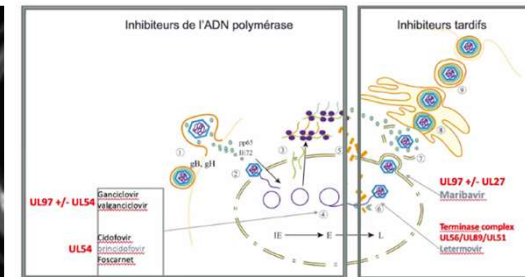
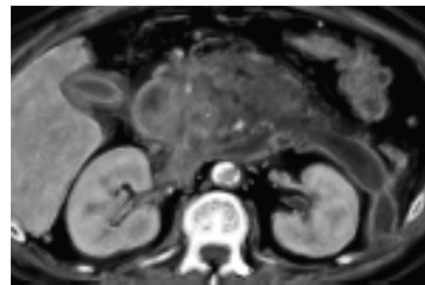
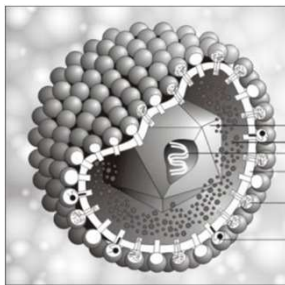


DUACAI 2025

Infection à CMV hors VIH

En TOS...



Dr. Fanny Vuotto

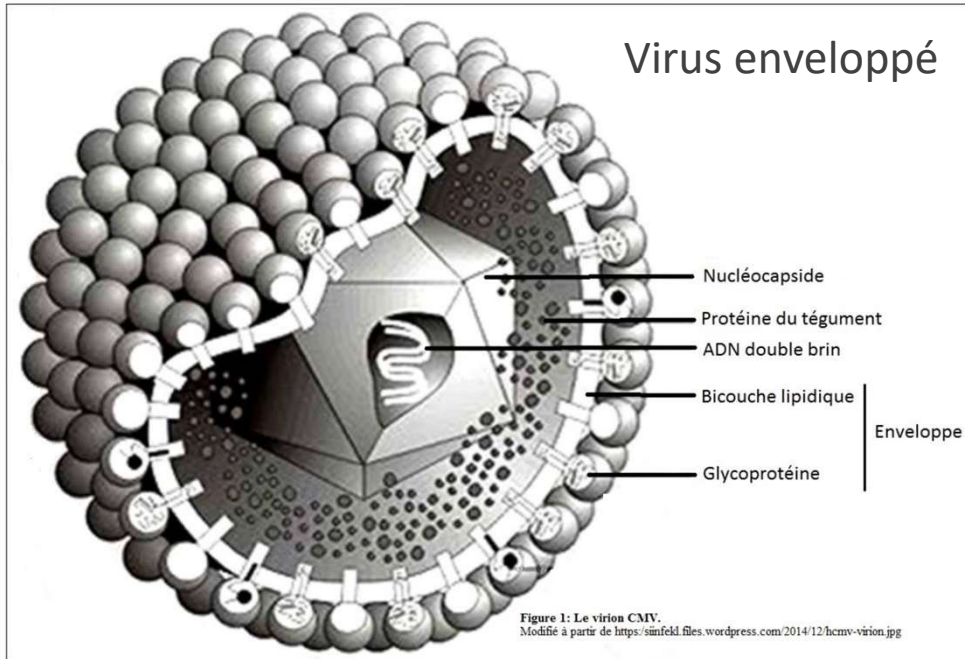
Service de Maladies infectieuses

Centre Hospitalier universitaire de Lille

fanny.vuotto@chu-lille.fr



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 = Cytomégalo virus (CMV)

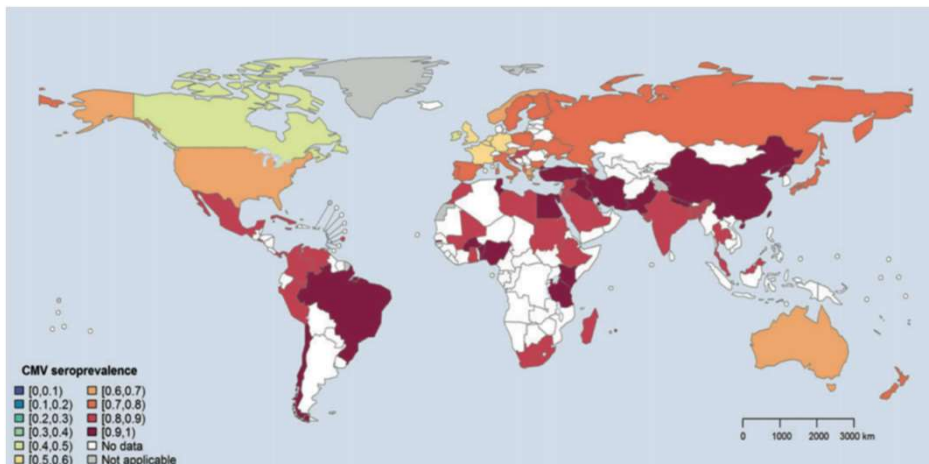
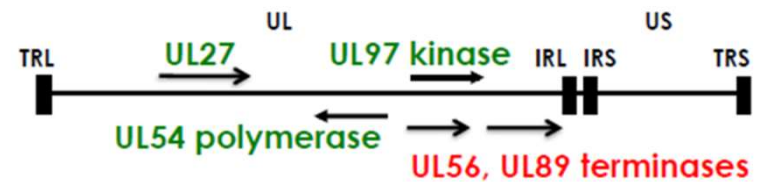
HHV6

HHV7

HHV8 = Kaposi sarcoma

Gros génome

250 kb ~165 gènes



- Séroprévalence variable selon l'âge et le niveau socio-économique : 40-90%

- Transmission par toutes les sécrétions

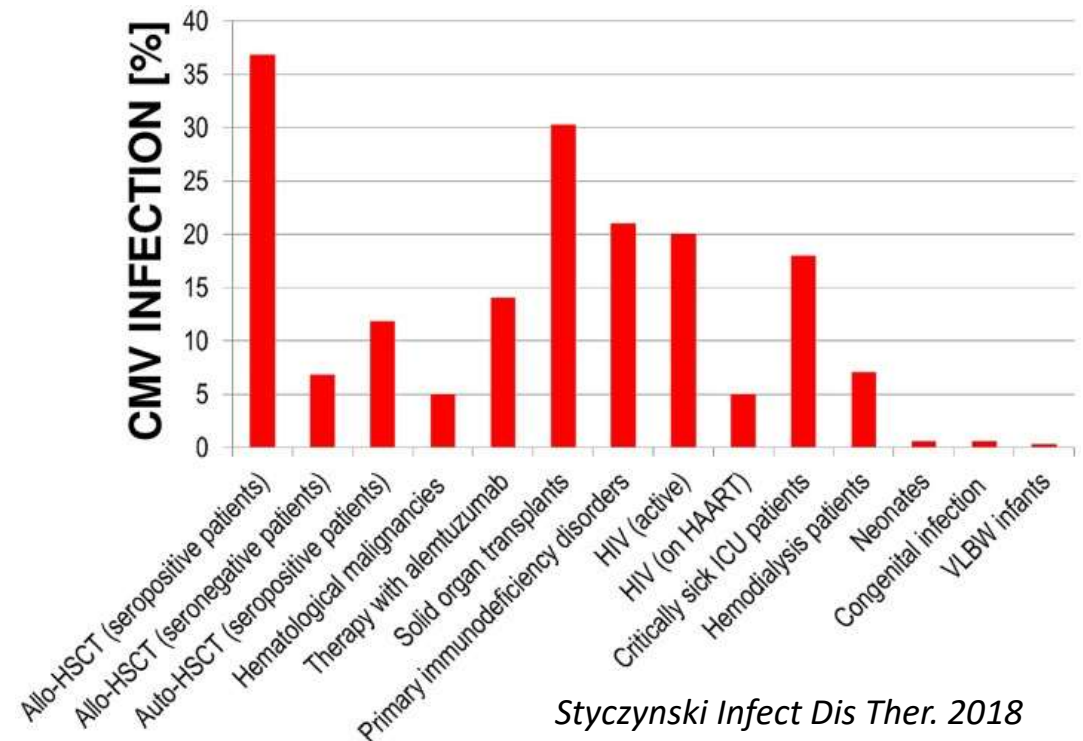
- 2 pics de primo-infection

1^{ère} année de vie

début de l'activité sexuelle

Infection à CMV

- **Primo-infection symptomatique de l'immunocompétent :**
PI virale, complications digestives (diarrhée, colite, poussée de MICI), neurologiques (GB, myélite, méningoencéphalite), cardiaques, thrombotiques, hépatiques, SAM...
- **Transmission materno-fœtale : 1^{ère} cause d'embryofoetopathie dans les pays industrialisés**
PI ou réactivation : MFIU, décès néonataux précoces, RCIU, prématurité, séquelles neurosensorielles
- **Réactivation (réanimation)**
- **Immunodépression cellulaire**
 - Allogreffés de moelle
 - TOS
 - Immunodépressions primitives
 - PVVIH
 - Autogreffés de moelle
 - Hémopathies malignes



Pourquoi l'infection à CMV reste un enjeu en TOS ?

- **Complications infectieuses = 1^{ère} cause de mortalité la 1^{ère} année post-TOS**
- **Infection à CMV = complication infectieuse opportuniste la plus fréquente**

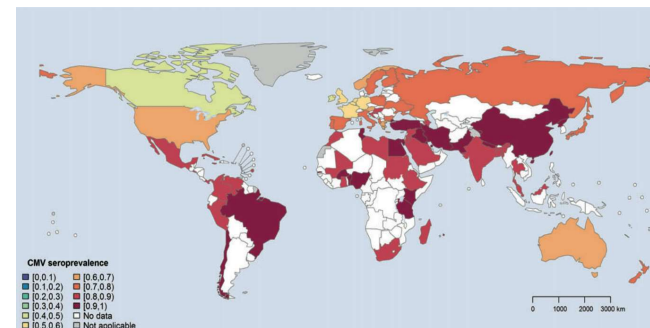
	Sans traitement		
	D+/R-	D+/R+	D-/R+
Infection/Maladie	68%	63%	50%
	Avec prophylaxie à 3 mois		
Infection	51%	25%	23%
Maladie	20%	5%	2%

**Même à l'ère
des stratégies préventives**

Khoury Am J Transl 2006, Liem Am J Transpl 2008, Atabani Am J Transpl 2012, Kotton 2018

- **Conséquences directes et indirectes**
→ grève le pronostic et le coût de la greffe

- **Séroprévalence en baisse en Europe**
Estimation 2050 ≈ 50% de D+/R-



*Zuhair Rev Med Virol
2019*

Des recommandations et avis d'experts

The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation Transplantation ■ June 2018

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

*Actualisation en cours
(Canada juin 2024)
Kotton*

Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice




Raymund R. Razonable¹ | Atul Humar^{2,3}

 **Clinical TRANSPLANTATION** 2019
The Journal of Clinical and Translational Research

Slaying the “Troll of Transplantation”—new frontiers in cytomegalovirus management. A report from the CMV International Symposium 2023



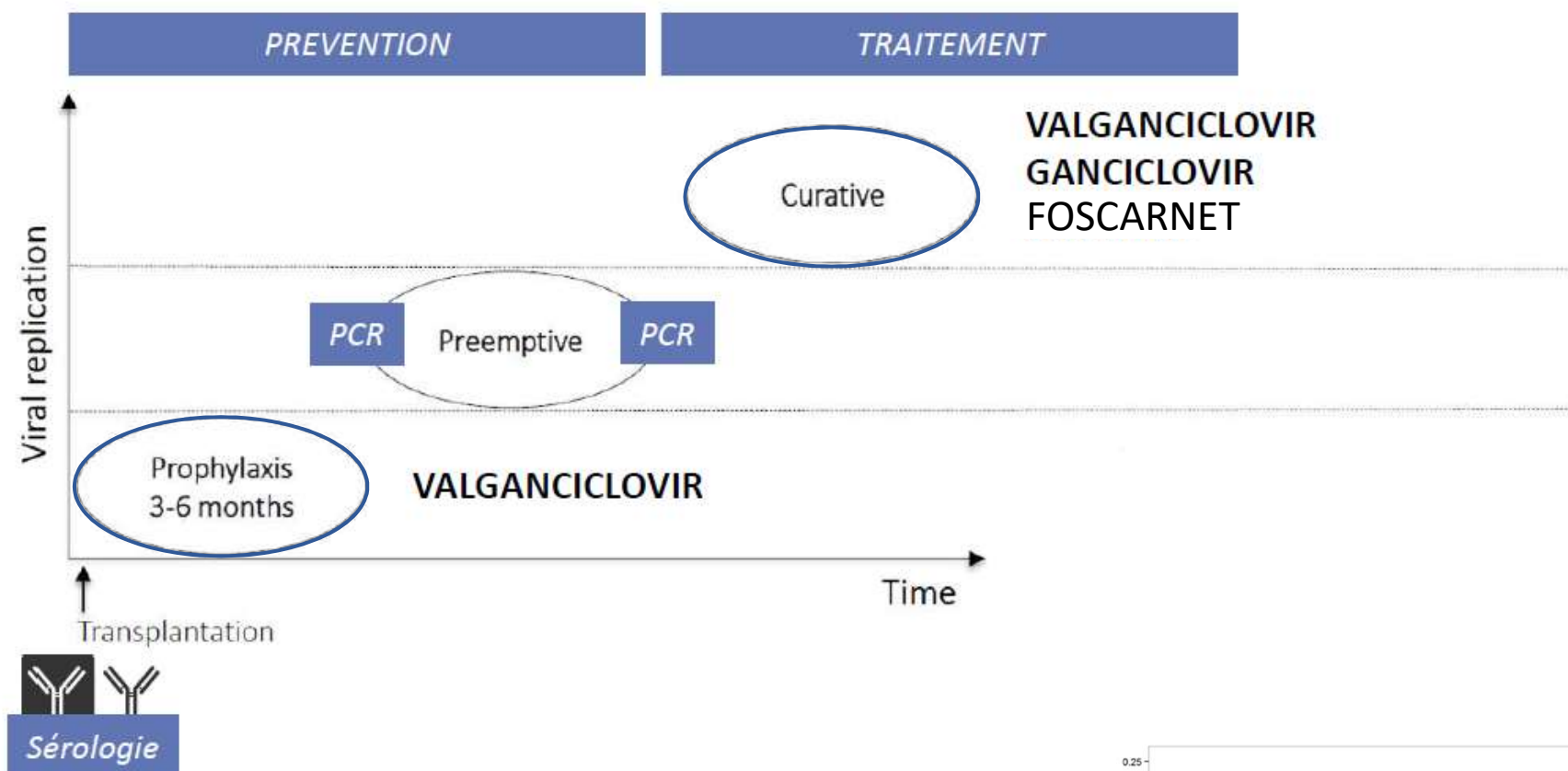
 2023

Camille N. Kotton¹  | Julian Torre-Cisneros^{2,3}  | Ibrahim Yakoub-Agha⁴  |
The CMV International Symposium Faculty

Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum CID 2024:79

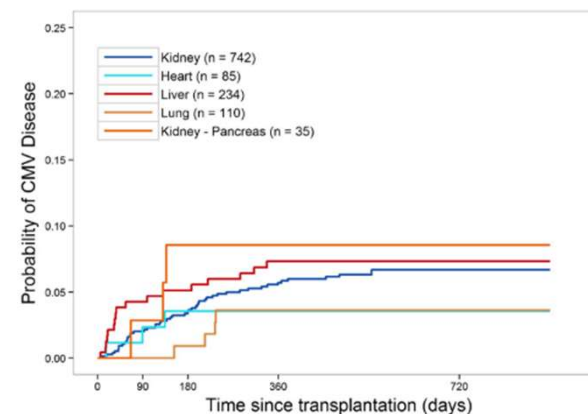
Per Ljungman,^{1,2} Roy F. Chemaly,³ Fared Khawaya,³ Sophie Alain,⁴ Robin Avery,⁵ Cyrus Badshah,⁶ Michael Boeckh,^{7,8} Martha Fournier,⁹ Aimee Hodowanec,¹⁰ Takashi Komatsu,¹⁰ Ajit P. Limaye,¹¹ Oriol Manuel,¹² Yoichiro Natori,¹³ David Navarro,^{14,15} Andreas Pikiis,¹⁰ Raymund R. Razonable,^{16,17} Gabriel Westman,^{18,19} Veronica Miller,²⁰ Paul D. Griffiths,²¹ and Camille N. Kotton²², for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

