Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Université de Lille

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

26ème JRPI - Actualités CMV
10 octobre 2019

Nouveaux anti-CMV

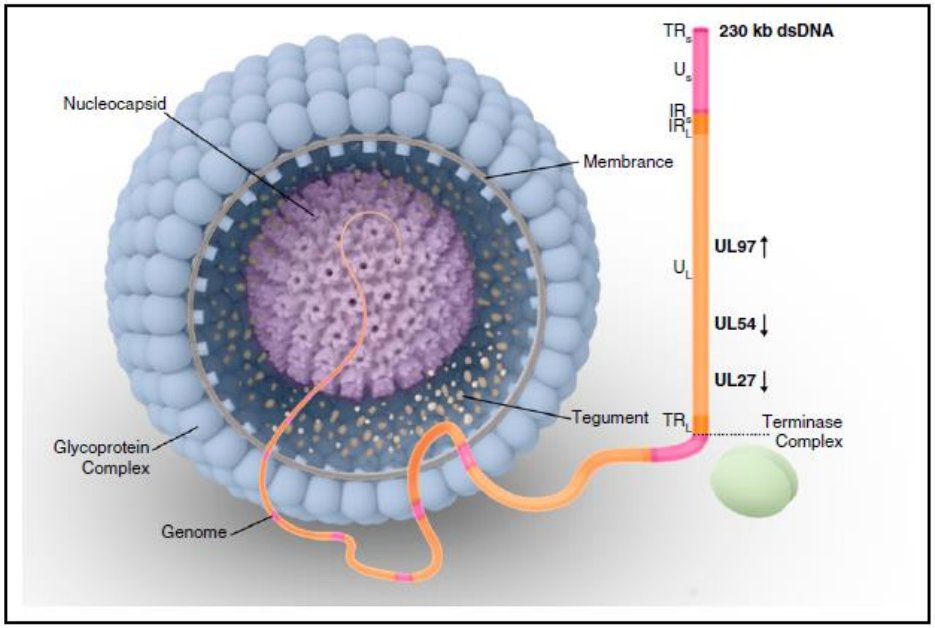
Dr. Fanny Vuotto fanny.vuotto@chru-lille.fr

Service de Maladies infectieuses
Centre Hospitalier universitaire de Lille

CMV

- Béta herpes virus humain

- Tropisme étendu pour les cellules
  - épithéliales
  - fibroblastiques
  - souches hématopoïétiques



El Chaer Blood 2016

- Infection des cellules dendritiques et dissémination hématogène

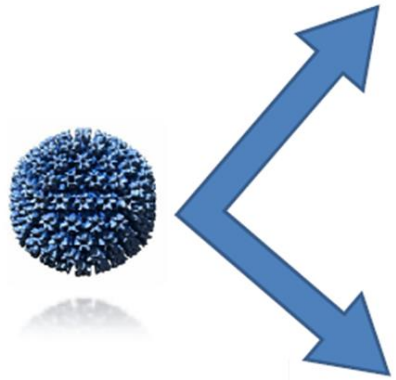
- Echappement au système immunitaire et latence dans les précurseurs médullaires et cellules endothéliales

