



Réplication CMV résistant au ganciclovir: Je traite ou je ne traite pas ?

Matthieu Revest

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes
CIC Inserm 1414, Inserm U 1230, Université Rennes 1



Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Pfizer, 2014; Novartis, 2014**
- **Intérêts indirects : prise en charge pour congrès internationaux: MSD, Pfizer**

CMV et transplantation d'organe solide (TOS)

Type de TOS	Fréquence
Rein	8%
Foie	29%
Cœur	25%
Rein-pancréas	50%
Intestin	22%
Poumon	50-75%
Cœur-poumon	39%

- **Risque dépend surtout du statut sérologique:**

D+/R- >> R+ >>> D-/R-

CMV et TOS

- **Différents types d'atteinte:**
 - Asymptomatique (Infection à CMV)
 - Maladie à CMV:
 - CMV syndrome: leuconéutropénie, thrombopénie, fièvre, cytolysse hépatique
 - Atteintes viscérales
- **Effets indirects:**
 - Rejet
 - Infections associées: autres virus, fongiques
 - Survie globale et du greffon

CMV résistant au ganciclovir

- Facteurs de risque multiples:
 - D+/R-
 - Greffe pulmonaire
 - Durée d'exposition préalable au ganciclovir ou valganciclovir
 - Charges virales hautes

Lurain, *CMR*, 2011

Fisher, *CID*, 2017

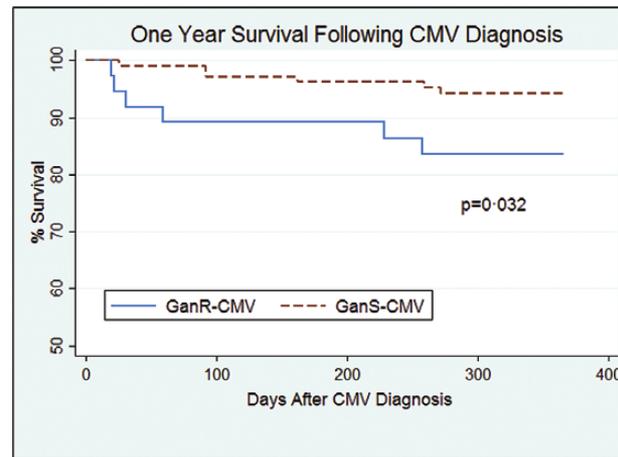
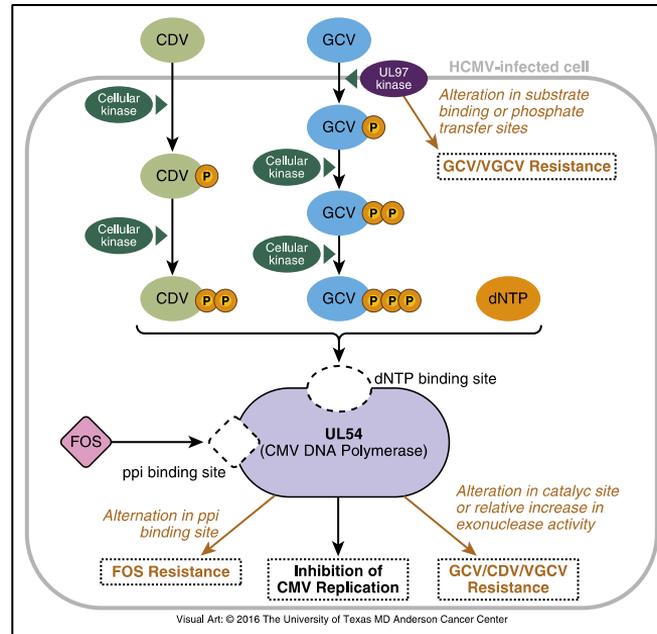


Figure 1. Kaplan-Meier curve of survival following cytomegalovirus (CMV) diagnosis in transplant recipients with ganciclovir-resistant (GanR) CMV and ganciclovir-sensitive (GanS) CMV.