Stratégie « classique » de prise en charge



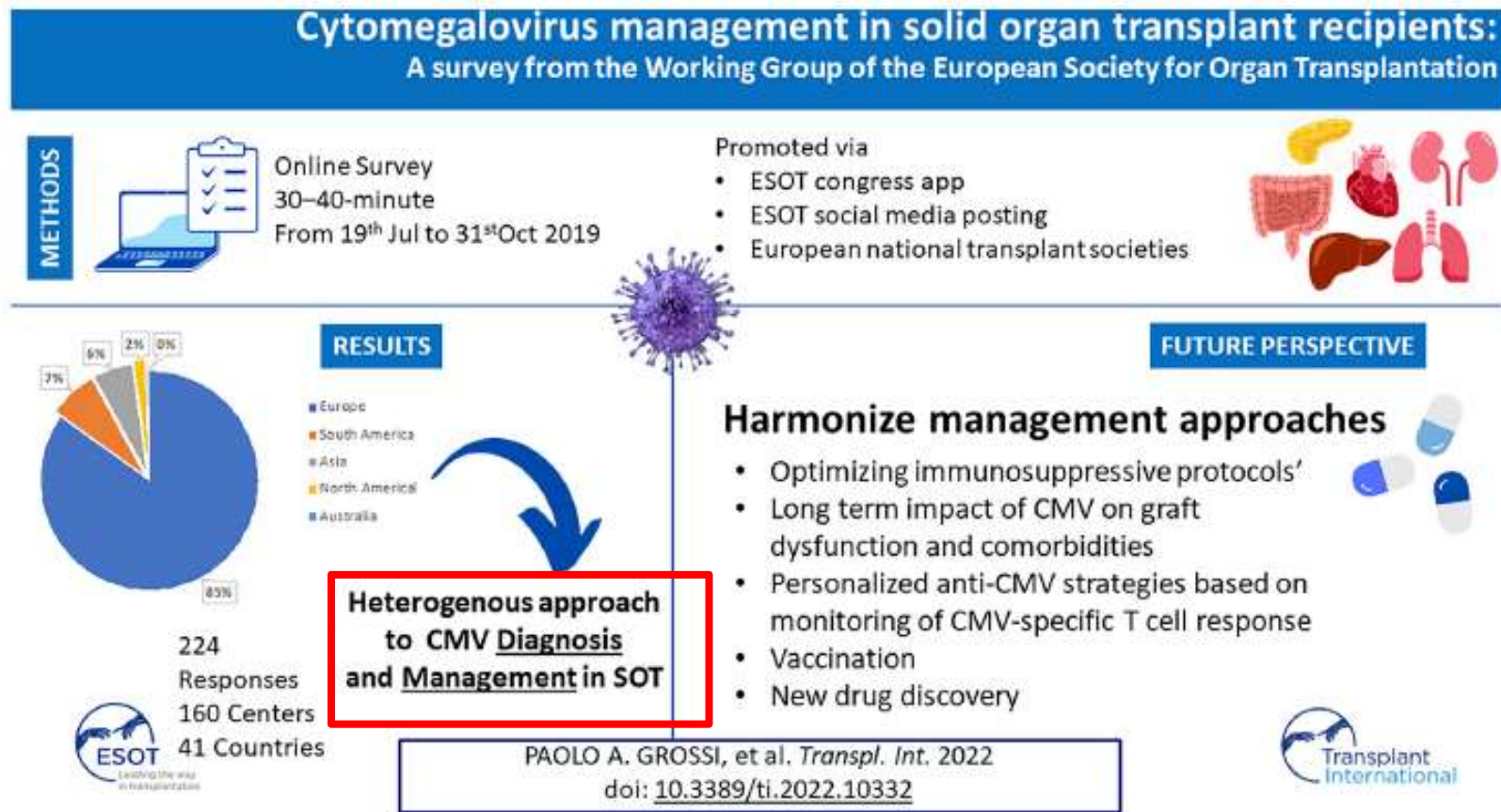
Facteurs de risque :

- **Statut donneur/receveur :** D+/R- > D+/R+ > D-R+ > D-/R-
- **Intensité/type d'immunosuppression :**
induction déplétante (ATG-alemtuzumab), rejet aigu...
- **Type d'organe transplanté**



Mais :

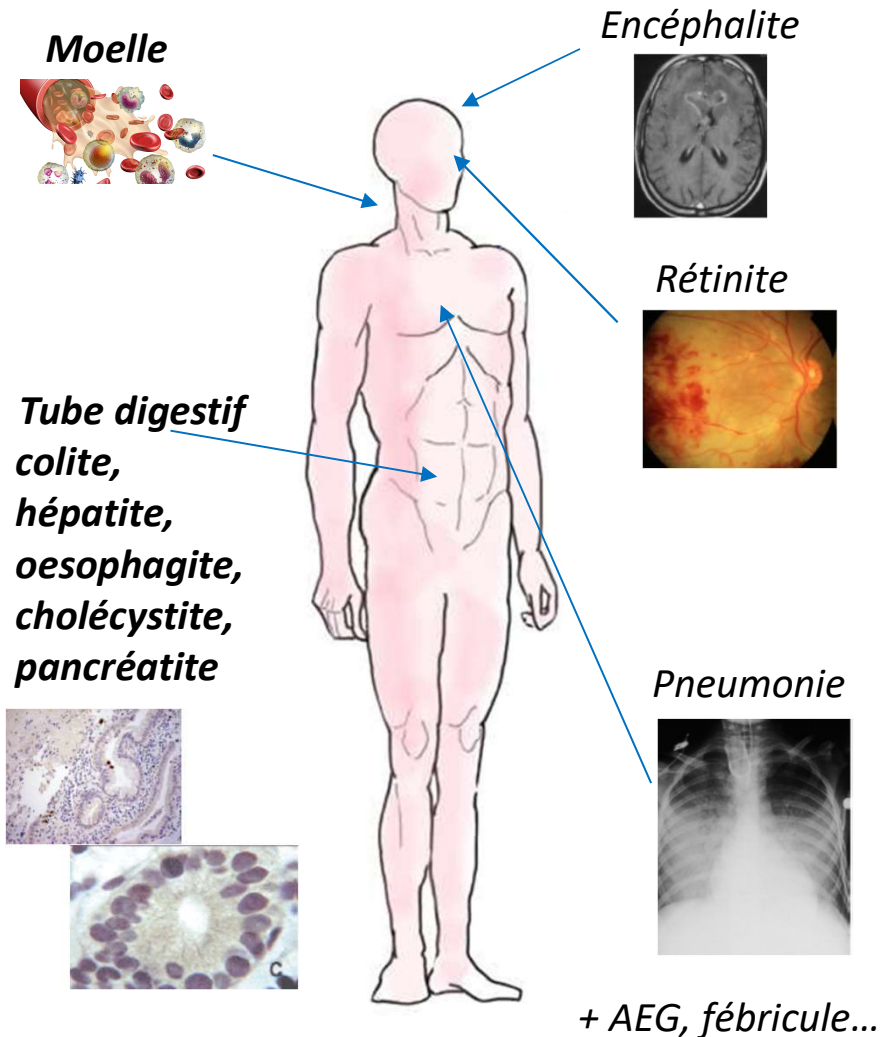
- Nouvelles molécules antivirales (letermovir, maribavir) et à action antivirale
- Nouvelles stratégies pour évaluer l'immunité anti-CMV
- Variabilité en fonction de l'organe transplanté, inter-centres voire intra-centre



1. Traitement

Infection à CMV

EFFETS DIRECTS

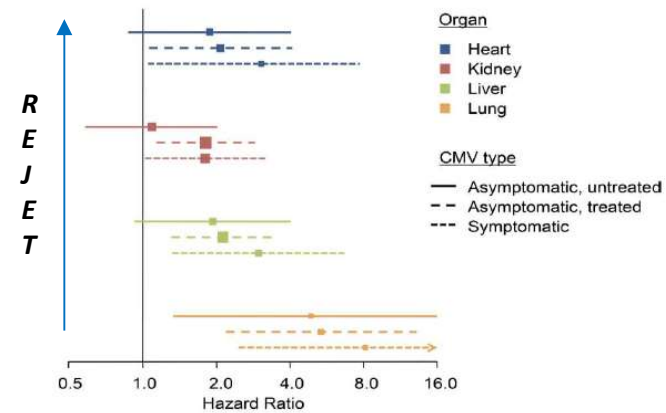


EFFETS INDIRECTS

- **Majore le risque de rejet**

Cohorte suisse

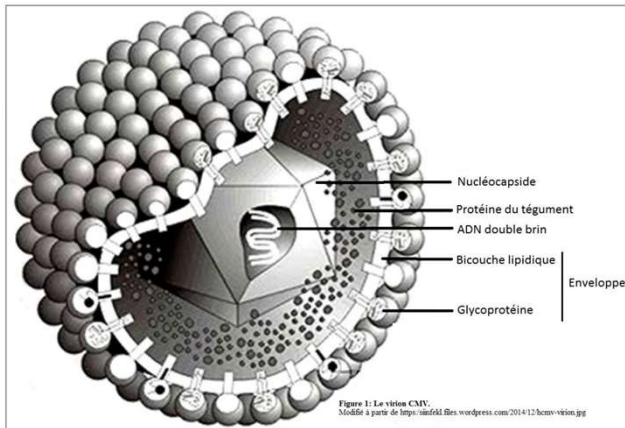
917 rein, 237 foie, 163 poumons, 97 cœur



- **Majore le risque d'infections opportunistes** : pneumocystose, aspergillose, lymphome EBV-induits...
- **Complications inflammatoires** : sténoses artérielles, bronchiolite oblitérante, coronarite, maladie veino-occlusive...

Diagnostic

- **CMV**



Beta herpes virus

HHV1 = Herpes simplex type 1 (HSV-1)

HHV2 = Herpes simplex type 2 (HSV-2)

HHV3 = Varicella Zoster (VZV)

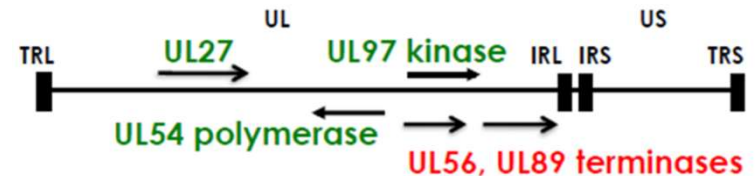
HHV4 = Epstein-Barr (EBV)

HHV5 = Cytomégélovirus (CMV)

HHV6

HHV7

HHV8



- **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**

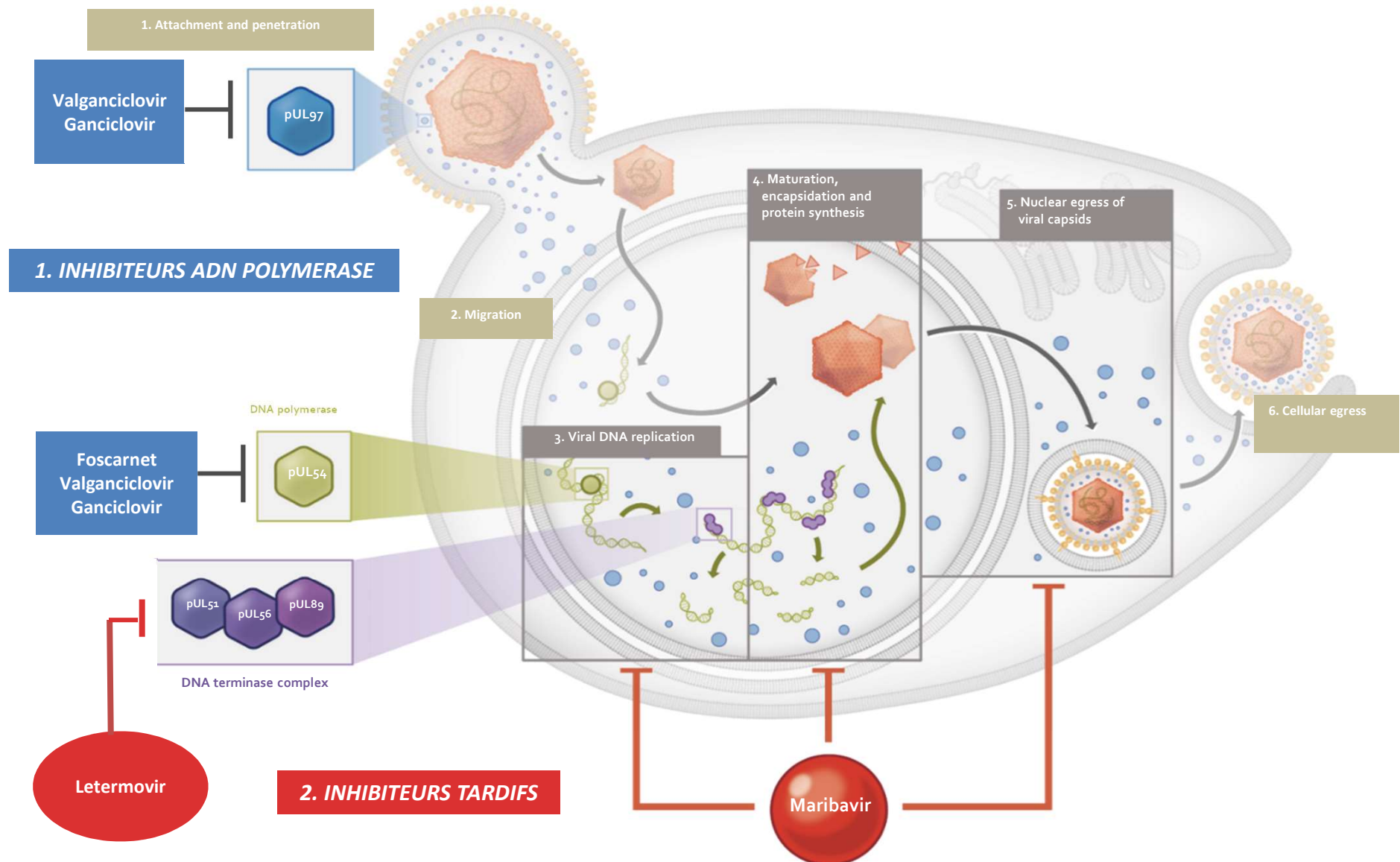
- Seuil de détection : 350 UI, variabilité +/- 500 UI/ml
CV faible si < 1000 UI/ml (3 log)
CV modérée si compris entre 1000 et 10 000 UI/ml (3 à 4 log)
CV élevée si > 10 000 UI/ml (> 4 log)
- Primo-infection : CV + ou séroconversion chez un patient séronégatif

Traitement

- Primo-infection
- Seuil CV ?

Antiviraux

2 GENERATIONS



1. Prichard MN. Rev Med Virol. 2009; 2. Wolf DG, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 3. Ligat G, et al. FEMS Microbiol Rev. 2018; 4. El Chaer F, et al. Blood. 2016 5. Crough T, Khanna R. Clin Microbiol Rev. 2009 6. van Damme E, et al. Front Microbiol. 2014. Mettenleiter TC, et al. Virus Res. 2009; 8. Fishman JA. Am J Transplant. 2013.

