

S. Roux¹, V. Escuret², E. Frobert², F.E Nicolini³, X. Thomas³, M. Michallet³, F. Ader^{1,4,*} au nom du Lyon HEMINF study group.

¹ Service des maladies infectieuses, Hospices Civils de Lyon

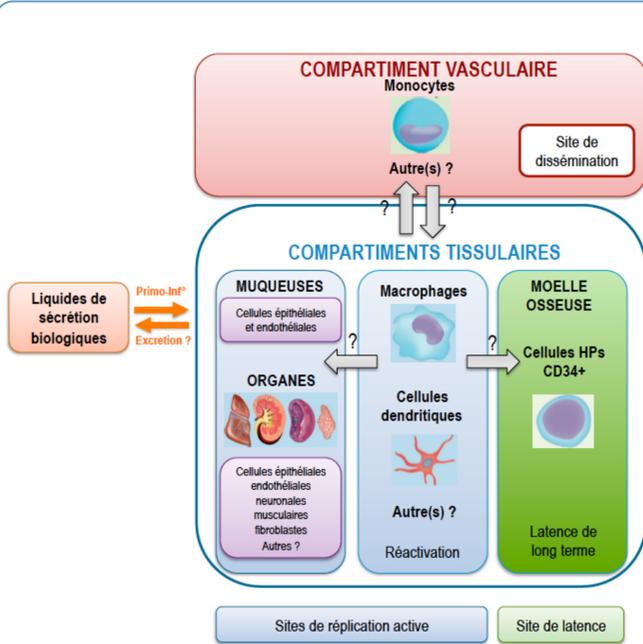
² Laboratoire de Virologie, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon

³ Service d'hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon

⁴ Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1



Le Lyon HEMINF study group remercie le CNR CMV du CHU de Limoges, en particulier le Pr. Sophie Alain.



Les différents sites de l'organisme affectés par le CMV d'après Landais & Nelson, Curr Op Virol 2013

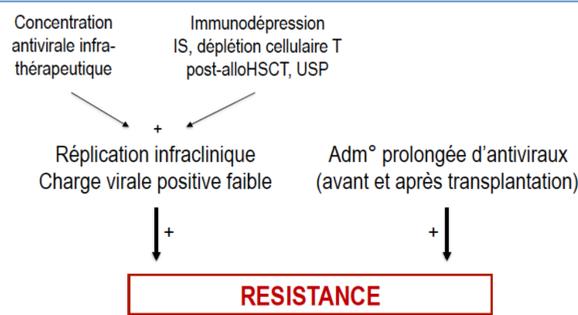
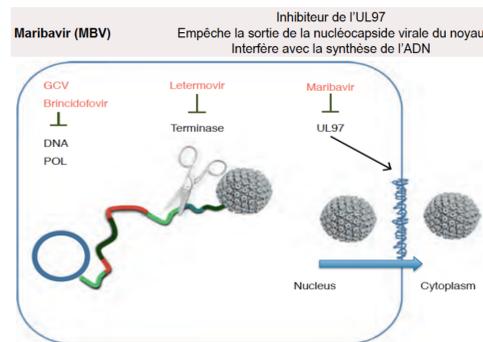


Figure 1. Mécanismes d'émergence de la résistance du CMV aux antiviraux
IS: immunosuppresseurs, USP: unités de sang placentaire



RATIONNEL

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) induit une immunodépression profonde. L'infection à CMV post-ACSH est fréquente et pose de nombreux problèmes: (i) d'impact négatif sur la reconstitution immunitaire; (ii) de gestion de la toxicité des antiviraux; et (iii) de développement de résistance aux antiviraux de référence (Figure 1).

Le maribavir (MBV) est un inhibiteur de la protéine kinase UL97 du CMV, agissant selon un mécanisme différent du ganciclovir (GCV) et du foscarnet (FOS) [1]. Des études de phase III n'ont pas démontré une efficacité prophylactique du MBV à des doses de 200 à 400 mg/jour [2]. En curatif, les données de la littérature sont rares [3]. Dans certaines situations d'impasse thérapeutique, il est parfois utilisé en traitement de sauvetage à fortes doses (400 mgx2/jour).