Fisher, *CID*, 2017

Résistance du CMV

- Cible de tous les anti-CMV: ADN polymérase virale



Mr N, 49 ans

- Greffe hépato-rénale en 2016, D+/R-
- S2: réplication CMV traitée par valganciclovir
- Réplifications virales itératives: valganciclovir
- Résistance ganciclovir haut niveau (UL97) 5 mois plus tard

Mr N, 49 ans

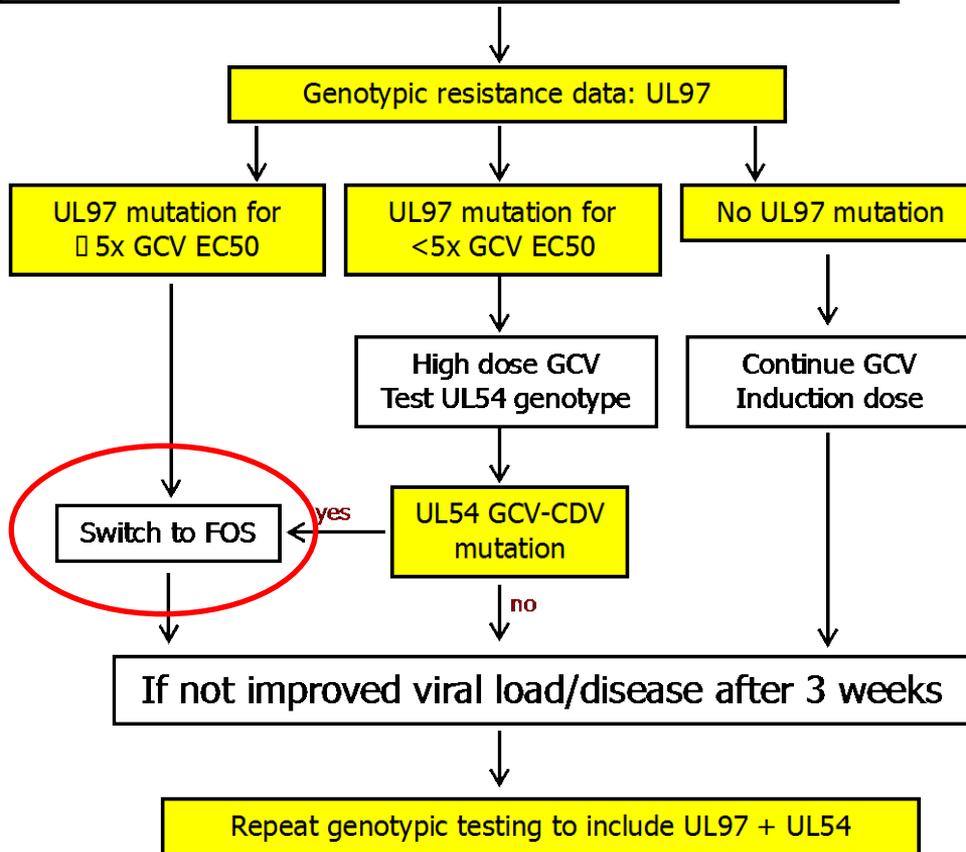
- PCR CMV plasmatique: 5,2 log
- Non symptomatique
- Début foscavir

Mr N, 49 ans

- **Après une semaine de traitement:**
 - PCR plasmatique: 4,3 log
 - Nausées ++++
 - Oedèmes généralisés (+ 4 kg)
 - Créatinine: 117 $\mu\text{mol/L}$ \longrightarrow 234 $\mu\text{mol/L}$

- **Que fait-on ?**

Suspect drug resistance if cumulative GCV exposure >6 weeks with rising viral loads or progressive disease after >2 weeks at full dose