Antiviraux

2 GENERATIONS

	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	FOSCARNET	MARIBAVIR	LETTERMOVIR
Cible virale	UL97, UL54		UL54	UL97	UL56, UL89
Administration	IV	PO, IV	IV	PO	PO, IV
Indication et Posologie	<u>Prophylaxie :</u> 5 mg/kg/j <u>Curatif :</u> 5 mg/kg x2/j	<u>Prophylaxie :</u> 900 mg/j <u>Curatif :</u> 900 mg x2/j	<u>Prophylaxie :</u> 90 mg/kg/j <u>Curatif :</u> 90 mg/kg x2/j	<u>Curatif :</u> 400 mg x2/j	<u>Prophylaxie :</u> 480 mg/j 240 mg/j si co-administration avec la ciclosporine
Effets secondaires fréquents	- Neutropénie		- Tubulopathie - Ulcérations génitales	- Dysgueusie - Interactions CYP3A	- Interactions CYP3A/ CYP2C9/CYP2C19

1^{ère} ligne :

VALGANCICLOVIR PO 900 mg x2
GANCICLOVIR IV 5 mg/kg x2

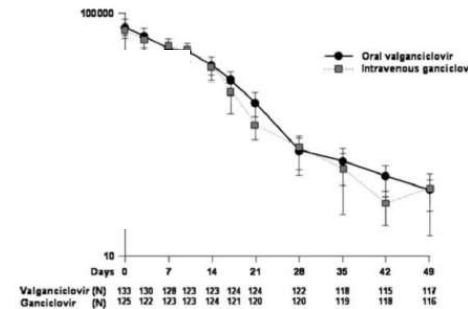
The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

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

- Inhibiteurs d'ADN polymérase UL 97
- Fonction symptômes, CV, exposition antérieure, toxicités attendues

Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients

Both treatments were administered for an induction period of 21 days, followed by 900 mg daily valganciclovir until Day 49.



Asberg Am J Transplant 2007

• **Adaptation à la fonction rénale +/- dosage AV**



Sous-dosage = 1^{ère} cause d'échec

Le SiteGPR sous-dose +++

→ Prendre la fourchette haute

→ Anticiper l'amélioration de la fonction rénale

→ Réévaluer précocement +++

TABLE 7.

Dosage recommendations for ganciclovir and valganciclovir and valacyclovir for adult patients with impaired renal function (using Cockcroft-Gault formula)

Intravenous ganciclovir (adapted from ²⁶⁵)		
CrCl, mL/min	Treatment dose	Maintenance/prevention dose
≥70	5.0 mg/kg q12 h	5.0 mg/kg q24 h
50-69	2.5 mg/kg q12 h	2.5 mg/kg q24 h
25-49	2.5 mg/kg q24 h	1.25 mg/kg q24 h
10-24	1.25 mg/kg q24 h	0.625 mg/kg q24 h
<10	1.25 mg/kg 3 times a week after hemodialysis	0.625 mg/kg 3 times a week after hemodialysis

Valganciclovir (adapted from ^{263,264})		
CrCl, mL/min	Treatment dose	Maintenance/prevention dose
≥60	900 mg every 12 h	900 mg once daily
40-59	450 mg every 12 h	450 mg once daily
25-39	450 mg once daily	450 mg every 2 d
10-24	450 mg every 2 d	450 mg twice weekly
<10	200 mg 3 times a week after hemodialysis ^a	100 mg 3 times a week after hemodialysis ^a

1^{ère} ligne :

VALGANCICLOVIR PO 900 mg x2
GANCICLOVIR IV 5 mg/kg x2

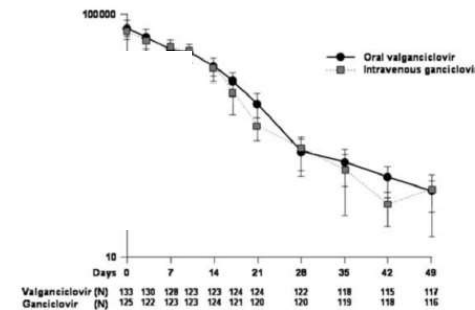
The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

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

- Inhibiteurs d'ADN polymérase UL 97
- Fonction symptômes, CV, exposition antérieure, toxicités attendues

Oral Valganciclovir Is Noninferior to Intravenous Ganciclovir for the Treatment of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients

Both treatments were administered for an induction period of 21 days, followed by 900 mg daily valganciclovir until Day 49.



Asberg Am J Transplant 2007

- **Adaptation à la fonction rénale +/- dosage AV**
- **Objectifs sous traitement :**
 - Décroissance de 0,5 à 1 log/semaine - rebond possible J8-J15
 - CV négative à J21 sauf CV initiale élevée
- **Allègement ttt IS - variabilité en fonction de l'organe, du patient et du centre**
 - Arrêt de l'antimétabolite
 - Abaissement des seuils des CNI (anticalcineurines)
 - Switch antimétabolite en everolimus

2^{ème} ligne

Echec à J14 : CV stable ou en augmentation ou persistance signes cliniques

Sous-dosage ? Malabsorption ? Inobservance ? Co-infection ? Localisation non traitée ?

- Infection à CMV résistant ?

Rare \approx 1% - Plus fréquent chez D+/R-, \approx 11,9% chez les D+/R- pulmonaires

Données CNR ORPHAVIC = **7,18% sur 184 souches adressées au CNR**

→ recherche de résistance gènes UL97/54/56/89/51

nécessite CV > 1000 UI/mL

compartimentalisation possible : recherche sur plusieurs sites



- Patient réfractaire ?

Nouvel allègement d'IS, switch de l'antimétabolite vers l'everolimus

Intolérance antiviraux de 1^{ère} ligne



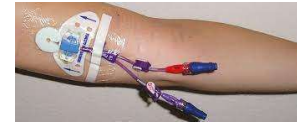
→ G-CSF, arrêt cotrimoxazole/antimétabolite...

Antiviraux de 2^{ème} ligne

FOSCARNET

Inhibiteur de l'ADN polymérase UL54

- 180 mg/kg par jour, IV, 2 ou 3 perfusions/jour



- **Toxicité**



Néphrotoxicité

- insuffisance rénale, trouble tubulaire, sd néphrotique
- chélation des ions métalliques bivalents (Mg, Ca)
- riche en sel



Toxicité sur muqueuses urinaires : ulcérations génitales



Hémato-toxicité : anémie, leucopénie

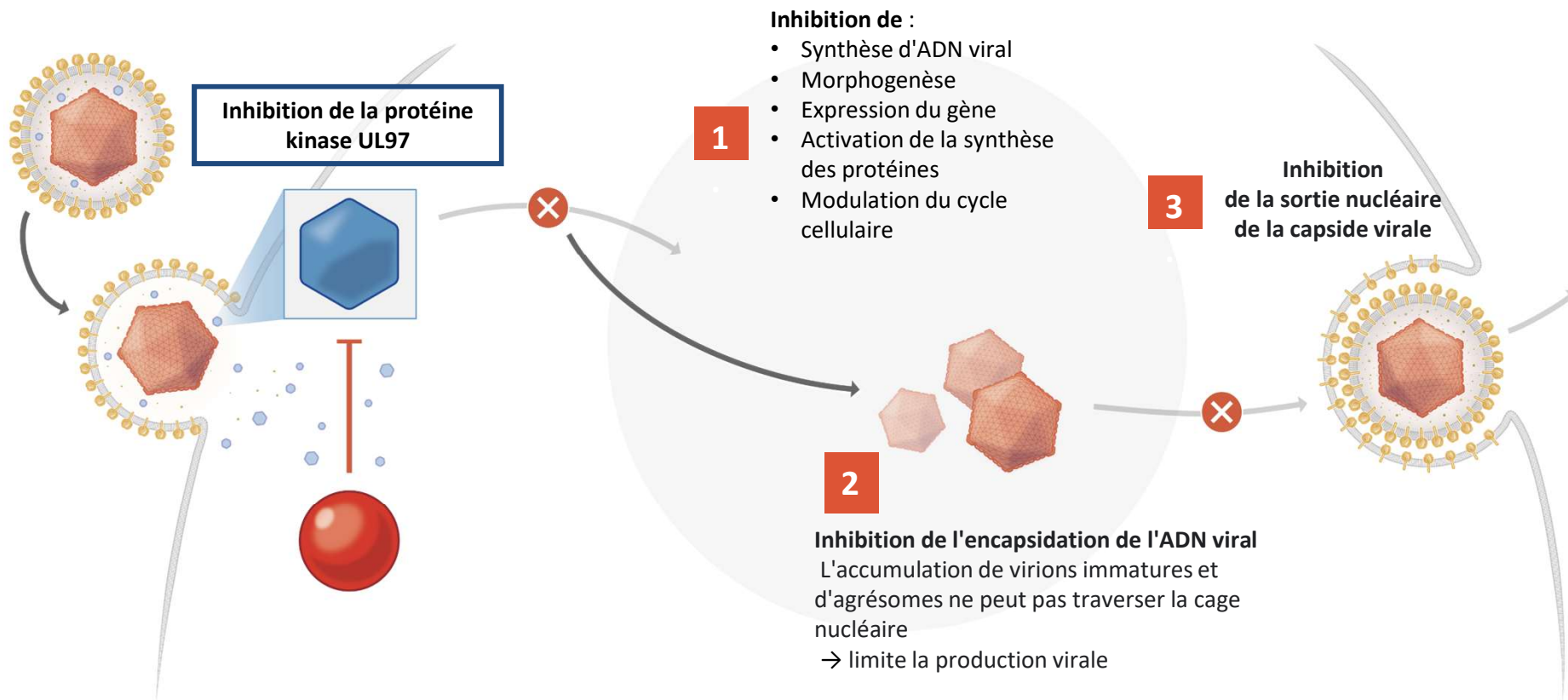


Allongement du QT, torsades de pointe

Antiviraux de 2^{ème} ligne

MARIBAVIR

Inhibiteur tardif
Activité anti-CMV multimodale



Antiviraux de 2^{ème} ligne

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

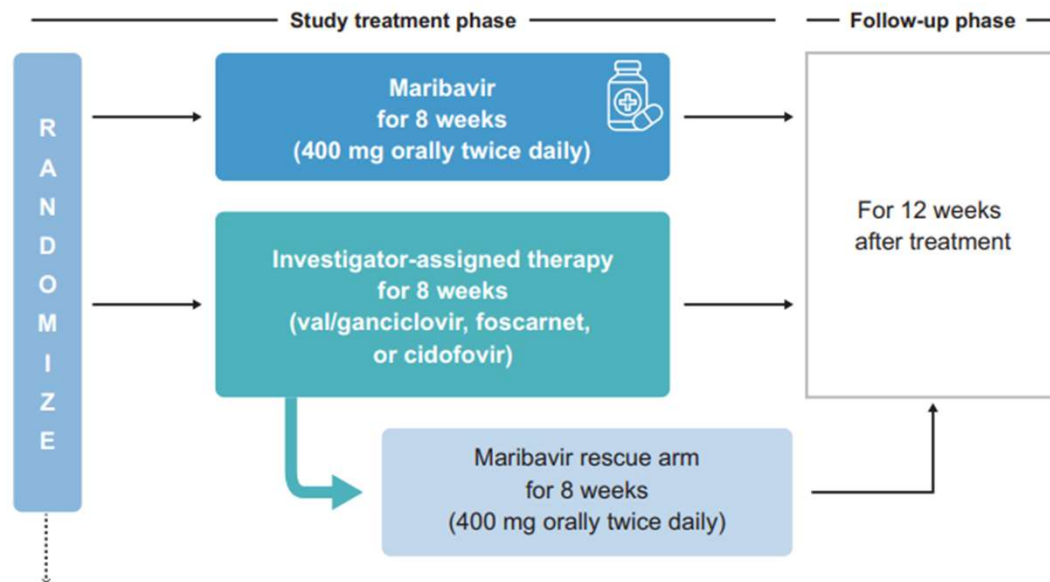
Clinical Infectious Diseases[®]

2022;75(4):690–701

Essai SOLSTICE

Etude ouverte randomisée contrôlée maribavir versus alternative chez les patients en échec de ttt

STUDY DESIGN



Randomization 2:1 (maribavir:IAT) stratified by transplant type (SOT or HCT) and screening plasma CMV DNA level (high: $\geq 91,000$ IU/mL; intermediate: $\geq 9,100$ and $< 91,000$ IU/mL; low: ≥ 910 and $< 9,100$ IU/mL)

STUDY ENDPOINTS



1. Clearance CMV S8



2. Critère composite
Clearance virale
+ efficacité clinique S8
+ maintien à S16

Antiviraux de 2^{ème} ligne

MARIBAVIR

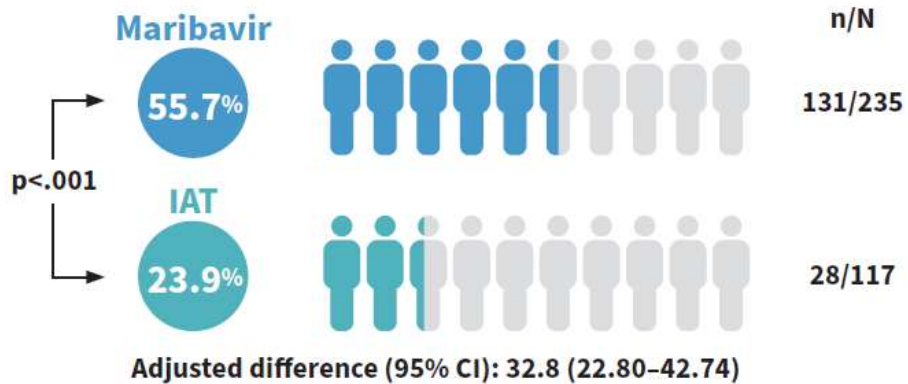
RESULTS

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



Essai SOLSTICE

PRIMARY ENDPOINT (WEEK 8)



55,7% de clearance virale (maribavir)
versus 23,9% (alternative)

KEY SECONDARY ENDPOINT (WEEK 16)






18,7% d'objectifs atteints à S16 (maribavir)
versus 10,3% (alternative)

Antiviraux de 2^{ème} ligne

MARIBAVIR

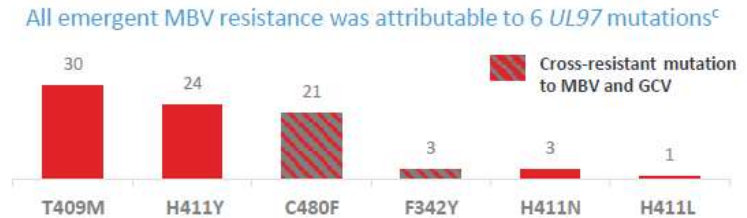
The Journal of Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

JID 2024:

Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients

Sunwen Chou,^{1,2} Sophie Alain,^{3,6} Carlos Cervera,⁴ Roy F. Chemaly,⁵ Camille N. Kotton,⁶ Jens Lundgren,^{7,8} Genovefa A. Papanicolaou,^{8,9} Marcus R. Pereira,¹⁰ Jingyang J. Wu,¹¹ Rose Ann Murray,¹¹ Neil E. Buss,¹² and Martha Fournier¹¹



Emergence 26% CMV maribavir R

Open Forum Infectious Diseases June 2024

BRIEF REPORT

Real-World Experience With Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection in High-Risk Solid Organ Transplant Recipients

Bin Ni,¹ Cameron R. Wolfe, Sana Arif, Manuela Carugati,² Madeleine R. Heldman,³ Julia A. Messina,⁴ Rachel A. Miller, Jennifer L. Saullo,⁵ Arthur W. Baker,⁶ and Eileen K. Maziarz⁷

We evaluated use of maribavir (MBV) for treatment of 15 episodes of refractory/resistant cytomegalovirus infection in 13 solid organ transplant recipients. Treatment failure due to treatment-emergent MBV resistance or early virological recurrence after MBV discontinuation occurred in 7 (47%) episodes. Sustained viral clearance was achieved in 6 (40%) episodes.