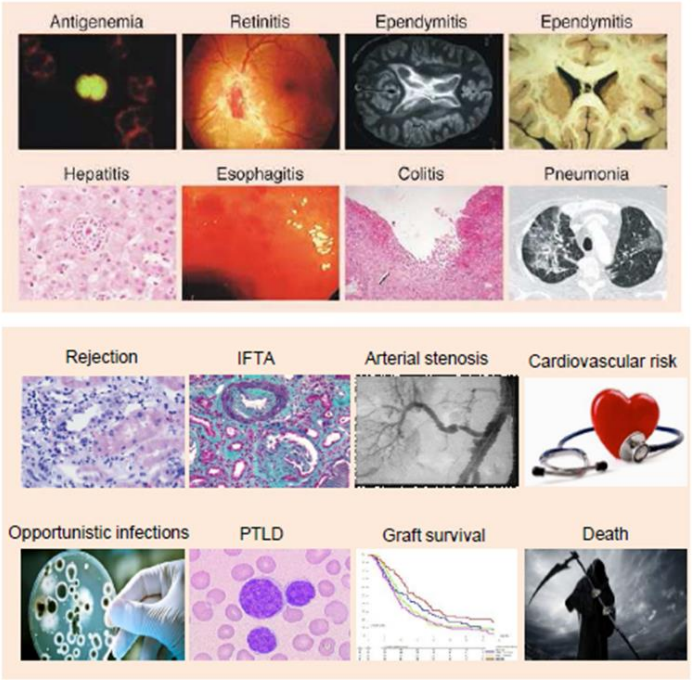
CMV

Ennemi public n°1 en transplantation

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

Effets DIRECTS



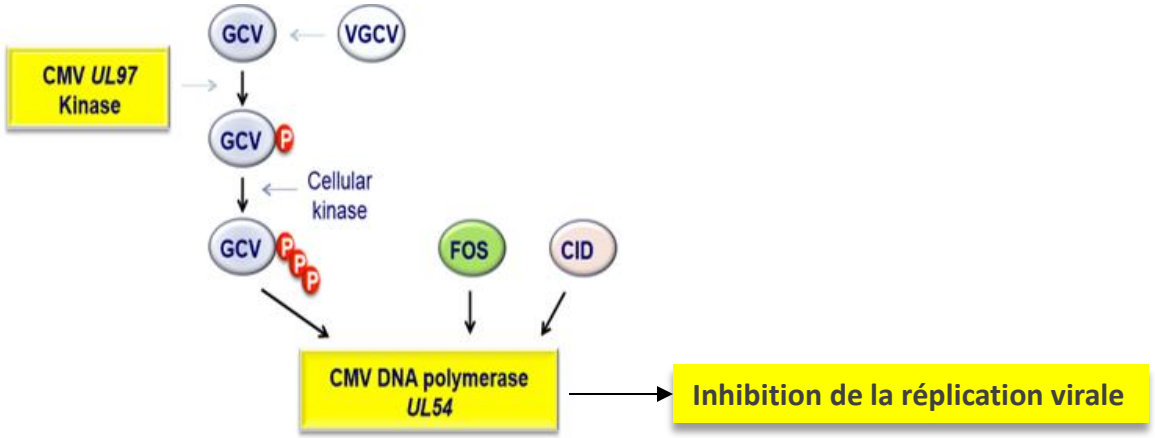


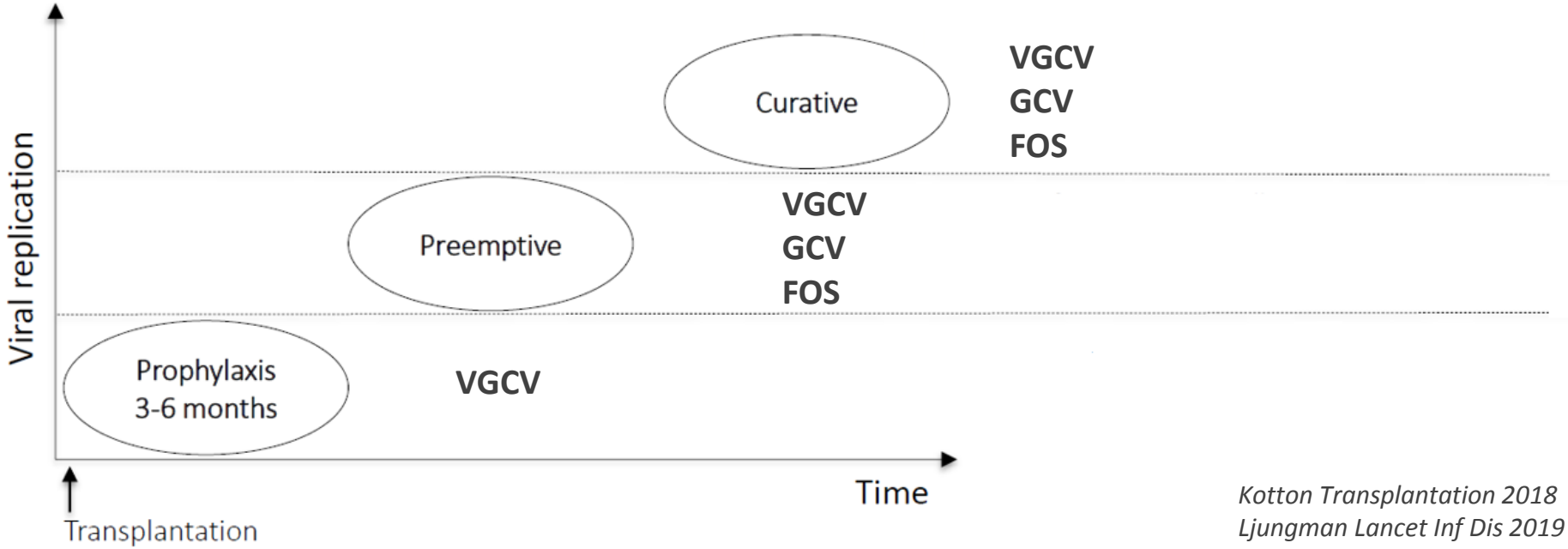
