfusion
Immunoglobuline humaine du cytomegalovirus

Statut du médicament :
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn)

Novembre 2019

Agence nationale de sécurité du médicament et des
produits de santé (ANSM)
ATU
143-147 Bd Anatole France, 93285 Saint Denis Cedex
E-mail: abu@ansm.sante.fr

Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation
BIOTEST Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5, D-63303 Dreieich, ALLEMAGNE
Tel: +49 6103 801 0 / Fax: +49 6103 801-150
Email: mail@biotest.de

Représenté par

BIOTEST France
45-47 rue d'Hauteville, 75010 Paris
Tél: 01 84 17 56 20 / Fax: 01 84 17 51 20
Email: mail.fr@biotest.com

Cellule ATUn Cytotect CP
Société Surax, 10 Rue Gutenberg, 37300 Joué les Tours
Tél: 0800 006 114 / Fax: 02 46 99 03 78
Email: cytotectcp@suraxipharma.fr

Germer, 2016

A Roux, données non publiées

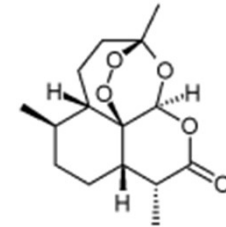
Inhibiteurs non spécifiques

ARTESUNATE

Inhibition de l'expression des protéines très précoces du CMV

Données cliniques limitées

- posologie 100 mgx2/jr
- Phase II en ttt préemptif en CSH avec efficacité dans 50% des cas
- ATU de sauvetage



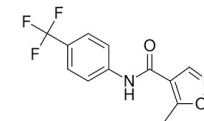
Données de synergie in vitro Artésunate - MARIBAVIR

LEFLUNOMIDE

Inhibiteur de la synthèse des pyrimidines = inhibe les étapes tardives du cycle viral

Données cliniques très limitées

- environ 50 patients en TOS
- posologie 100 mg/jr J1-J3
- délai de réponse long
- environ 50% de réponse soutenue
- effets secondaires 35% de diarrhées