Antiviraux de 2^{ème} ligne

MARIBAVIR



Avis d'experts board national 28/03/2024

1/ Place du maribavir dans la stratégie thérapeutique

Traitement de 2^{ème} ligne pour les patients :

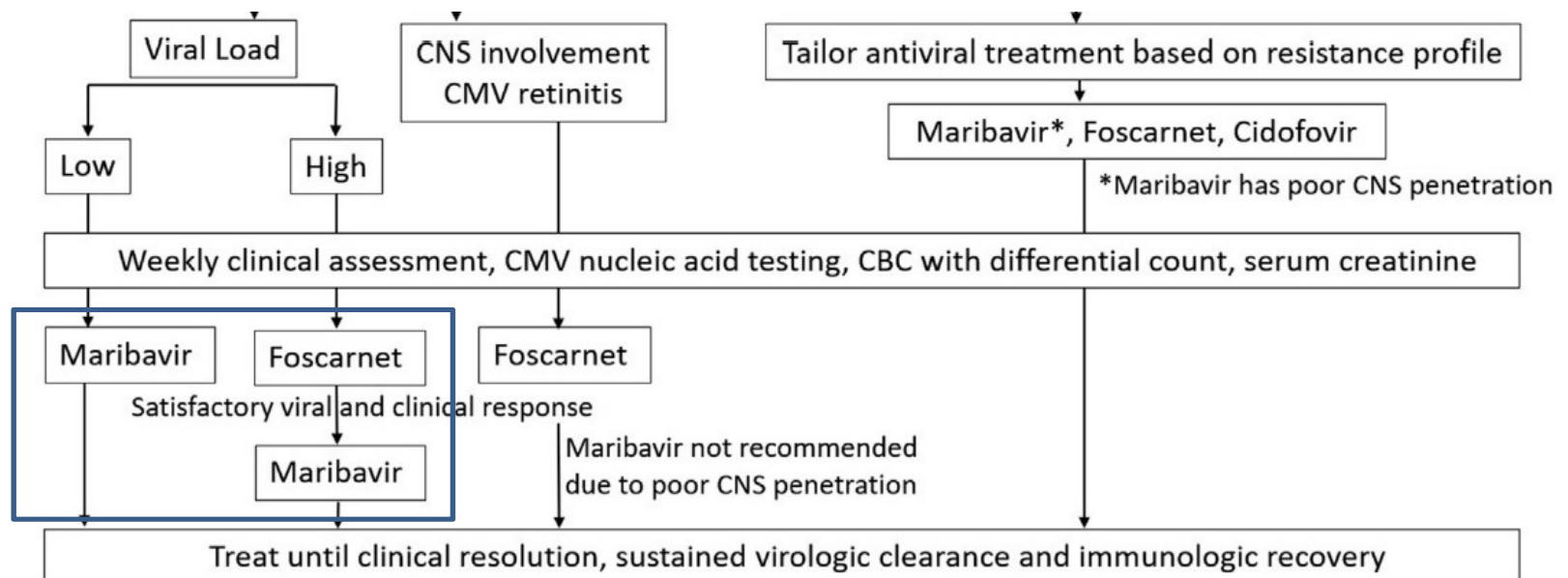
- avec infection à CMV résistant (mutation virale)
- réfractaires en échec à J14 d'un traitement bien conduit
- intolérant au ttt de 1^{ère} ligne avant le foscarnet
- pas en cas d'atteinte du SNC

PAS EN 1^{ère} LIGNE, y compris chez le patient à risque de toxicité

Narrative Review

Oral antiviral drugs for treatment of cytomegalovirus in transplant recipients [Clinical Microbiology and Infection 29 \(2023\)](#)

Raymund R. Razonable*



Antiviraux de 2^{ème} ligne

MARIBAVIR



Avis d'experts board national 28/03/2024

1/ Place du maribavir dans la stratégie thérapeutique

2/ Prescription

3/ Surveillance et évolution sous traitement

- PCR CMV/semaine The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation
- grande variabilité interindividuelle dans la cinétique attendue de décroissance
mécanisme d'action tardif \neq inhibiteurs d'ADN polymérase
- recherche de résistance acquise sous traitement à J21 si :
 - ↗ CV d'au moins 0,5 log entre 2 PCR hebdomadaires
 - absence de réduction d'au moins 1 log de la CV depuis J0
- durée de ttt : 8 semaines
 - arrêt plus précoce ?* Si discuté, au moins 2 PCR espacées d'une semaine négatives
 - CV négativée à 8 semaines* : arrêt
 - 1 seule PCR négative à 8 semaines* : prolonger jusqu'à obtention de 2 PCR négatives
 - PCR positive modérée à 8 semaines* : prolonger le traitement

Maribavir



Efficacité vs autres alternatives 2^{ème} ligne

Forme orale

Tolérance : pas de médullo-toxicité

Coût ? Cytomegalovirus related hospitalization costs among hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients treated with maribavir versus investigator-assigned therapy:

A US-based study (\$517,476) for MBV and IAT groups, respectively. MBV demonstrated cost savings in over 99.99% of simulations.



SCHULTZ ET AL.



Pas de diffusion SNC

Observance de la forme orale

Plus faible barrière génétique à la résistance < valganciclovir, ganciclovir

Pas d'efficacité sur les autres virus



Durée de ttt optimal ?

Adaptation de doses ? Dosage disponible

**Besoins de données en vie réelle +++
(et des recommandations)**

Activité antivirale everolimus

TOS : Perte de contrôle de la latence CMV par échappement et épuisement

Hypothèse = Infection à CMV liée à une réponse T dysfonctionnelle

mTOR Inhibitors Prevent CMV Infection through the Restoration of Functional $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in Kidney Transplantation

Kaminsky JASN 2022

Activité antivirale everolimus

TOS : Perte de contrôle de la latence CMV par échappement et épuisement

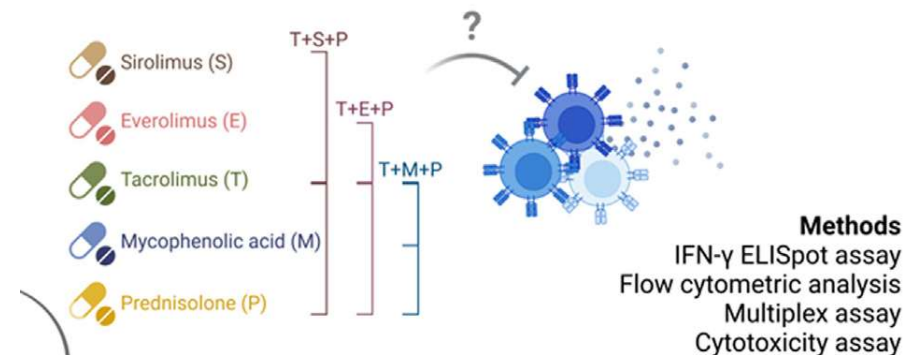
Hypothèse = Infection à CMV liée à une réponse T dysfonctionnelle

mTOR Inhibitors Prevent CMV Infection through the Restoration of Functional $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in Kidney Transplantation

Kaminsky JASN 2022

***In Vitro* Profiling of Commonly Used Post-transplant Immunosuppressants Reveals Distinct Impact on Antiviral T-cell Immunity Towards CMV**

Evaluation of antiviral T-cell functionality



Activité antivirale everolimus

TOS : Perte de contrôle de la latence CMV par échappement et épuisement

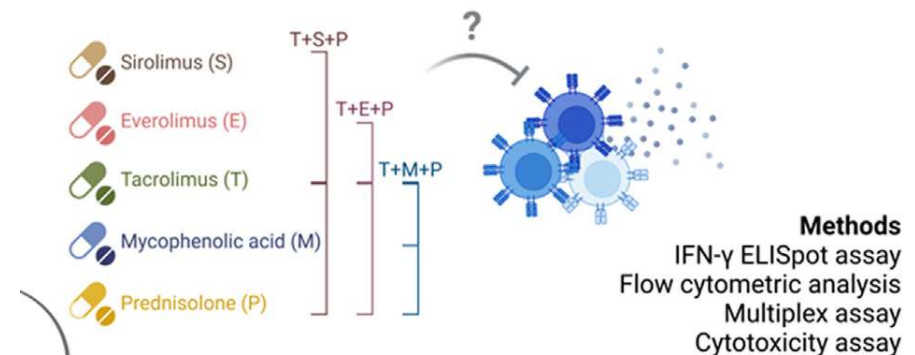
Hypothèse = Infection à CMV liée à une réponse T dysfonctionnelle

mTOR Inhibitors Prevent CMV Infection through the Restoration of Functional $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in Kidney Transplantation

Kaminsky JASN 2022

In Vitro Profiling of Commonly Used Post-transplant Immunosuppressants Reveals Distinct Impact on Antiviral T-cell Immunity Towards CMV

Evaluation of antiviral T-cell functionality

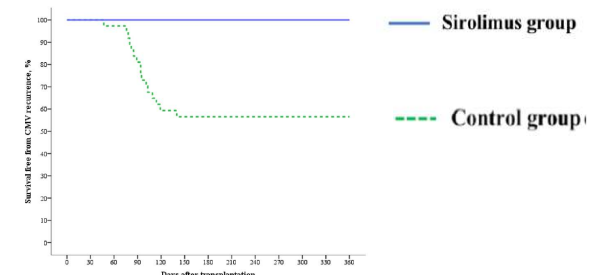


Conversion to mTOR Inhibitor to Reduce the Incidence of Cytomegalovirus Recurrence in Kidney Transplant Recipients Receiving Preemptive Treatment: A Prospective, Randomized Trial

Transplantation ■ August 2023

Laila Almeida Viana, MD,^{1,2} Marina Pontello Cristelli, MD,¹ Geovana Basso, MD,¹ Daniel Wagner Santos, MD,¹ Marcus Taver Costa Dantas, MD,¹ Yasmim Cardoso Dreige, MSc,¹ Lucio R. Requião Moura, PhD,^{1,2} Monica Rika Nakamura, MSc,¹ Jose Medina-Pestana, PhD,^{1,2} and Helio Tedesco-Silva, PhD^{1,2}

Survie sans CMV



Immunoglobulines anti CMV

Ig poolées enrichies en IgG spécifiques anti CMV

Faible niveau de preuve

Limite diffusion cellule à cellule

Retour enquête Foch 2015-2017 :

22 transplantés pulmonaires

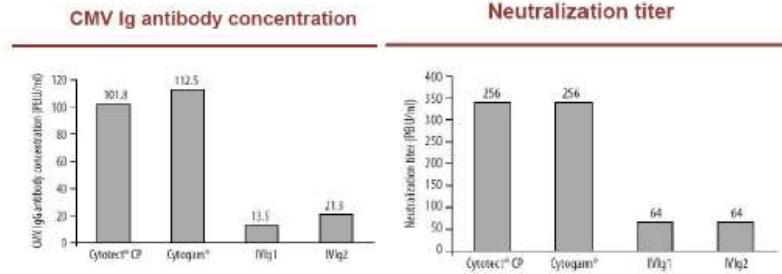
1/3 prophylaxie, 2/3 curatif dont 70% en association avec AV

Rescue +++ essentiellement pour toxicité du valganciclovir

Succès 66-68% en association

France : ATU nominative en « rescue therapy »

Hématologie	Pneumologie	Néphrologie
117 ATUn	69 ATUn	46 ATUn
Cardiologie	Hépatologie	Autres
16 ATUn	10 ATUn	20 ATUn



**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 Anacle Frotot, 92281 Saint Denis Cedex
E-mail: atu@ansm.sciences.gouv.fr

Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation
BIOTEST Plasma GmbH
Luisenparkstraße 1, D-65203 Dreieich, ALL.EMEAONE
Tel: +49 (0)39 921 3 / Fax: +49 (0)39 931-100
E-mail: plasma@biotest.de

Représenté par
BIOTEST France
45-47 rue d'Heidelberg, 75016 Paris
Tel: 01 84 77 88 30 / Fax: 01 84 11 91 33
E-mail: mail@biotest.com

Distributeur ATUn Cytotecr CP
Société Eurois, 10 Rue Gutenberg, 07000 Joux-la-Vie
Tel: 0800 008 114 / Fax: 02 45 99 03 08
E-mail: cytotect@eurois.com

**Stratégie d'épargne AV ?
Patient réfractaire ?**

*Germer, 2016
A Roux, données non publiées*

Perspectives

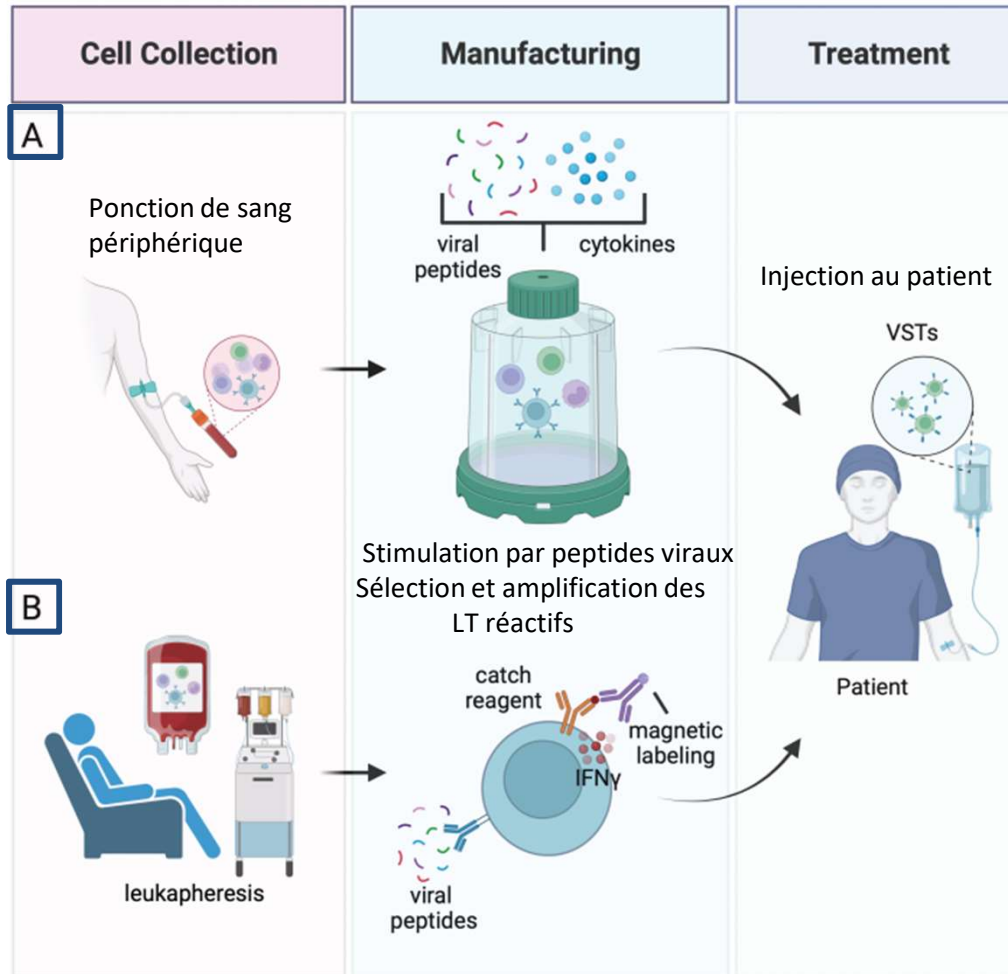
THERAPIE CELLULAIRE

Principe

Virus-Specific T Cells for the Treatment of Systemic Infections Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Solid Organ Transplantation

JPIDS 2024:

Abby Green,^{1,2} Jeremy D. Rubinstein,^{3,4} Michael Grimley,^{4,5} and Thomas Pfeiffer¹



	Réponse complète %	Réponse partielle %
Smith 2018 (n = 13)	46	38
Pierrucci 2016 (n = 1)	0	100
Macesic 2015 (n = 1)	0	100
Holmes 2015 (n = 1)	100	0
Brestrich 2009 (n = 1)	0	100