Effets INDIRECTS

Fishman NEJM 2007, Halloran NEJM 2004

Stratégies de prise en charge

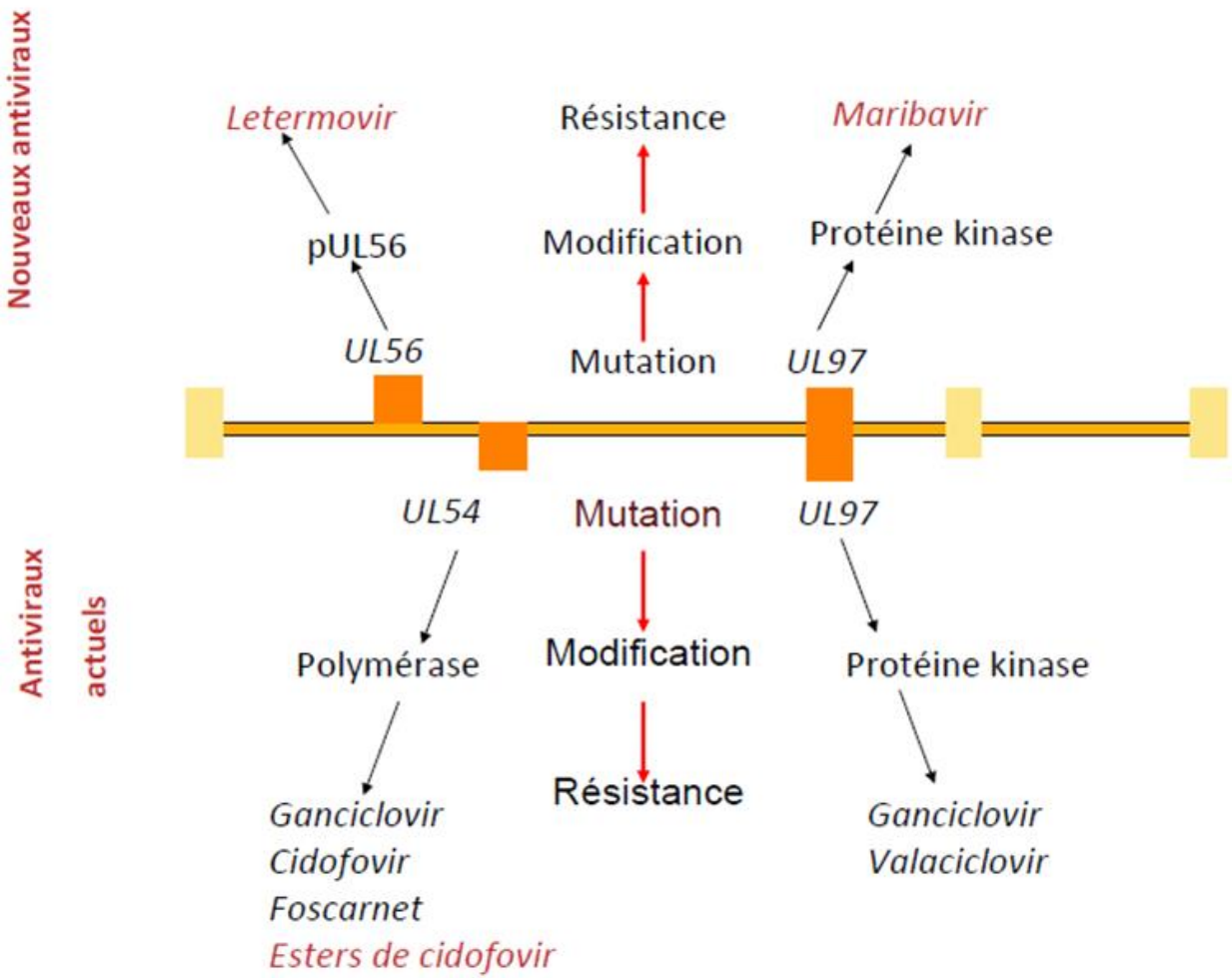
VGCV = Valganciclovir
GCV = Ganciclovir
FOS = Foscavir
CID = Cidofovir