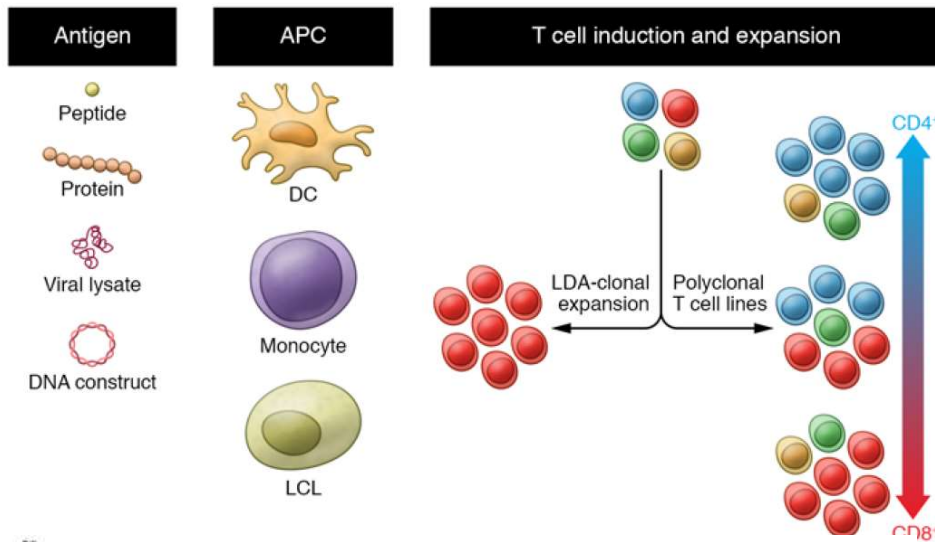


Lymphocytes anti-CMV

Immunotherapy for transplantation-associated viral infections

J Clin Invest. 2017¹

Claire Roddie^{1,2} and Karl S. Peggs^{1,2}

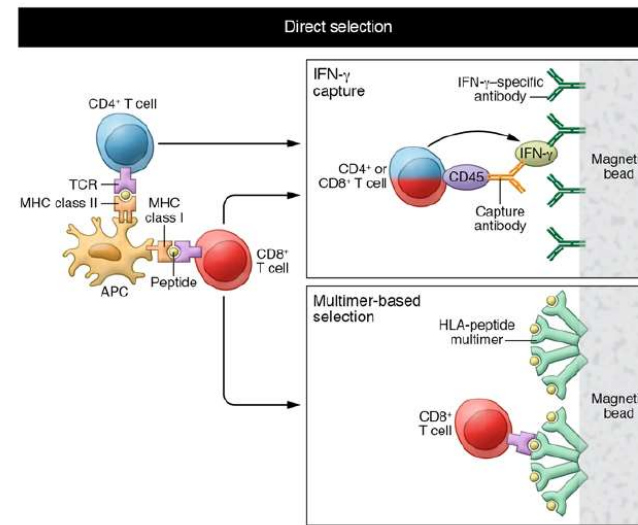


The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

CMV-specific T-cell transfer for refractory CMV infection after haplo-identical stem cell transplantation: the quantitative and qualitative immune recovery for CMV

Pei et al., *J Infect Dis* 2017



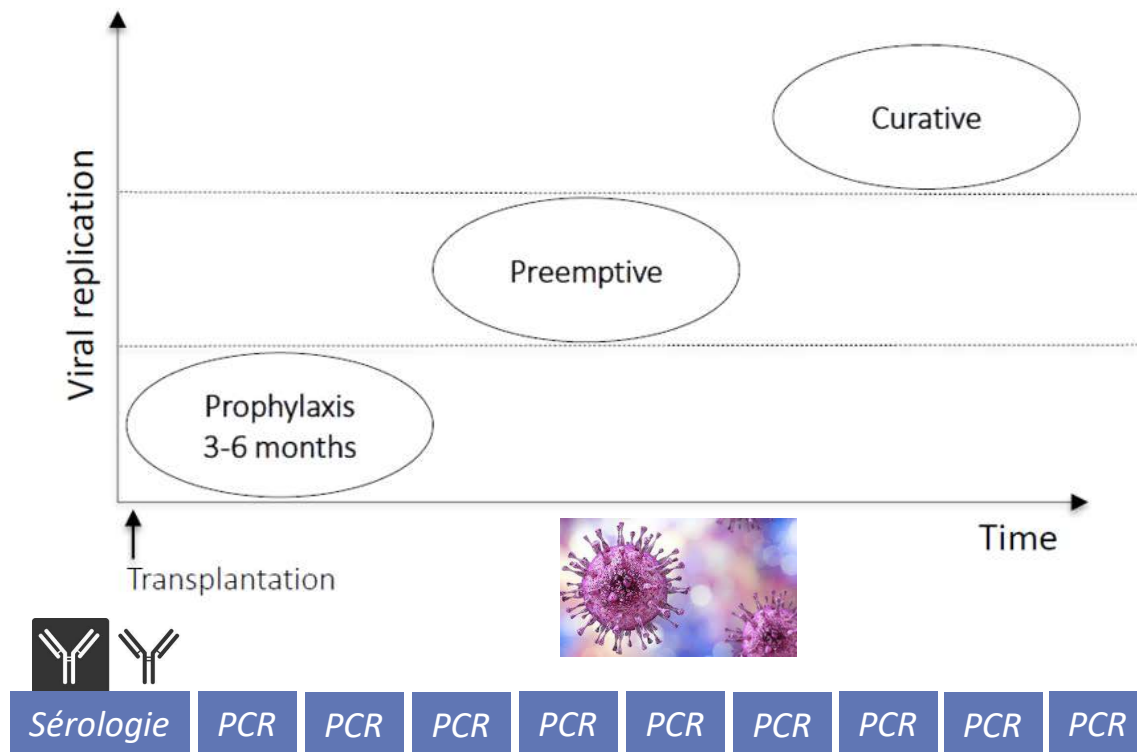
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Autologous adoptive T-cell therapy for recurrent or drug-resistant CMV complications in solid organ transplant recipients: a single-arm open-label phase I clinical trial

Smith et al., *Clin Infect Dis* 2018

CMV : stratégie



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, MD⁷ on behalf of the The Transplantation Society International CMV Consensus Group