- **Limites**
 - délai de préparation
 - technique de recueil de cellules
 - coût et accessibilité

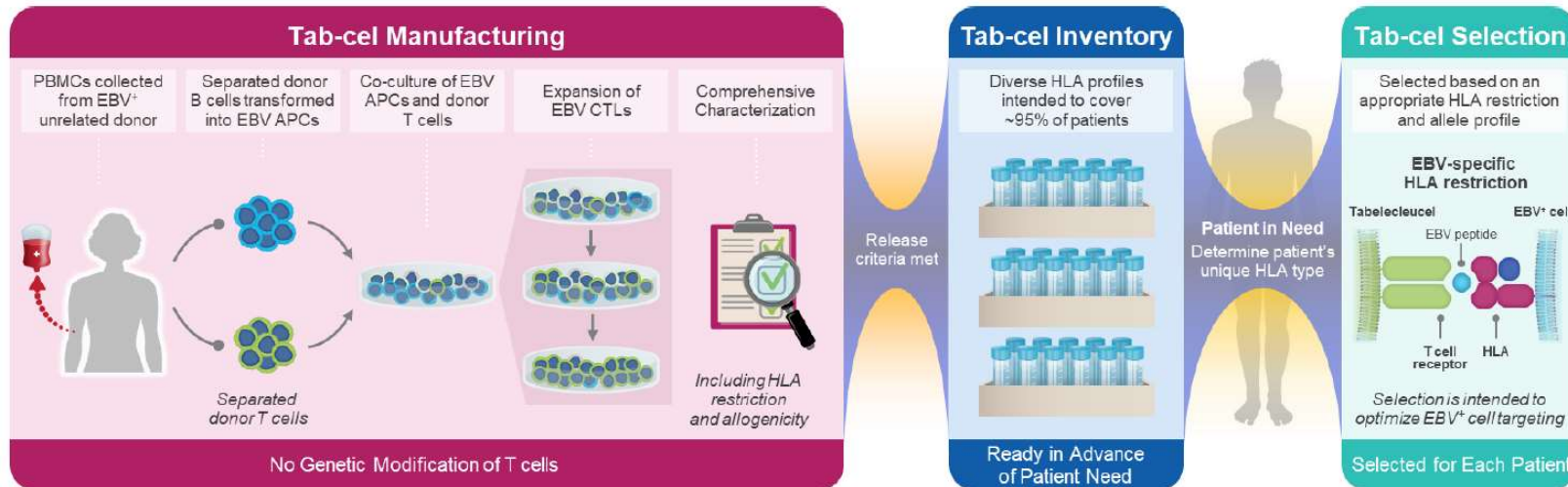
Perspectives

THERAPIE CELLULAIRE

Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation

Susan Prockop,^{1,2} Ekaterina Doubrovina,^{1,3} Stephanie Suser,¹ Glenn Heller,⁴ Juliet Barker,^{5,6} Parastoo Dahi,^{5,6} Miguel A. Perales,^{5,6}

Préparation à partir de donneurs de LT « primés » anti virus prêts à l'emploi



LT gamma delta ? (L. Couzi)

Virus-Specific T Cells for the Treatment of Systemic Infections Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Solid Organ Transplantation

Abby Green,^{1,2} Jeremy D. Rubinstein,^{3,4} Michael Grimley,^{4,5} and Thomas Pfeiffer¹

JPIDS 2024:

Table 3. Ongoing VST Registration Trials

Study	Product	Phase	Indication
NCT05305040	Multi-VST Posoleucel	III	Prevention of CMV, EBV, AdV, HHV-6, BKV, and JCV infections post-HCT
NCT04390113	Multi-VST Posoleucel	III	Treatment of virus-associated hemorrhagic cystitis post-HCT
NCT05179057	Multi-VST Posoleucel	III	Treatment of AdV infection post-HCT
NCT04605484	Multi-VST Posoleucel	II	Treatment of BK viremia in kidney SOT
NCT03394365	EBVST Tabeleucel	III	Treatment of EBV-associated PTLD following allo-HCT or SOT

Perspectives

Nouvelles populations à risque


Population à risque :

greffe CSH et TOS > déficits immunitaires primitifs > PVVIH > autogreffe moelle > hémopathies

Styczynski Infect Dis Ther. 2018

Nouvelles thérapeutiques → nouvelles populations à risque

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE



Cytomegalovirus (CMV) Reactivation and CMV-Specific Cell-Mediated Immunity After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

Eleftheria Kampouri,^{1,2} Sarah S. Ibrahim,¹ Hu Xie,² Elizabeth R. Wong,¹ Jessica B. Hecht,¹ Mandeep K. Sekhon,¹ Alythia Vo,¹ Terry L. Stevens-Ayers,¹ Damian J. Green,^{3,4} Jordan Gauthier,^{2,4} David G. Maloney,^{2,4} Ailyn Perez,^{2,4} Keith R. Jerome,^{1,5} Wendy M. Leisenring,^{2,6} Michael J. Boeckh,^{1,2,4} and Joshua A. Hill^{1,2,4}

CART-Cells jusque 25%

Cytomegalovirus infection among patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors



Annals of Gastroenterology (2022)

Kavea Panneerselvam^a, David Szafron^a, Rajan N. Amin^b, Dongguang Wei^c, Dongfeng Tan^c, Mehmet Altan^d, Pablo C. Okhuysen^e, Malek Shatila^f, Gottumukkala Subba Raju^f, Anusha S. Thomas^{fg}, Yinghong Wang^{fg}

Inhibiteurs de check-points : 7-8%

Maladies ≠

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

 **Clinical Microbiology and Infection** 

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Narrative review 2022 :

Comparative clinical manifestations and immune effects of cytomegalovirus infections following distinct types of immunosuppression

David S.Y. Ong ^{1,2,*}, Ga-Lai M. Chong ³, Roy F. Chemaly ⁴, Olaf L. Cremer ⁵

Stratégie curative actualisée



**Sauvetage
En développement**

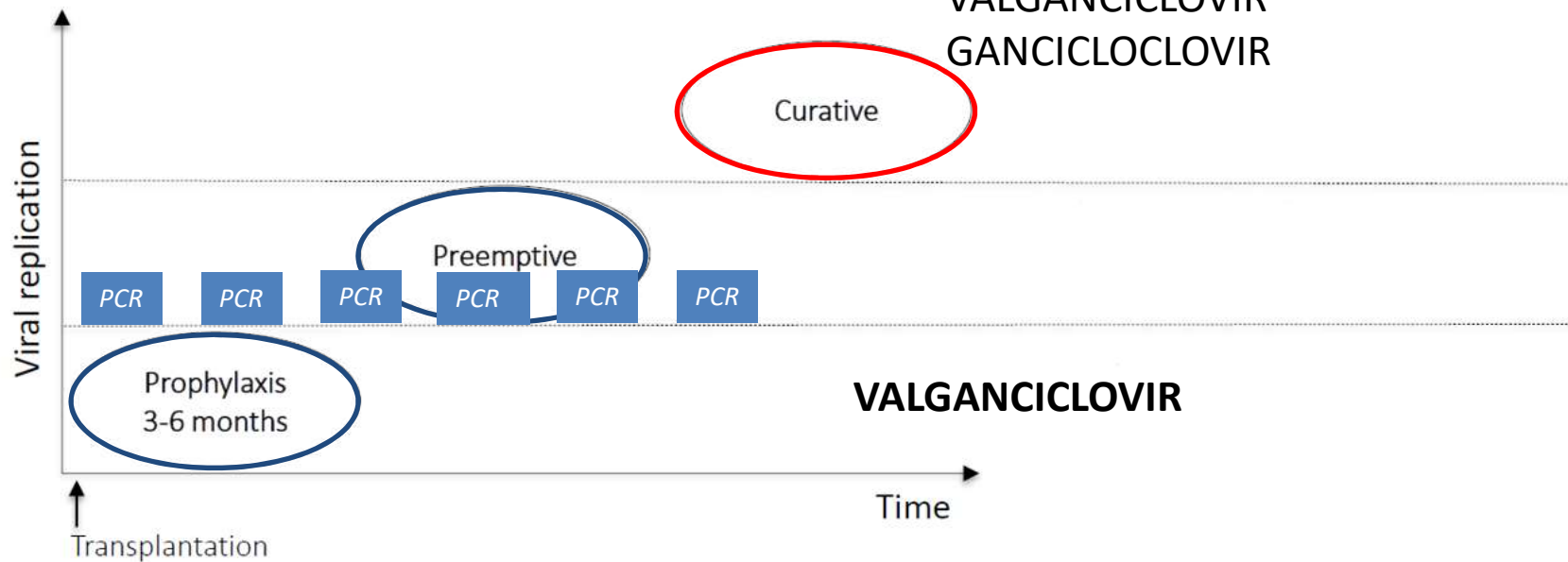
Deuxième ligne

MARIBAVIR
FOSCARNET

+ EVEROLIMUS ?

Première ligne

VALGANCICLOVIR
GANCICLOVIR



Sérologie



2. Prévention

Recommandations

2 stratégies efficaces : ttt préemptif ou prophylaxie fonction du statut D/R et de l'induction

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

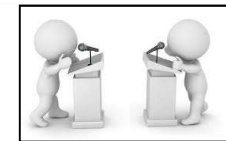
Early CMV DNAemia/ infection
Prevention of CMV disease
Late CMV (infection/disease)
Resistance
Ease of implementation
Prevention of other herpes viruses
Other opportunistic infections
Costs
Safety
Prevention of rejection
Graft survival

Prophylaxis

Rare
Good efficacy
Common
Uncommon
Relatively easy
Prevents HSV, VZV
May prevent
Drug costs
Drug side effects
May prevent
May improve

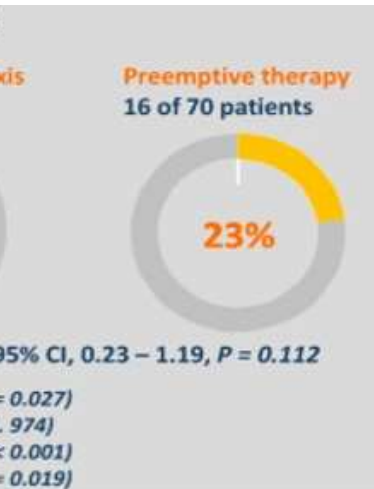
Preemptive therapy

Common
Good efficacy
Rare
Uncommon (with weekly testing)
More difficult
Does not prevent
Unknown
Monitoring costs
Less drug toxicity
Unknown
May improve



A Randomized Trial of Valganciclovir Prophylaxis Versus Preemptive Therapy in Kidney Transplant Recipients

Reischig et al.



METHODS

POPULATION

140 adult kidney transplant recipients
CMV-seropositive or seronegative with seropositive donor



Recommandations

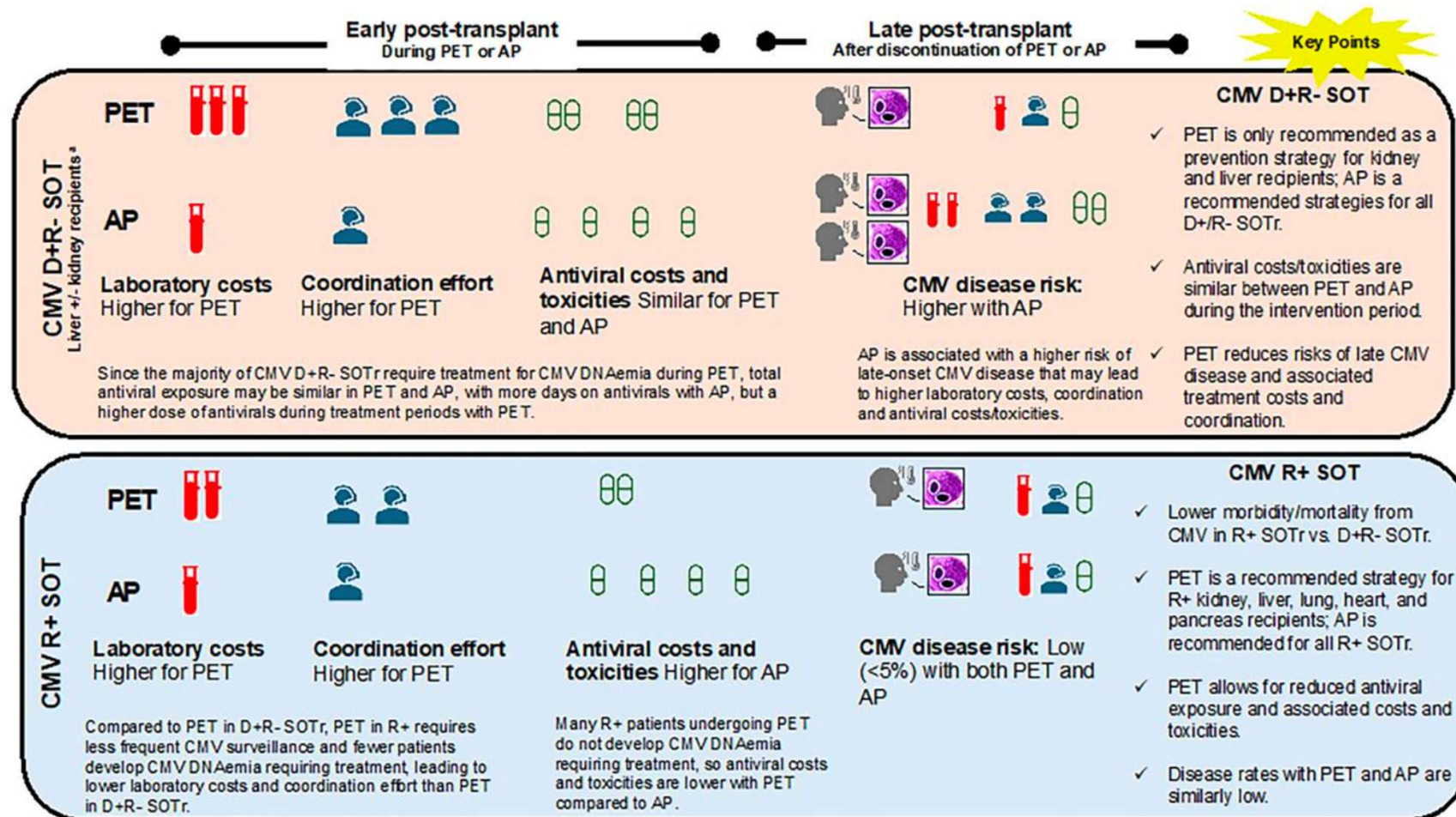
2 stratégies efficaces : ttt préemptif ou prophylaxie fonction du statut D/R et de l'induction

Current and Future Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Transplantation

Madeleine R. Heldman^{1,2}, Michael J. Boeckh^{2,3,4,5} and Ajit P. Limaye^{6*}

Clinical Infectious Diseases

REVIEW ARTICLE



Pratiques françaises

3 niveaux de risque

RISQUE ELEVE D+/R- → Prophylaxie 6 mois

RISQUE INTERMEDIAIRE : R+

Variable

- prophylaxie systématique 3 mois
- préemptif
- prophylaxie 3 ou 6 mois si ATG ou bélatcept



RISQUE FAIBLE D-/R- → Pas de mesures préventives spécifiques

Problématique : toxicité médullaire valganciclovir

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

≈ 25% arrêt pour cytopénies

Etude LEUCOCYT (Kumar ATC 2024) :