Adapté de Le Page, CID, 2013

Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection

Robin K. Avery, MD,¹ Ravit Arav-Boger, MD,² Kieren A. Marr, MD,¹ Edward Kraus, MD,³ Shmuel Shoham, MD,¹ Laura Lees, PharmD,⁴ Brandon Trollinger, PharmD,⁴ Pali Shah, MD,⁵ Rich Ambinder, MD,⁶ Dionysios Neofytos, MD,¹ Darin Ostrander, PhD,¹ Michael Forman, BS,⁷ and Alexandra Valsamakis, MD, PhD⁷

Demographic and clinical characteristics and outcomes of SOT and HCT recipients treated with foscarnet for resistant/refractory CMV

	SOT (n = 22) ^a	HCT (n = 17) ^b
Tissue-invasive CMV	7/22 (32%)	4/17 (24%)
Virologic failure on FOS	6/22 (27%)	7/17 (41%)
Mortality within 1 y ^d	2/22 (9%)	10/17 (59%)
>20% Decrease in eGFR by end of FOS	12/22 (55%)	8/17 (47%)

Alternatives ?

- Cidofovir: toxicité +++

Brincidofovir (CMX-001) for refractory and resistant CMV and HSV infections in immunocompromised cancer patients: A single-center experience

Antiviral Research 134 (2016) 58–62

Danielle El-Haddad ^{a,1}, Firas El Chaer ^{a,b,**,1}, Jackapat Vanichanan ^a, Dimpy P. Shah ^a, Ella J. Ariza-Heredia ^a, Victor E. Mulanovich ^a, Alison M. Gulbis ^c, Elizabeth J. Shpall ^d, Roy F. Chemaly ^{a,*}

Mais arrêt de l'étude Suppress en prophylaxie
Résultats ATU France: 50% d'efficacité et risque +++ de résistance
Impossible de l'obtenir...

Maribavir ?

Maribavir Use in Practice for Cytomegalovirus Infection in French Transplantation Centers

Transplantation Proceedings, 45, 1603–1607 (2013)

S. Alain, M. Revest, D. Veyer, M. Essig, J.P. Rerolles, W. Rawlinson, C. Mengelle, A. Huynh, N. Kamar, I. Garrigue, H. Kaminski, C. Segard, C. Presne, M.C. Mazon, V. Avettant-Fenoël, M. Lecuit, O. Lortholary, A. Coaquette, S. Hantz, M. Leruez-Ville, and M.-C. Ploy

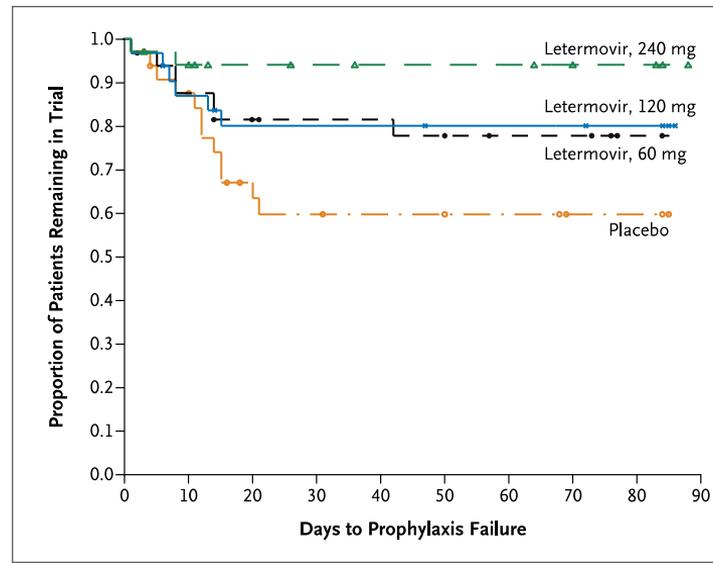
- 12 patients
- 2 patients: maribavir en prophylaxie secondaire
- Traitements:
 - 4 réponses rapides
 - 3 réponses lentes
 - 3 sans réponse

Letermovir ?

Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation

N Engl J Med 2014;370:1781-9.