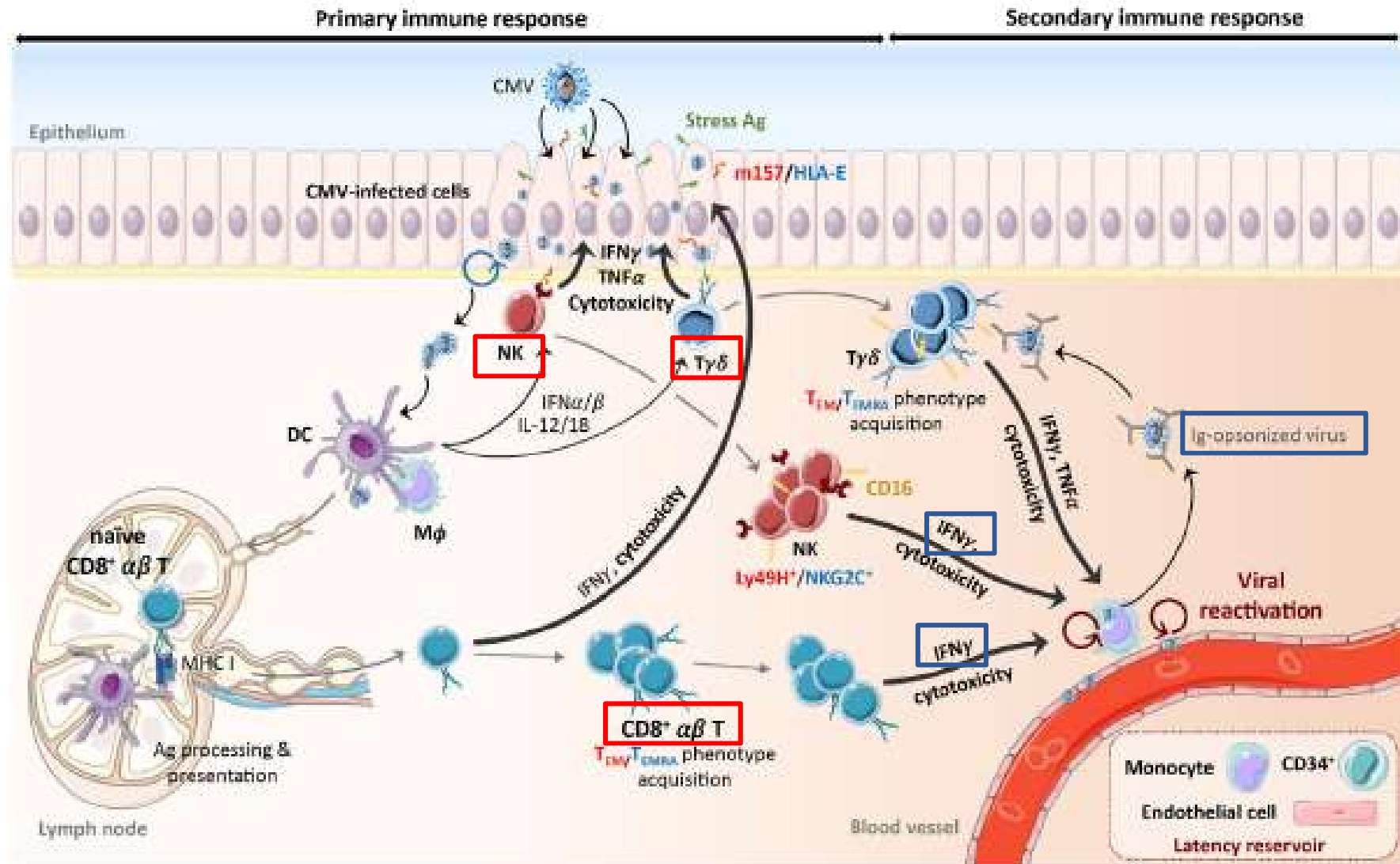
	TOS	Maladie CMV
R+	60%	10%
D+/R-	25%	20%
D-/R-	15%	-