Risque neutropénie sévère x 4 chez le D+/R-

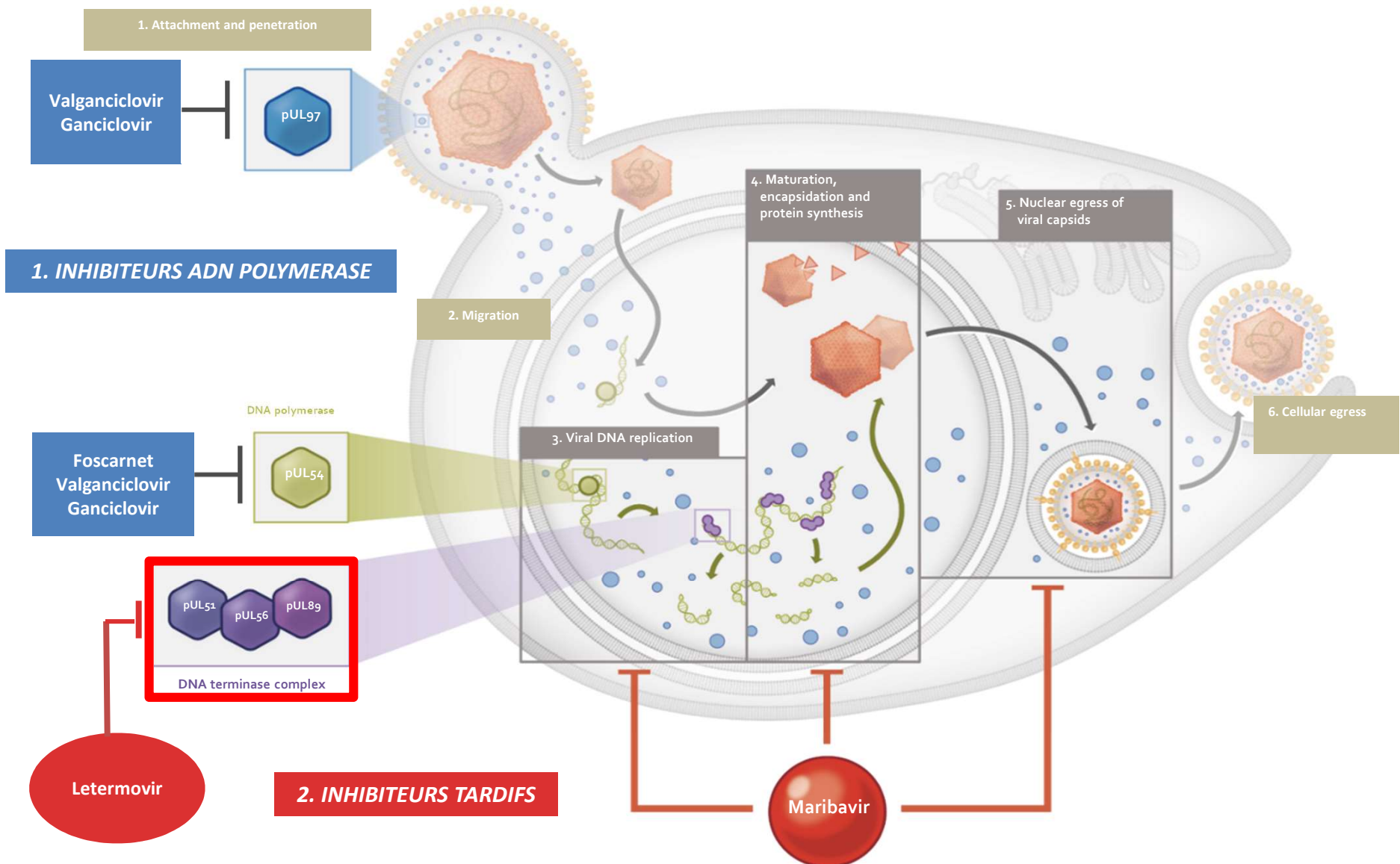


2 stratégies en développement

1/ Antiviral mieux toléré

2/ Mieux identifier les patients à risque

Letermovir



Letermovir

- Développement en greffe de CSH ≠ TOS
Patients à haut risque = R+, timing d'infection/greffe ≠
- Inhibiteur tardif complexe UL 56/UL 89/UL 51
- Etude d'AMM

ORIGINAL ARTICLE

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. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

- 570 greffés de CSH

- LTV 480 mg/j

→ Efficacité

pour prévention
réplication/maladie à CMV

N ENGL J MED 2017

Table 2. Efficacy End Points (Primary Efficacy Population).*

End Point	Letermovir Group (N=325)	Placebo Group (N=170)	Difference (95% CI)	P Value
	number of patients (percent)		percentage points	
Primary end point at wk 24 after transplantation	122 (37.5)	103 (60.6)	-23.5 (-32.5 to -14.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)		
Initiation of preemptive therapy	52 (16.0)	68 (40.0)		
CMV disease†	5 (1.5)	3 (1.8)		
Discontinued trial before wk 24	56 (17.2)	27 (15.9)		
Owing to adverse event	6 (1.8)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	28 (8.6)	12 (7.1)		
Owing to other reason‡	22 (6.8)	14 (8.2)		
Missing outcome in wk 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)		
Key secondary end point at wk 14 after transplantation	62 (19.1)	85 (50.0)	-31.3 (-39.9 to -22.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	25 (7.7)§	67 (39.4)		
Initiation of preemptive therapy	24 (7.4)	65 (38.2)		
CMV disease†	1 (0.3)	2 (1.2)		
Discontinued trial before wk 14	33 (10.2)	16 (9.4)		
Owing to adverse event	5 (1.5)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	14 (4.3)	6 (3.5)		
Owing to other reason‡	14 (4.3)	9 (5.3)		
Missing outcome in wk 14 visit window	4 (1.2)	2 (1.2)		

Letermovir

- Développement en greffe de CSH ≠ TOS
Patients à haut risque = R+, timing d'infection/greffe ≠
- Inhibiteur tardif complexe UL 56/UL 89/UL 51
- Etude d'AMM

ORIGINAL ARTICLE

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. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

- Pas de myélo/néphrotoxicité
- Emergence mutation UL 56
- Interactions médicamenteuses : ciclosporine

N ENGL J MED 2017

Table 2. Efficacy End Points (Primary Efficacy Population).*

End Point	Letermovir Group (N=325)	Placebo Group (N=170)	Difference (95% CI)	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>		<i>percentage points</i>	
Primary end point at wk 24 after transplantation	122 (37.5)	103 (60.6)	-23.5 (-32.5 to -14.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)		
Initiation of preemptive therapy	52 (16.0)	68 (40.0)		
CMV disease†	5 (1.5)	3 (1.8)		
Discontinued trial before wk 24	56 (17.2)	27 (15.9)		
Owing to adverse event	6 (1.8)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	28 (8.6)	12 (7.1)		
Owing to other reason‡	22 (6.8)	14 (8.2)		
Missing outcome in wk 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)		
Key secondary end point at wk 14 after transplantation	62 (19.1)	85 (50.0)	-31.3 (-39.9 to -22.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	25 (7.7)§	67 (39.4)		
Initiation of preemptive therapy	24 (7.4)	65 (38.2)		
CMV disease†	1 (0.3)	2 (1.2)		
Discontinued trial before wk 14	33 (10.2)	16 (9.4)		
Owing to adverse event	5 (1.5)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	14 (4.3)	6 (3.5)		
Owing to other reason‡	14 (4.3)	9 (5.3)		
Missing outcome in wk 14 visit window	4 (1.2)	2 (1.2)		

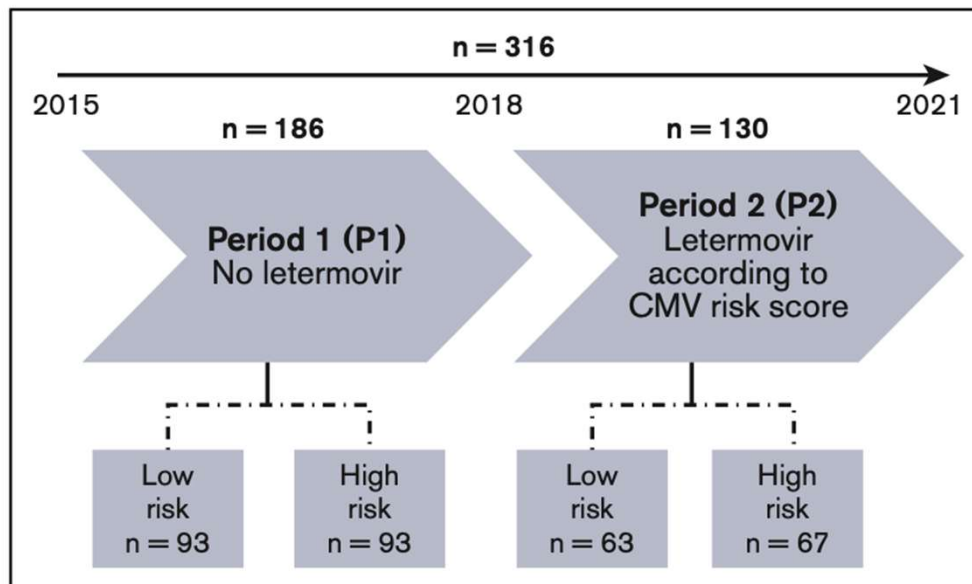
Letermovir

- **AMM = Prophylaxie primaire post-allogreffe de CSH du patient CMV R+ de J0 à J100**
- **Variabilité inter-centres : letermovir uniquement pour les patients les plus à risque ?**

The promising efficacy of a risk-based letermovir use strategy in CMV-positive allogeneic hematopoietic cell recipients

 blood advances 2023

Mathilde Sourisseau,¹ Emmanuel Faure,^{1,2} Hélène Béhal,³ Paul Chauvet,^{4,5} Micha Srour,^{4,5} Antoine Capes,⁴ Valérie Coiteux,⁴ Leonardo Magro,⁴ Serge Alfandari,⁶ Enagnon Kazali Alidjinou,⁷ Nicolas Simon,⁸ Fanny Vuotto,¹ Micheline Karam,⁴ Karine Faure,^{1,2} Ibrahim Yakoub-Agha,^{4,5} and David Beauvais^{4,5}



- **Score prédictif de risque d'infection à CMV** : greffe haplo-identique, statut donneur CMV- , sérum anti-lymphocytaire, irradiation corporelle totale, GVH sous ciclosporine ou MMF

- **Efficacité d'une stratégie de prophylaxie guidée par ce score**

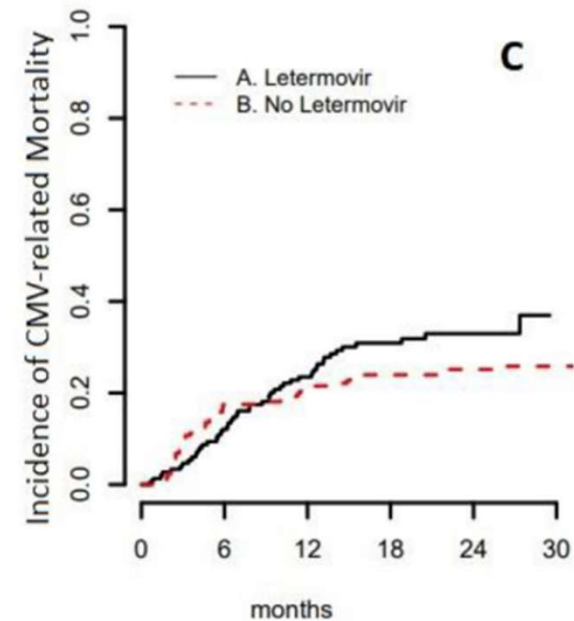
Letermovir

- **AMM = Prophylaxie post-allogreffe de CSH du patient CMV R+ J0 - J100**
- **Vers une extension de durée**

Letermovir Discontinuation at Day 100 After Allogeneic Stem Cell Transplant Is Associated With Increased CMV-Related Mortality

Lawrence Wayne Liu^{1,*}, Alicia Yn², Feng Gao³, Marissa Olson⁴, Mallory Crain⁴, Ramzi Abboud⁵, Peter Westervelt⁵, Camille Abboud⁵, Ravi Vij⁵, Keith Stockerl-Goldstein⁵, Iskra Pusic⁵, Amanda F. Cashen⁵, Mark A. Schroeder⁵

Transplantation and Cellular Therapy 28 (2022)



- **Prophylaxie II**

Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program



Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020)

Christine Robin^{1,2,*}, Anne Thiebaut³, Sophie Alain⁴, Flore Sicre de Fontbrune⁵, Ana Berceanu⁶, Maud D'Aveni⁷, Patrice Ceballos⁸, Rabah Redjoul¹, Stéphanie Nguyen-Quoc⁹, Nathalie Bénard¹⁰, Golriz Pahlavan-Grumel¹⁰, Catherine Cordonnier^{1,2}

Letermovir

JAMA | **Original Investigation**

Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients A Randomized Clinical Trial

JAMA July 3, 2023

Ajit P. Limaye, MD; Klemens Budde, MD; Atul Humar, MD, MSc; Flavio Vincenti, MD; Dirk R. J. Kuypers, MD, PhD; Robert P. Carroll, BM, BCh, DM; Nicole Stauffer, BS; Yoshihiko Murata, MD, PhD; Julie M. Strizki, PhD; Valerie L. Teal, MS; Christopher L. Gilbert, BS; Barbara A. Haber, MD

Comment > JAMA. 2023 Nov 14;330(18):1803. doi: 10.1001/jama.2023.18019.

Letermovir vs Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis After Kidney Transplant

Ilies Benotmane¹, Peggy Perrin¹, Sophie Caillard¹

Comment > JAMA. 2023 Nov 14;330(18):1802-1803. doi: 10.1001/jama.2023.18022.

Letermovir vs Valganciclovir for Cytomegalovirus Prophylaxis After Kidney Transplant

Matthew B Roberts¹, Camille N Kotton²

Letermovir Prophylaxis After Kidney Transplantation: Another Tool but Not a Revolution Yet

Matthew B. Roberts, MBBS¹ and Camille N. Kotton, MD^{2,3}

Transplantation January 2024



Dose et dosage valganciclovir
Schémas d'induction

Letermovir

AMM en TOS : indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-]. Doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivie jusqu'à 200 jours post-greffe.



Efficacité

Forme orale

Tolérance : pas de médullo-toxicité

→ Evite réduction MMF, arrêt cotrimoxazole



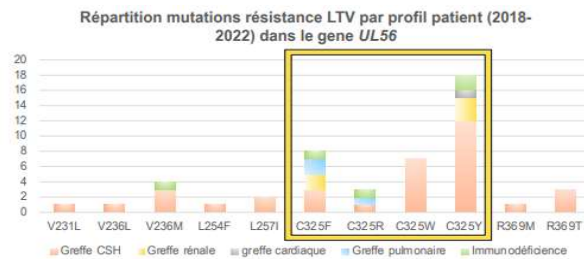
Coût

Interactions médicamenteuses :

demi-dose avec ciclosporine, surveillance CNI et everolimus +++

Pas de protection croisée sur les autres virus (HSV)

Faible barrière génétique à la résistance <<< valganciclovir +++



Nouvelles mutations détectées dans *UL56*

Mutations	Nombre patient	Profil patient
A102V	1	CSH
R129H	1	CSH
L137I	1	CSH
G361E	3	CSH (2); Greffe pulmonaire (1)
T440I	1	CSH
A464G	1	CSH
E739K	1	CSH

S. Alain JN1 2024

- 50% des mutations détectées sont des mutations de **résistance absolue** au LTV (locus C325)
- 6/7 nouvelles mutations associées avec une mutation sur le locus C325
- **R129H** associée avec mutation R369M (haut niveau de résistance au LTV)

Fréquence : 1,6%
(prophylaxie 0,7-1,2%,
curatif/secondaire 2,9-4,7%)

Letermovir

AMM en TOS : indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-]. Doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivie jusqu'à 200 jours post-greffe.