OBJECTIFS

Étude monocentrique de l'utilisation du MBV oral à 400 mgx2/jour dans l'infection réfractaire, multirésistante à CMV post-ACSH

MÉTHODES

- Type d'étude et patients inclus :** sur 106 ACSH, 43 infections (réactivations ou maladie) à CMV ont été enregistrées dans le service d'hématologie clinique des Hospices Civils de Lyon de janvier 2012 à janvier 2014.
- Infections réfractaires à CMV:** 4 adultes receveurs d'ACSH ont développé une résistance génotypique prouvée au GCV associée à une résistance génotypique et/ou une intolérance prouvée au FOS (insuffisance rénale aiguë, n=4 et neuropathie périphérique, n=2).
- Recueil de données :** hématologiques, statuts sérologiques donneur (D)/receveur (R), résistances génotypiques (CNR CMV Limoges), réalisation d'un test IGRA QuantiFERON-CMV® (QIAGEN), durées et tolérance du traitement avec évolution clinique, biologique et virologique, pronostic.

RÉSULTATS

- Les 4 patients traités par MBV avaient un âge moyen 53 ans.
- Les sources de greffon étaient : unité de sang placentaire (USP, n=2), non apparenté mismatché (n=1), apparenté (n=1).
- Les statuts sérologiques pré-ACSH étaient : R+/D- (n=3), R+/D+ (n=1).
- Tous avaient une maladie du greffon contre l'hôte GvHD (grade III).
- Les profils cliniques étaient :
 - une maladie cachectisante sans reconstitution lymphocytaire T (n=3),
 - une colite (n=1).
- Un quantiFERON-CMV® a été pratiqué chez 3 patients avant MBV: négatifs pour les 2 greffés USP, positif pour le greffé apparenté R+/D+.
- En moyenne, l'amorce du MBV avait lieu 345 jours (150-780) après le début de la réactivation à CMV, et pour une durée de 154 jours (75-240).
- Aucun effet secondaire notable n'est survenu.
- L'efficacité du MBV était dépendante de la charge virale CMV à l'initiation :
 - nulle quand > 5 logs (patient 1) avec apparition d'une résistance au MBV,
 - observée quand ≤ 2 logs (patients 2, 3 et 4) en relais de maintenance du FOS et associée à une reconstitution lymphocytaire T.
- 3 patients ont guéri, et 1 patient (patient 1) est décédé de cause reliée.

CONCLUSIONS

Le MBV serait une alternative antivirale envisageable, en sauvetage, dans l'infection réfractaire à CMV post-ACSH à la dose de 400mgx2/jour. L'efficacité dans ce contexte, semble subordonnée à l'amorce du MBV à charge virale CMV basse, impliquant une stratégie courte d'induction préalable par le FOS.

Lyon HEMINF study group: F. Ader, E. Bachy, M. Balsat, F. Barraco, G. Billaud, F. Biron, A. Boibieux, C. Chidiac, A. Conrad, S. Ducastelle-Leprêtre, O. Dumitrescu, V. Escuret, T. Ferry, E. Frobert, L. Gilis, L. Karlin, H. Labussière-Wallet, M. Le Maréchal, L. Lebras, B. Lina, G. Lina, A. Quintela, C. Malcus, P. Mialhes, M. Michallet, A-S Michallet, M-C. Michallet, G. Monneret, F. Morfin-Sherpa, F.E. Nicolini, T. Perpoint, F. Poitevin-Later, S. Roux, G. Salles, J. Saison, C. Sarkozy, A. Sénéchal, M. Sobh, X. Thomas, F. Valour, E. Watel.

*Contact : Dr Sandrine Roux et Dr Florence Ader (Maladies infectieuses - Hospices Civils de Lyon)
sandrine.roux@chu-lyon.fr; florence.ader@chu-lyon.fr

[1] Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. Drew WL, et al. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2006.
[2] Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Marty FM, et al. Lancet Infect Dis. 2011.
[3] Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. Alain S, et al. Transplant Proc. 2013.