Kotton Transplantation 2018
Ljungman Lancet Inf Dis 2019

Nouveaux antiviraux



VCG GCV

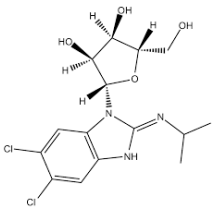
Toxicité médullaire 1/10

FOS

Toxicité métabolique 1/10

Schéma S. Alain

Maribavir



- Inhibiteur direct sous forme orale de la kinase UL97

- **<u>Développement initial en prophylaxie</u>**

Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial

Lancet Infect Dis 2011; 11: 284–92

*Francisco M Marty, Per Ljungman, Genovefa A Papanicolaou, Drew J Winston, Roy F Chemaly, Lynne Strasfeld, Jo-Anne H Young, Tulio Rodriguez, Johan Maertens, Michael Schmitt, Hermann Einsele, Augustin Ferrant, Jeffrey H Lipton, Stephen A Villano, Hongzi Chen, Michael Boeckh, for the Maribavir 1263–300 Clinical Study Group**

- Etude randomisée en double aveugle chez 90 patients greffés de CSH

  MBV 100 mg x 2/j vs placebo

  Maladie à CMV à M6 = 4,4 % MBV vs 4,8% placebo

  Mortalité toute cause confondue = 7% MBV versus 9% placebo

- Analyse des causes de l'échec = posologie trop faible

Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed?

Francisco M Marty[1] and Michael Boeckh[2]

Current Opinion in Virology 2011

Maribavir

- **<u>En traitement curatif</u>**

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE
2019;68(8):1255–64

Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study

Genovefa A. Papanicolaou,[1] Fernanda P. Silveira,[2] Amelia A. Langston,[3] Marcus R. Pereira,[4] Robin K. Avery,[5] Marc Uknis,[6] Anna Wijatyk,[7] Jingyang Wu,[7] Michael Boeckh,[8] Francisco M. Marty,[9,a] and Stephen Villano[6,a]

- Etude randomisée en double aveugle chez 120 patients greffés de CSH ou TOS

  MBV 400/800/1200 mg vs traitement de référence pour infection à CMV réfractaire ou résistante