Efficacité

Forme orale

Tolérance : pas de médullo-toxicité

→ Evite réduction MMF, arrêt cotrimoxazole



Coût

Interactions médicamenteuses :

demi-dose avec ciclosporine, surveillance CNI et everolimus +++

Pas de protection croisée sur les autres virus (HSV)

Faible barrière génétique à la résistance <<< valganciclovir



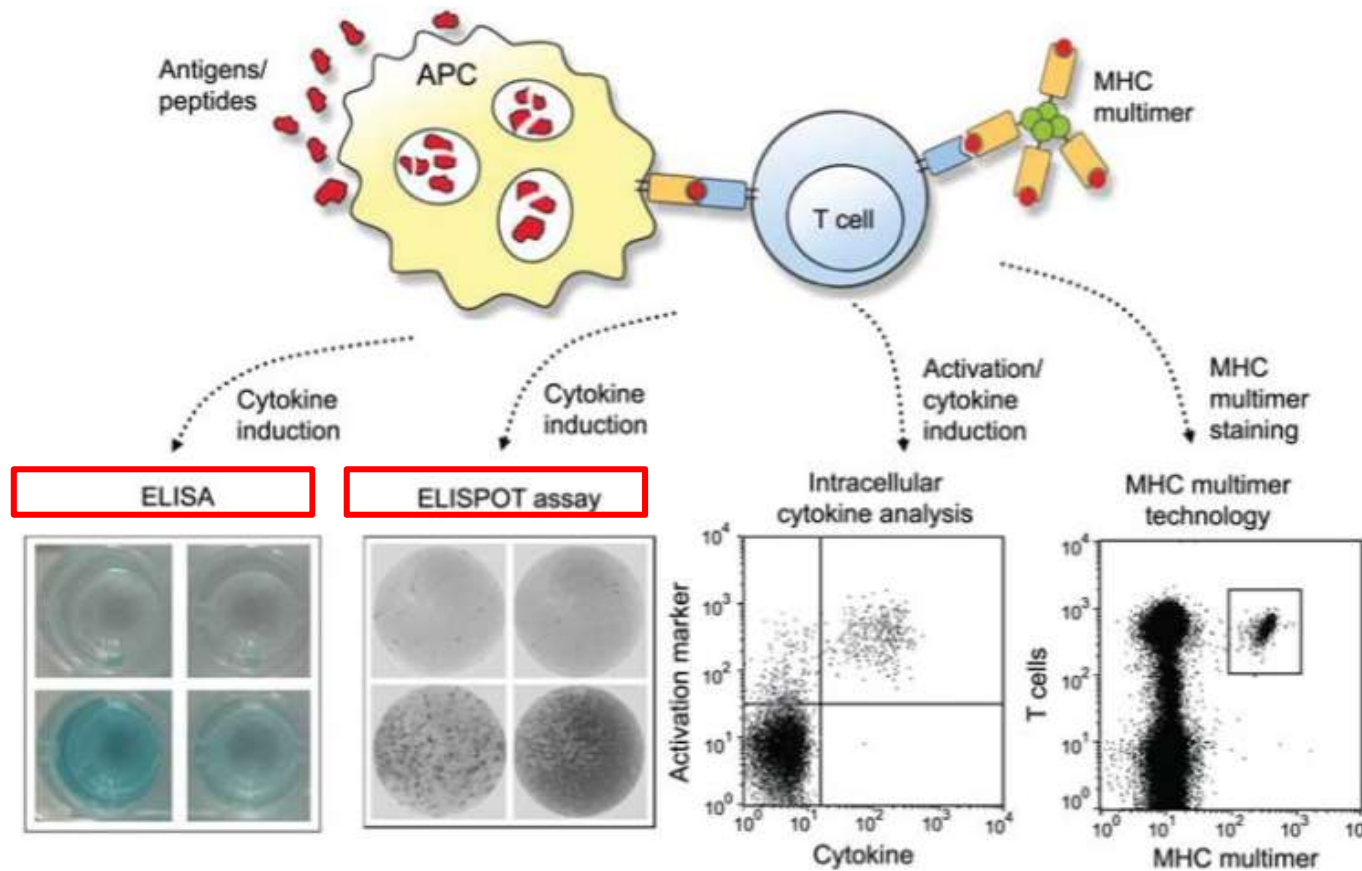
Particularités liées à son mode d'action tardif

- fréquence des blips (intérêt détection ARN ?)
- restauration des défenses anti CMV ?

Besoins de données supplémentaires +++

Tests immunitaires

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



Intérêt : guider l'instauration d'une prophylaxie I ou II ou d'un ttt préemptif

Tests immunitaires

Des « promising tools » depuis 10 ans

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. Calendo, 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

TABLE 3.

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

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
End of treatment	Pos	Pos	No treatment; close monitoring	Low risk, indicates sufficient immunity
	Pos	Neg	Treatment	Indicates lack of protection
	Neg	Pos	Stop treatment	Low risk of relapse, sufficient immunity
	Neg	Neg	Secondary Prophylaxis	High risk of relapse, lack of protection

^aPositivity for CMV-specific immune monitoring results suggests a threshold has been established that leads to either cessation of prophylaxis or treatment for patients to best and most accurately reflect...

Tests immunitaires - prophylaxie I

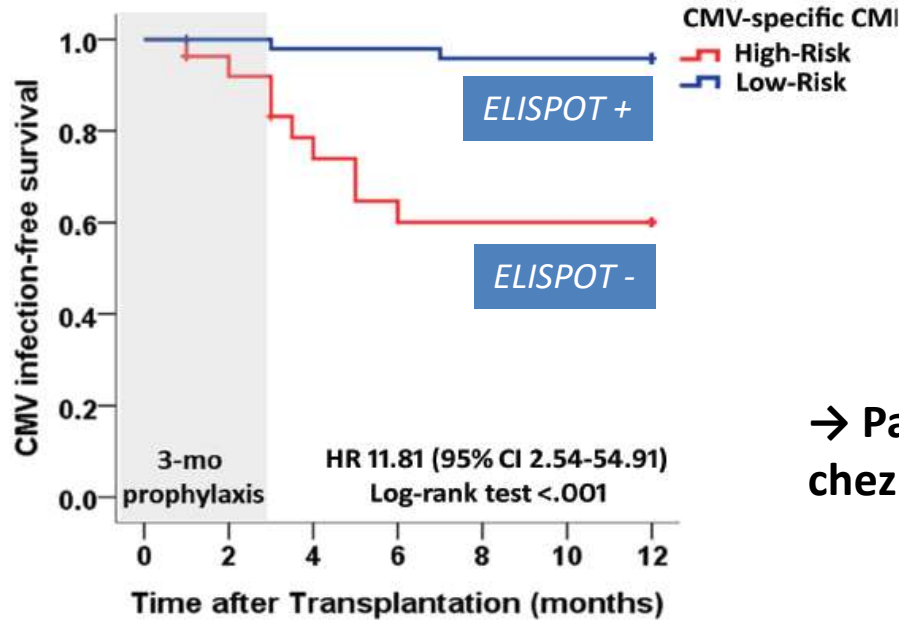
Statut pré-greffe prédictif du risque d'infection à CMV

Cellular Immunity to Predict the Risk of Cytomegalovirus Infection in Kidney Transplantation: A Prospective, Interventional, Multicenter Clinical Trial

CID 2020

Marta Jarque,¹ Elena Crespo,¹ Edoardo Meilli,^{2,6} Alex Gutiérrez,² Francesco Moreso,³ Lluís Guirado,⁵ Ignacio Revuelta,⁶ Nuria Montero,⁷ Joan Torres,^{1,2} Lluís Riera,⁷ Maria Meneghini,^{1,2} Omar Taco,² Anna Manonelles,² Javier Paul,³ Daniel Seron,⁴ Carme Facundo,⁵ Josep M. Cruzado,^{1,2} Salvador Gil Vernet,² Josep M. Grinyó,^{1,2} and Oriol Bestard^{1,2}

R+
ELISPOT IE-1



→ Pas de prophylaxie I
chez les patients avec ELISPOT CMV + ?

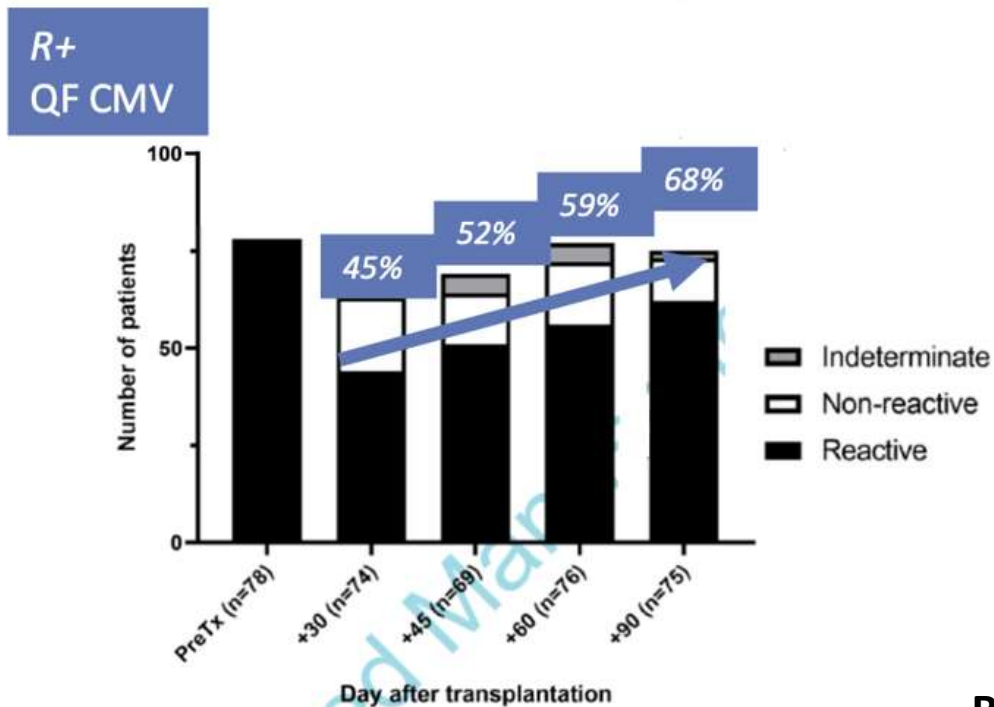
High-Risk (n)	27	21	16	13	13	13	13
Event-Free (n)	27	25	21	18	18	18	18
Low-Risk (n)	49	48	47	47	46	46	46
Event-Free (n)	49	49	48	48	47	47	47

Tests immunitaires - prophylaxie I

Un test immunitaire post greffe traduit-il une restauration des défenses anti CMV ?

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



Etude observationnelle

→ Arrêt de prophylaxie I

45% à J30

réduction > 50% patients

9% neutropénie arrêt précoce vs
37,8%

Pas de sur risque infection à CMV

Réponse T spécifique mais inefficace ?

Thymoglobuline ?

Perte de capacité à contrôler le virus ?

Tests immunitaires - prophylaxie I

Un test immunitaire post greffe traduit-il une restauration des défenses anti CMV ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



CID 2024

Immune Monitoring-Guided Versus Fixed Duration of Antiviral Prophylaxis Against Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplant Recipients: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Oriol Manuel,^{1,2} Mirjam Lager,³ Cédric Hirzel,⁴ Dionysios Neofytos,⁵ Laura N. Walti,⁴ Gideon Hoenger,⁶ Isabelle Binet,⁷ Aurelia Schnvder,⁷ Susanne Stampf,⁸ Michael Koller,⁸ Matteo Mombelli,^{1,2} Min Jeong Kim,^{8,9} Matthias Hoffmann,^{10,11} Katrin Koenig,^{8,12} Christoph He Anne-Valérie Burgener,^{6,14} Pietro E. Cippà,^{15,16} Kerstin Hübel,¹⁵ Thomas F. Mueller,¹⁵ Daniel Sidler,¹⁷ Suzan Dahdal,¹⁷ Franziska Si Jean Villard,¹⁹ Andrea Zbinden,²⁰ Giuseppe Pantaleo,²¹ Nasser Semmo,²² Karine Hadaya,^{23,24} Natalia Enriquez,⁵ Pascal R. Meylan Dela Golshayan,² Thomas Fehr,^{14,26} Uyen Huynh-Do,¹⁷ Manuel Pascual,² Christian van Delden,⁷ Hans H. Hirsch,^{27,28} Peter Juni,^{29,30} and the Swiss Transplant Cohort Study (STCS)

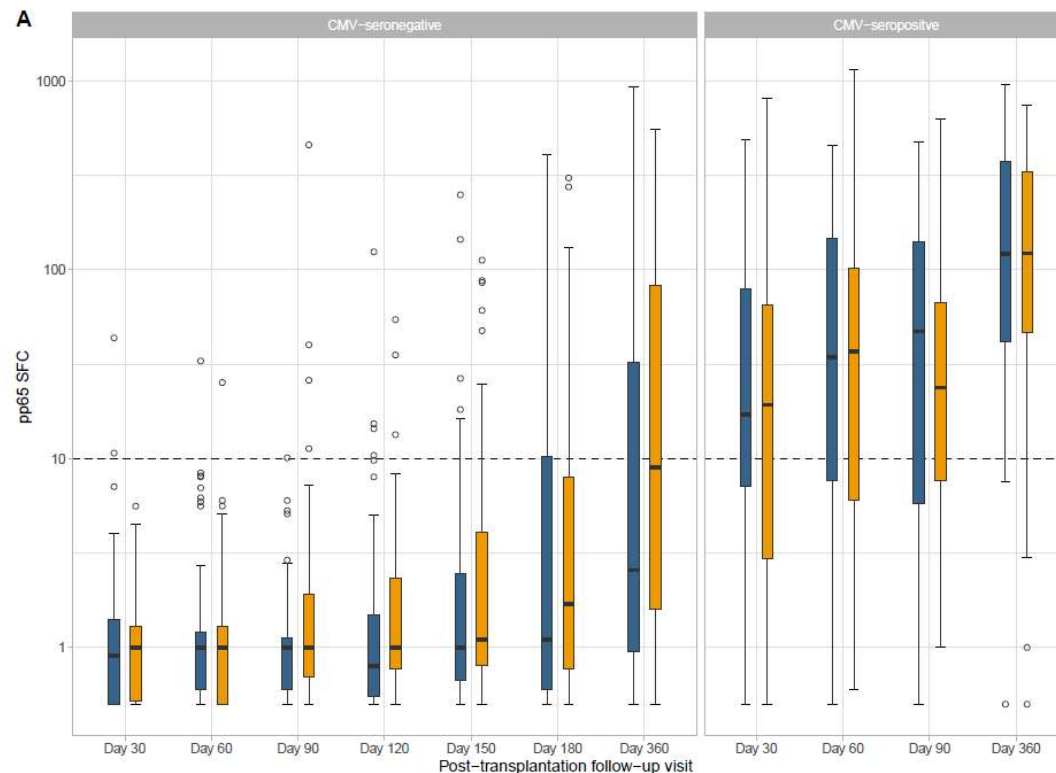
Etude randomisée

- 6 centres suisses
- 193 TOS rein et foie
- CMV D+/R- ou R+ et ATG

Prophylaxie valganciclovir standard versus arrêt si ELISPOT CMV + (fait x1/mois)

ELISPOT + pas prédictif de l'absence de réactivation CMV

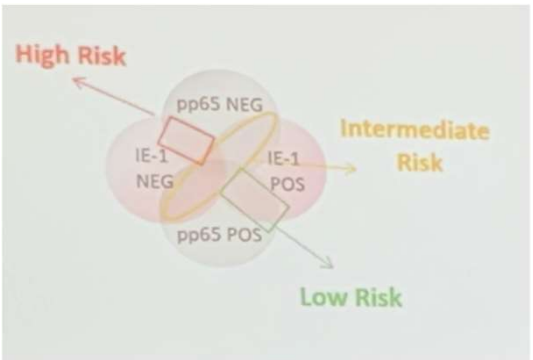
Mais durée de prophylaxie raccourcie



Tests immunitaires - prophylaxie I

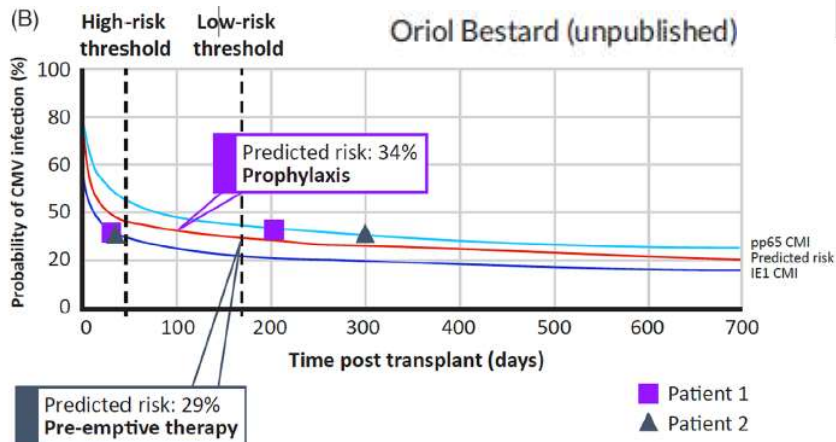
Vers une évaluation très personnalisée du risque ?