Roy F. Chemaly, M.D., Andrew J. Ullmann, M.D., Susanne Stoelben, M.D., Marie Paule Richard, M.D.,



Letermovir ?

ORIGINAL ARTICLE

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

Susanne Stoelben,¹ Wolfgang Arns,² Lutz Renders,³ Jürgen Hummel,⁴ Anja Mühlfeld,⁵ Manfred Stangl,⁶ Michael Fischereider,⁷ Wilfried Gwinner,⁸ Barbara Suwelack,⁹ Oliver Witzke,¹⁰ Michael Dürr,¹¹ Dietrich W. Beelen,¹² Detlef Michel,¹³ Peter Lischka,¹ Holger Zimmermann,^{1*} Helga Rübsamen-Schaeff^{1*} and Klemens Budde^{11*}

TRANSPLANT
INTERNATIONAL

27 (2014) 77–86

- 7 patients letermovir 40 mg x 2/j
- 9 patients letermovir 80 mg x 1/j
- 9 patients valganciclovir curatif
- 92 % de transplantation rénale

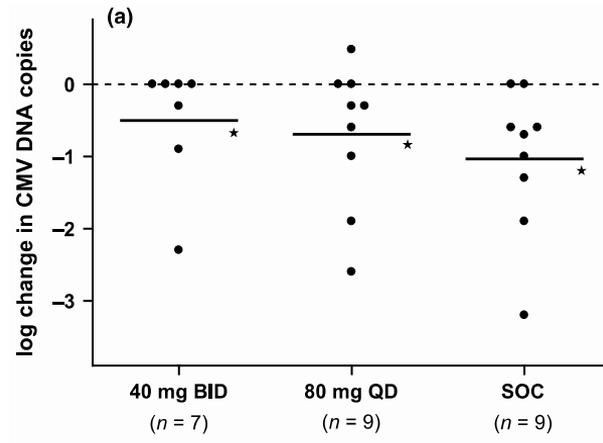
ORIGINAL ARTICLE

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

TRANSPLANT
INTERNATIONAL

27 (2014) 77–86

Susanne Stoelben,¹ Wolfgang Arns,² Lutz Renders,³ Jürgen Hummel,⁴ Anja Mühlfeld,⁵ Manfred Stangl,⁶ Michael Fischereeder,⁷ Wilfried Gwinner,⁸ Barbara Suwelack,⁹ Oliver Witzke,¹⁰ Michael Dürr,¹¹ Dietrich W. Beelen,¹² Detlef Michel,¹³ Peter Lischka,¹ Holger Zimmermann,^{1*} Helga Rübsamen-Schaeff^{1*} and Klemens Budde^{11*}



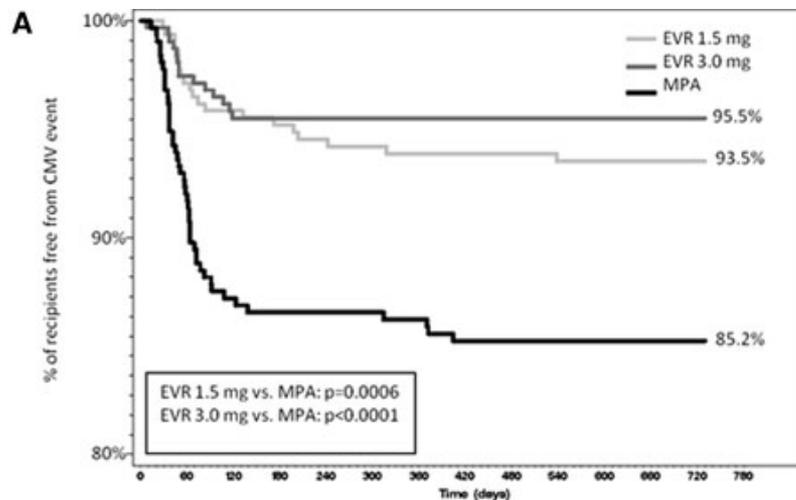
Non disponible

Immunoglobulines spécifiques ?