Besoin

→ d'AV moins toxiques

→ stratégies personnalisées d'évaluation du risque

Réponse immunitaire anti CMV



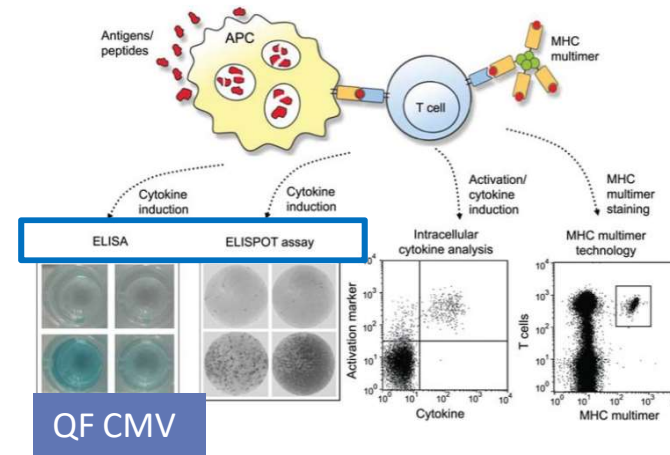
CMV

Sester J Lab Med 2008

Mieux évaluer le risque ?

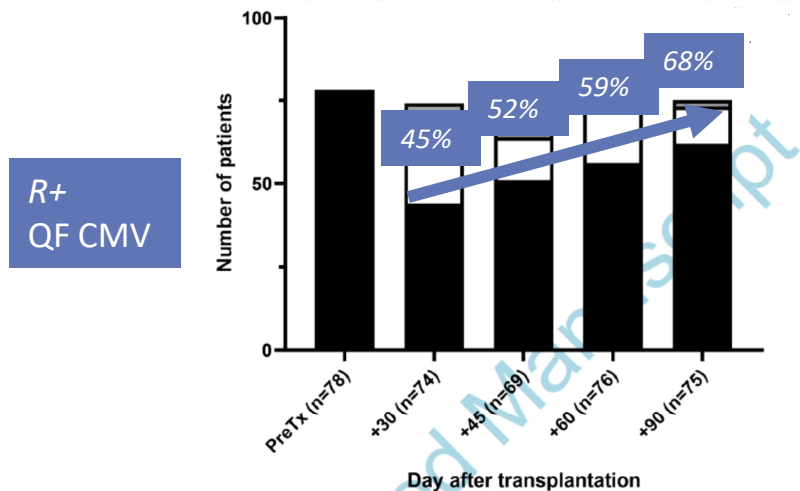
Immunité anti-CMV

Principe = détection de la production d'Interferon γ par les cellules activées avec des peptides du CMV ou lysats de cellules infectées



Pretransplant CMV-specific T-cell immunity but not dose of antithymocyte globulin is associated with recovery of specific immunity after kidney transplantation

Paez-Vega CID 2021



→ Arrêt de prophylaxie I

45% à J30, réduction > 50% patients
9% neutropénie arrêt précoce vs 37,8%
Pas de sur risque infection à CMV

Tests immunitaires CMV

TABLE 3.

Potential clinical uses and management based on CMV-specific immune monitoring

= « Promising tools » depuis 10 ans

Clinical settings	Viral load	Immune monitoring result ^a	Action	Interpretation
Pretransplant				
Pretransplant R+		Neg	Prophylaxis or surveillance	Indicates low level protection
Pretransplant Seropositive patients with potential passive antibodies		Neg		Passive immunity; T cells are not transferred
		Pos		True Infection
Posttransplant prophylaxis				
End of prophylaxis		Pos	Stop prophylaxis	Indicates protection
		Neg	Continue prophylaxis or stop prophylaxis and do surveillance	Indicates lack of protection
Posttransplant preemptive therapy				
Asymptomatic R+ patients (>1 month posttransplant)	Neg	Pos	Continue surveillance	Low risk, indicates protection
	Neg	Neg	Close surveillance	Increased risk, indicates lack of protection
	Pos	Pos	No treatment; close monitoring	Low risk, indicates sufficient immunity
	Pos	Neg	Treatment	Indicates lack of protection
End of treatment	Neg	Pos	Stop treatment	Low risk of relapse, sufficient immunity
	Neg	Neg	Secondary Prophylaxis	High risk of relapse, lack of protection

^aPositive (or Negative) immune monitoring result suggests a threshold has been established, and that patients are at low (or high) risk of complications. Detailed information to look and time treatment initiation

Problématiques accessibilité, standardisation outil

- **Stratégies reposant sur EVEROLIMUS : restauration de l'activité lymphocytaire ?**



To be continued...