Slaying the “Troll of Transplantation”—new frontiers in cytomegalovirus management. A report from the CMV International Symposium 2023 *Transpl Infect Dis.* 2023;
 Camille N. Kotton¹ | Julian Torre-Cisneros^{2,3} | Ibrahim Yakoub-Agha⁴ |
 The CMV International Symposium Faculty



(A)

IE-1 risk zone	pp65 risk zone	Predicted overall risk	Risk category	Strategy
Low	Low	3.5%	Low risk	No preventative strategy
Intermediate	Low	18% (between thresholds)	Low risk	Pre-emptive PCR
High	Low	29% (close to low threshold)	Intermediate risk	Pre-emptive PCR
High	Low	34% (close to low threshold)	Intermediate risk	Prophylaxis
High	High	75%	High risk	Prophylaxis



Dév Outil CMV-PrognosTIC score

Tests immunitaires

Positionnement en cours

Cytomegalovirus Cell-Mediated Immunity: Ready for Routine Use?

Oriol Bestard^{1,2}, Hannah Kaminski^{3,4}, Lionel Couzi^{3,4}, Mario Fernández-Ruiz^{5,6,7} and Oriol Manuel^{8*}

Transplant International

Transplantation Reviews 38 (2024) 100875

Contents lists available at ScienceDirect

Transplantation Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/trre

Review article

Management of cytomegalovirus in adult solid organ transplant patients: GESITRA-IC-SEIMC, CIBERINFEC, and SET recommendations update

R+

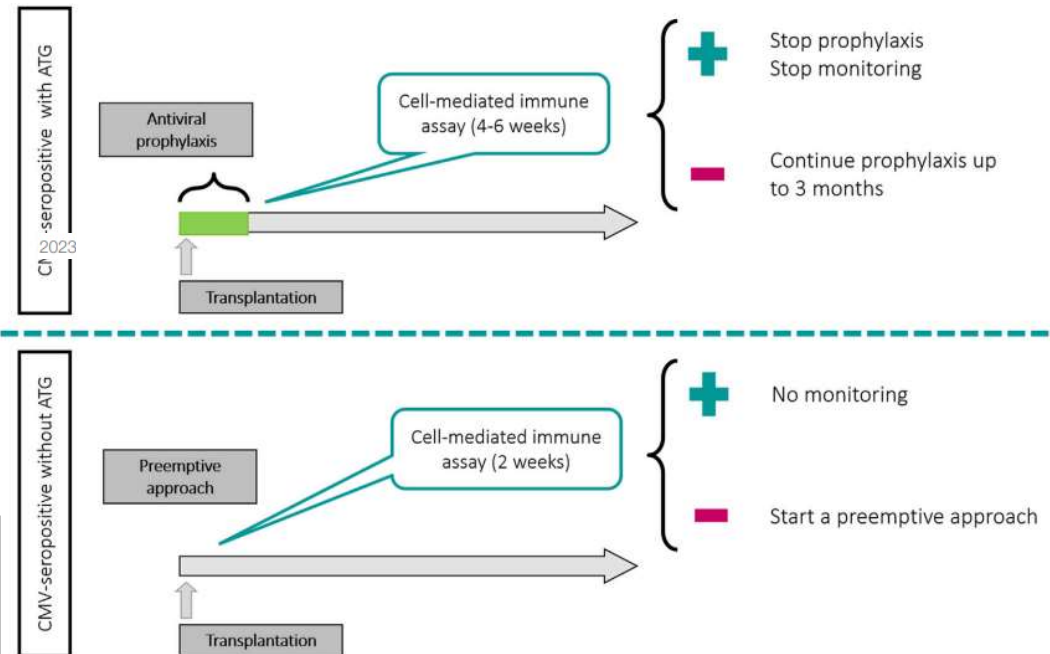
Baseline (pretransplant) or early (between 15-30 days) posttransplant monitoring of CMV-CMI:

-If negative (or indeterminate): if D+, consider it as a high-risk (D+/R-) transplant.

R+ with ATG treatment or increased immunosuppression^f

Minimum 1 month of universal prophylaxis. Test CMV-CMI from then on:

-If positive: stop prophylaxis and continue with preemptive therapy^d.
 -If negative (or indeterminate): continue prophylaxis and reassess CMV-CMI monthly.



Tests immunitaires - prophylaxie II

Un test immunitaire post greffe traduit-il une restauration des défenses anti CMV ?


American Journal of Transplantation 2017; 17: 2468–2473
Wiley Periodicals, Inc.

© 2017 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

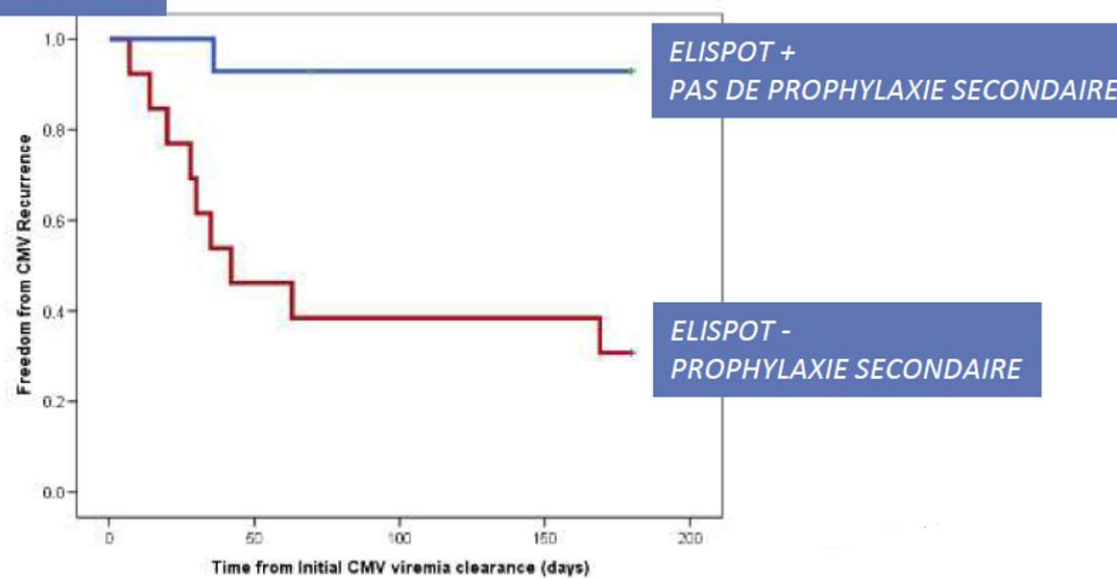
doi: 10.1111/ajt.14347

Brief Communication

An Interventional Study Using Cell-Mediated Immunity to Personalize Therapy for Cytomegalovirus Infection After Transplantation

D. Kumar*, M. Mian, L. Singer  and A. Humar

ELISPOT CD8



Pour guider l'indication d'une prophylaxie II ?

Tests immunitaires - prophylaxie II

Un test immunitaire post greffe traduit-il une restauration des défenses anti CMV ?

Reliability of QuantiFERON®-CMV in predicting CMV recurrence in heart transplant recipients: A single-center retrospective study

Clinical Transplantation. 2023;

Kevin Sermet^{1,2} | Céline Goeminne³ | Sébastien Hantz^{4,5} | Ady Assaf¹ |
Emmanuel Faure^{1,2} | Mouna Lazrek⁶ | Karine Faure^{1,2} | Sophie Alain^{4,5} |
Fanny Vuotto¹

Conclusion: In the population of heart transplant recipients, most of whom received ATG-based induction, the QuantiFERON®-CMV assay may not accurately predict CMV recurrence and would have not helped refining the duration of secondary prophylaxis in our patients. Other cell-mediated immunity tests and strategies in this specific population, including everolimus-containing regimens, may help predict and manage CMV recurrence.

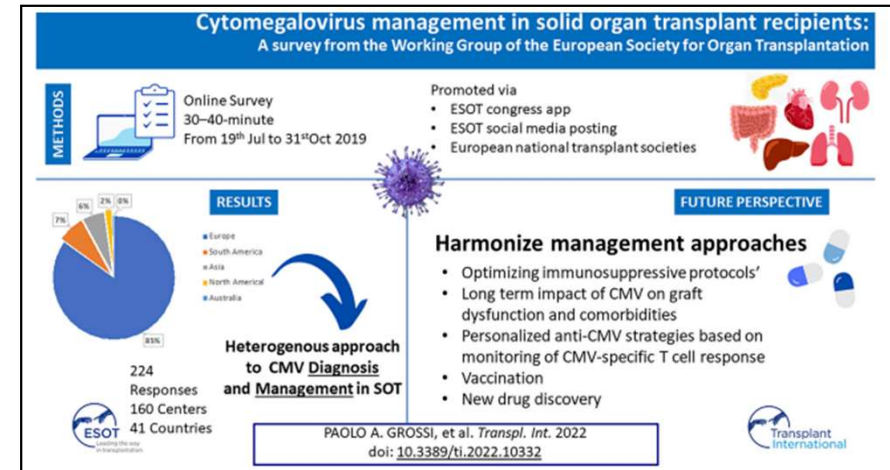
+ PHRC débutant pour positionner les tests immunitaires pour guider l'indication de traitement (QFOT Grenoble)

Tests immunitaires

Limites

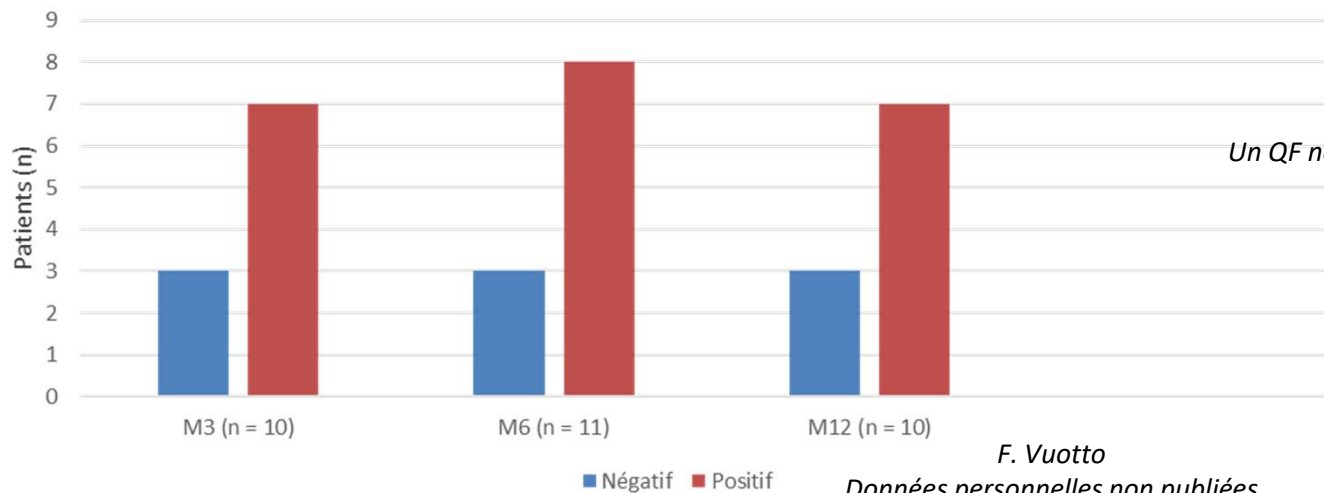
Problématiques :

- **Accessibilité**
81% pas en routine
- **Standardisation outil**
centres : 53% Quantiféron, 43% ELISPOT



- **Applicabilité de résultats en rein aux autres greffes (schéma IS ≠) ?**

Résultats des QuantiFERON®-CMV à 3, 6 et 12 mois de la greffe cardiaque (n =11) des patients CMV R+



Un QF négatif en post-greffe reste négatif à M12

F. Vuotto

Données personnelles non publiées

Vaccins anti-CMV

Table 2. Investigational Vaccines and Monoclonal Antibodies for the Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease in Completed or Ongoing Clinical Trials

Current and Future Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Transplantation
Medeiros R, Holmes M, Michel J, Boeckh M and All P. *Transpl*

	Name	Platform	Epitope(s)	Trials in Solid Organ Transplant		Trials in Hematopoietic Cell Transplant	
				Population	Status	Population	Status
Vaccines	ASP0113	DNA	pp65, gB	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 completed ⁹	Adult recipients	Phase 3 completed ¹⁰
	Triplex	Replication deficient viral vector (MVA)	pp65, IE-1, IE-2	Adult liver transplant candidates	Ongoing (NCT06075745)	Adult recipients	Phase 2 completed ¹¹
						Adult donors	Phase 2 ongoing (NCT03560752)
						Pediatric recipients	Phase 2 ongoing (NCT03354728)
	HB-101	Replication deficient viral vector (LCMV)	pp65, gB	Adult kidney transplant candidates	Phase 2 enrollment complete (NCT03629080)	None	N/A
	gB	Recombinant protein, MF-59 adjuvanted	gB	Adult kidney and liver transplant candidates	Phase 2 completed ¹²	None	N/A
	Towne	Attenuated, replication competent CMV	Whole virus	Adult kidney transplant candidates	Completed ¹³	None	N/A
	ALVAC-pp65	Replication competent viral vector (canarypox)	pp65	None	N/A	Adult donors	Phase 1 completed ¹⁴ , Phase 2 completed (NCT00353977)
Pepvax	Chimeric peptide ^a	pp65	None	N/A	Adult recipients	Phase 2 completed ¹⁵	
mRNA-1647	mRNA	gB, PC	None	N/A	Adult recipients	Phase 2 ongoing (NCT05683457)	
Monoclonal antibodies	MSL-109	Monoclonal antibody	gH	None	N/A	Adult HCT candidates	Completed ¹⁶
	CSJ148	Two monoclonal antibodies	gB, PC	None	N/A	Adult HCT recipients	Phase 2 completed ¹⁷
	RG7667	Two monoclonal antibodies	PC	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 completed ¹⁸	None	N/A
	Fitzasovimab	Monoclonal antibody	gB	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 enrollment completed ¹⁹	None	N/A

Stratégie actualisée

Avis d'expert

Sauvetage
En développement

Deuxième ligne

MARIBAVIR
FOSCARNET

+ EVEROLIMUS ?

Première ligne
VALGANCICLOVIR
GANCICLOVIR

ELISpot
QF CMV

Curative

Preemptive

ELISpot
QF CMV

Prophylaxis
3-6 months

Lignes ?
VALGANCICLOVIR
LETERMOVIR



Sérologie

Viral replication

Transplantation

Time

ELISpot
QF CMV

ELISpot
QF CMV

Vaccin ?

Vaccin ?





Questions ?

SAVE THE DATE : 12 mai 2025 12h-14h

- Nouvelles recommandations thérapeutiques
- Place des tests immunitaires
- Interactions médicamenteuses avec les nvx anti V en vie réelle