- < 20 patients publiés
- Souvent associés à des antiviraux
- Efficacité qui semble bonne

Jouer sur l'immunodépression

- La diminuer !



3 essais poolés de greffe rénale

Brennan, Am J Transplant, 2013

Autres ?

- **Leflunomide:**

- Des résultats intéressants: jusqu'à 53% d'efficacité (Avery, Transplantation, 2010)
- Mais des échecs rapportés (Battiwalla, Transplant Infect Dis, 2007)

- **Artesunate:**

- Des succès (Shapira, CID, 2008)
- Et des échecs... (Gantt, J Clin Virol, 2013)

Peu d'alternatives: faut-il traiter ?

- Des contrôles spontanés de la réplication virale
- Mais des conséquences graves

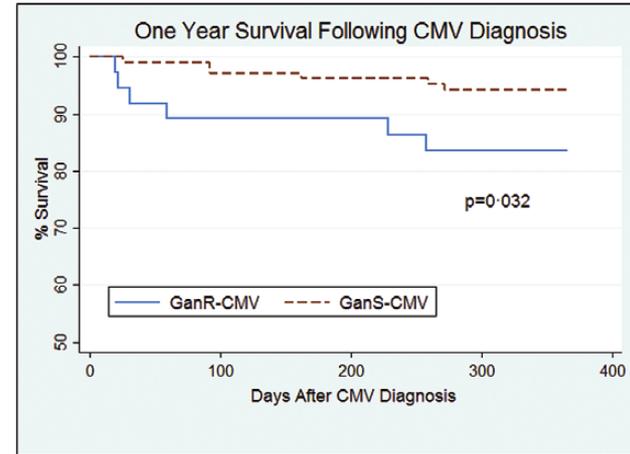
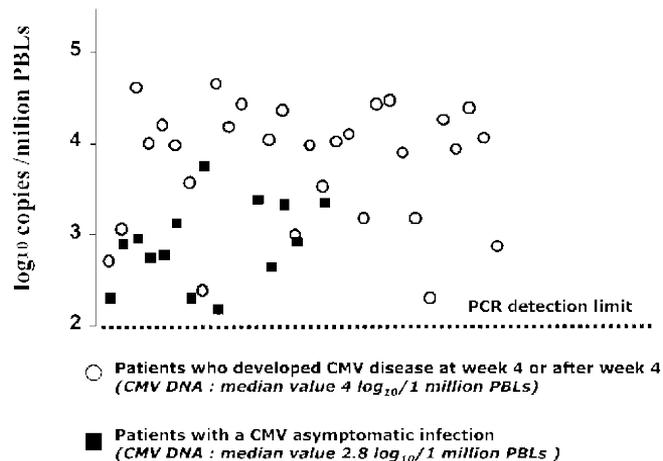
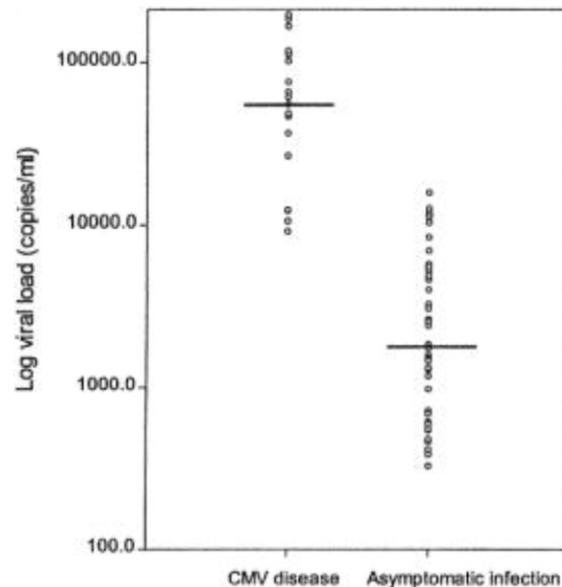


Figure 1. Kaplan-Meier curve of survival following cytomegalovirus (CMV) diagnosis in transplant recipients with ganciclovir-resistant (GanR) CMV and ganciclovir-sensitive (GanS) CMV.