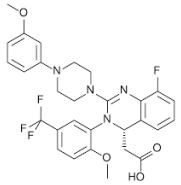
  Négativation de la charge virale CMV à 6 mois: 70%/63%/68%

  34% d'arrêt pour effets secondaires (dysgeusie, neutropénie)

  10% mutations résistance MBV

- Etude de phase III **MBV 400 mg vs traitement de référence pour infection à CMV réfractaire ou résistante** en cours (CHU)

Letermovir



- Inhibiteur du complexe ADN terminase - UL 56

- **<u>Développement en prophylaxie</u>**

ORIGINAL ARTICLE

N ENGL J MED 377;25
DECEMBER 21, 2017

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snydman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

- Etude randomisée en double aveugle chez 570 patients greffés de CSH

LTV 480 mg/j (240 mg si ciclosporine)

Maladie à CMV à S24 = 1,5 % LTV vs 1,8% placebo

Infection à CMV à S24 = 37,5% LTV vs 60,6% placebo (***p < 0,001***)

Mortalité = 10,2% LTV versus 15,9% placebo (***p = 0,03***)

Mutation UL 56 avec résistance au LTV

Letermovir

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

- **Prophylaxie II ?**

EBMT 2019

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

Christine Robin[1], Sophie Ducastelle-Lepretre[2], Anne Thiebaut[3], Regis Peffault de la Tour[4], Patrice Ceballos[5], Marion Masure[6], Thierry Allavoine[7], Nathalie Benard[8], Marie Therese Rubio[9], Ibrahim Yakoub-Agha[10], Amir Guidoum[8], Sophie Alain[11], Catherine Cordonnier[12]

- 73 patients greffés de CSH en prophylaxie II

LTV 480 mg/j (240 mg si ciclosporine)

5,5 % de réplication/CMV maladie sous prophylaxie

- **<u>Curatif ? Prévention chez le TOS ?</u>**

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

Shambhu Aryal[1] *Transpl Infect Dis.* 2019

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

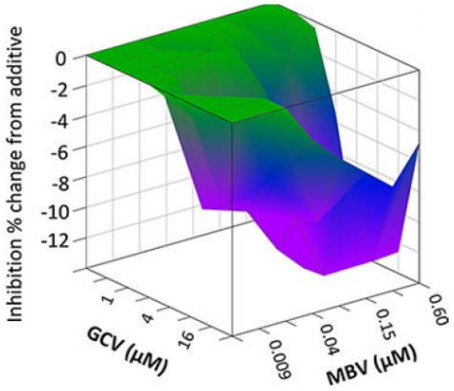
Jacob T. Kilgore

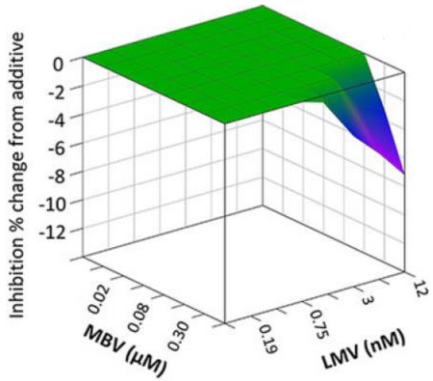
Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2019;

Associations d'antiviraux ?

Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus

Sunwen Chou *Antiviral Res.* 2018 September





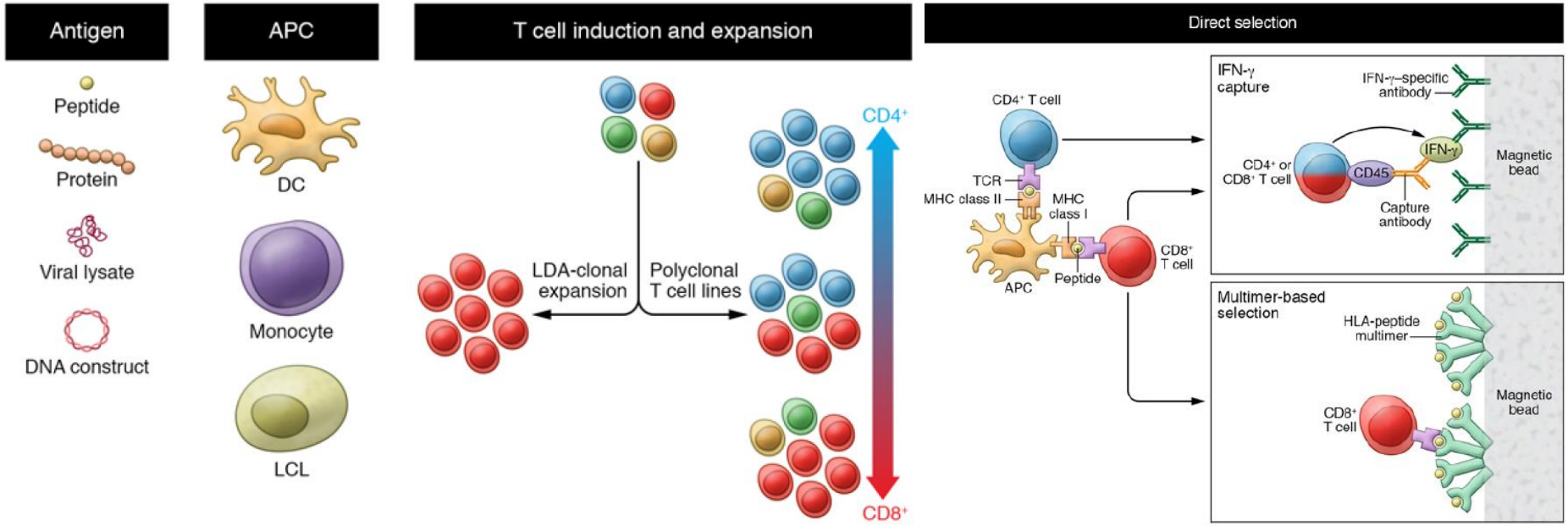
MBV + LTV	Additif
MBV + GCV	Antagoniste
MBV + FOS	Additif
MBV + rapamycine	Synergique

Lymphocytes T anti-CMV

Immunotherapy for transplantation-associated viral infections

J Clin Invest. 2017

Claire Roddie[1,2] and Karl S. Peggs[1,2]



Lymphocytes T anti-CMV

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

- monocentrique, n = 32
- monocytes de donneurs sains CMV+
- 51,2% CD4 et CD8 produisant de l'IFN-ɣ
- clearance CMV = 27/32

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

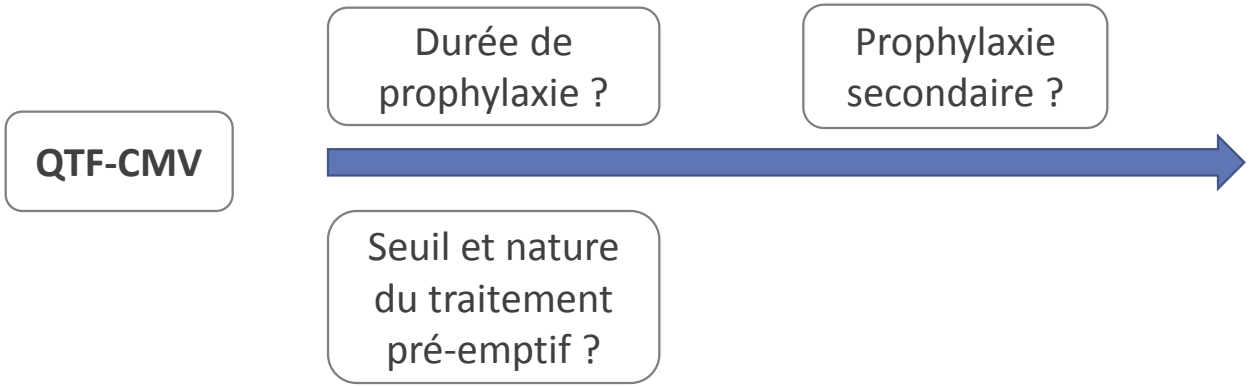
Autologous adoptive T-cell therapy for recurrent or drug-resistant CMV complications in solid organ transplant recipients: a single-arm open-label phase I clinical trial