Le niveau de charge virale peut-il aider ?



Ghisetti, J Med Virol, 2004



Humar, Transplantation, 1999

Et la variation de charge virale ?

Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation

Vincent C Emery, Caroline A Sabin, Alethea V Cope, Dehila Gor, Aycan F Hassan-Walker, Paul D Griffiths

Lancet 2000; **355**: 2032–36

- Suivi prospectif de 359 patients
- 162 T hépatique, 87 rein et 110 moelle
- 127 PCR + et 49 maladies

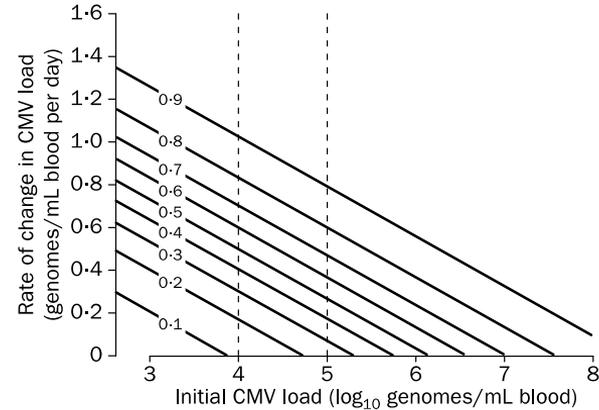


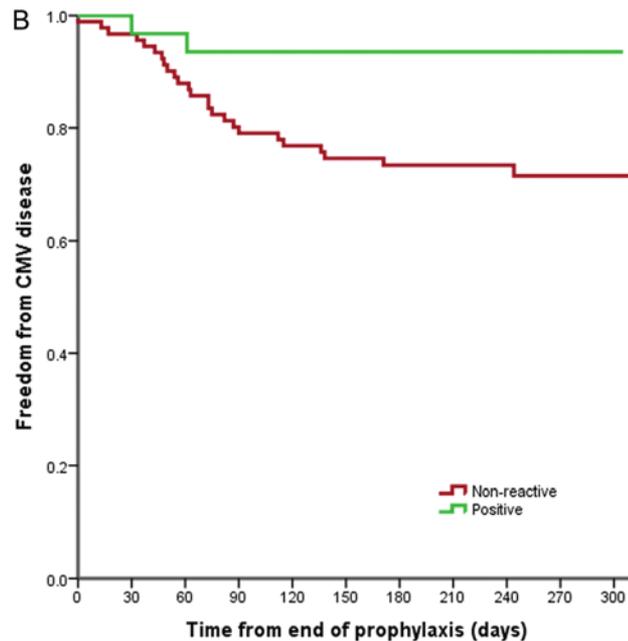
Figure 3: **Contour plot relating the probability of CMV disease to initial CMV load and rate of increase in CMV load**

Quid de l'évaluation immunologique ?

Etude prospective
multicentrique

127 patients D+/R-
(foie et rein)

Quantiféron après
prophylaxie



Que faire en pratique ?

- **Vigilance +++ D+/R-**
- **Balance risque bénéfice**
- **Diminuer l'immunodépression voire switch inhibiteurs mTor**
- **Ne pas dégainer forcément tout de suite si charge virale basse**
- **Intérêt d'un elispot ?**

Que faire en pratique ?

- **Si charge virale haute ou croissante: début foscavir**
- **Si mauvaise tolérance: on combine !**
 - Nouvelle discussion avec transplanteur:
 - On peut diminuer encore ?
 - Vous ne voulez vraiment pas du switch vers inhibiteurs de mTor ?
 - Immunoglobulines spécifiques
 - Leflunomide

Mr N, 49 ans

- Que fait-on ?
- Elispot positif
- Diminution immunosuppression (arrêt acide mycophénolique)
- Négativation de la charge virale en 7 semaines

Merci !