Smith et al., Clin Infect Dis 2018

- monocentrique, n = 13
- monocytes autologues
- réponse clinique 11/13
- CV CMV: $3,2 \times 10^4$ à $1,2 \times 10^3$ copies/mL
- arrêt des antiviraux 5/13

Vers une évaluation personnalisée du risque ?

- **Monitorage de la réponse cellulaire T anti-CMV par ELISA QUANTIFERON**



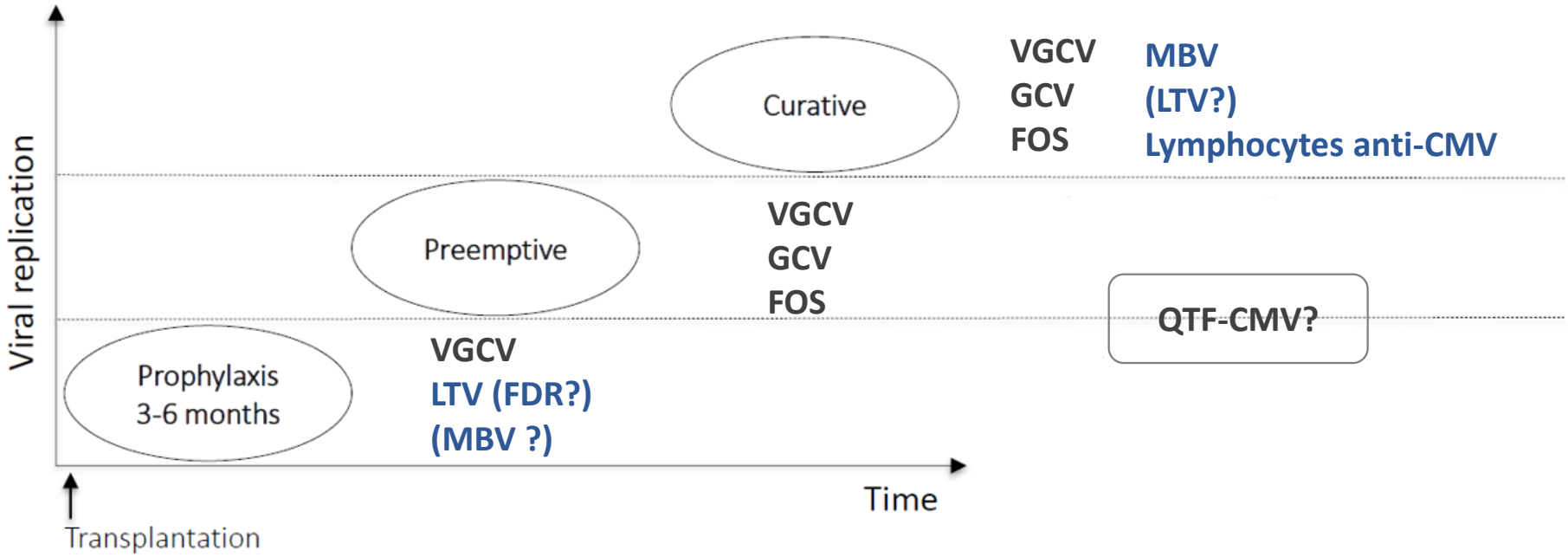
Kotton Transplantation 2018
Mian CID 2018

- **Positionnement de la prophylaxie par LTV chez les receveurs de CSH en fonction des facteurs de risque de réactivation CMV**

  - Analyse de la base de données PROMISE - 3816 patients
  - FDR de réactivation CMV: greffe haplo-identique, statut donneur CMV- , sérum anti-lymphocytaire, irradiation corporelle totale, GVH sous ciclosporine ou MMF (3/5 ou greffe haplo-identique)
  - Score prédictif pour initier LTV

Données personnelles D. Beauvais

Stratégies de prise en charge



A Fine Balance: Using Letermovir For Salvage Antiviral Treatment While Preserving Efficacy

conclusions, although *in vitro* work would be supportive of drug combinations. We are now privileged to have access to multiple novel antivirals against CMV, and need to be sure we use them in as optimal a fashion as possible, balancing risk of further resistance, cost, and toxicities.

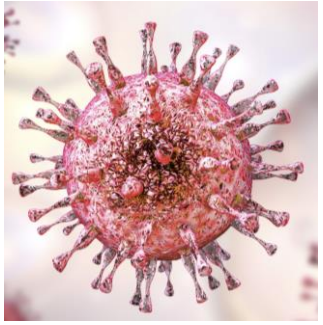
Kotton Transplantation 2018

Conclusion

Nouveaux antiviraux spécifiques
Maribavir
Létermovir

Outils évaluation réponse anti-CMV
Quantiféron CMV
Scores cliniques

Bon usage



Vaccin ?

Thérapie cellulaire
Lymphocytes T anti-CMV

Inhibiteurs non spécifiques
Everolimus

Merci à Sophie Alain et Florence Ader

PRE PROGRAMME- 4ème Journée régionale du Groupe PREVENTION de la SPILF et de la commission migrant de la SFLS

Prévention du risque infectieux en populations particulières

VENDREDI 22 novembre 2019 – Faculté de médecine de LILLE

Inscription gratuite mais obligatoire: *c.cheneau@infectiologie.com*

Comité local d'organisation : Karine FAURE, Fanny VUOTTO, Sophie PANAGET, Sarah STABLER
Comité scientifique « prévention des infections chez les immunodéprimés » : Karine FAURE, Cécile JANSSEN, Fanny VUOTTO, Sophie PANAGET
Comité scientifique « migration prévention » : Eric BILLAUD, Sophie BLANCHI, Marie GILBERT, Yu Jin Jung, Sarah STABLER , Nicolas VIGNIER

Deux journées en parallèle :

9h-17h: Patients immunodéprimés

Pr Karine Faure

- Etude SPIDAC: SPAD chez les adultes pris en charge pour infections graves ou récidivantes à bactérie encapsulée - Guillaume Lefèvre

- Prévention du risque infectieux en transplantation d'organe : expérience en centre de transplantation cardiaque - Fanny Vuotto

- Quelle confiance accorder aux titres sériques des anticorps ? – Sylvain Dubuquoi

- Réponse vaccinale de l'allogreffé de moelle - Florence Ader

- Table ronde : contage autour de l'immunodéprimé - Cécile Janssen

- Risque infectieux du patient hypo ou asplénique - Blandine Rammaert

- Y-a-t-il besoin de nouvelles recommandations vaccinales chez l'immunodéprimé ? - Emmanuel Faure - Paul Loubet

9h-17h: Personnes migrantes

- Tuberculose et migrants:
Difficultés de prise en charge des tuberculoses MDR chez les personnes migrantes – Macha Tétart
Nouvelles recommandations du HCSP, de l'OMS et de l'ECDC sur le dépistage des ITL et des TM chez les migrants – expert HCSP (sous réserve)

- Quel rattrapage vaccinal chez les migrants de statut inconnu?
Recommandations HAS-SPILF – Sophie Blanchi

- Freins et facilitateurs pour une prise en charge inclusive.
  - Une enquête dans les SMIT – Marie Gilbert
  - Barrières à l'accès aux soins - Comede (sous réserve)

- Vulnérabilité sexuelle et contraception chez la femme migrante.
Expériences en vie réelle – Tatiana Stempak

- Vers un bilan initial de santé des migrants?
Retour d'expérience – Caroline Dehecq