

Infection complexe à CMV en transplantation

*DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale »
Séminaire 1 - Thématique 19*

*Dr Fanny Vuotto
Service de Maladies Infectieuses - CHU Lille*

Préambule

Madame B. 67 ans

- Transplantation hépatique sur cirrhose mixte OH VHC
- Mismatch CMV D+/R-
- Insuffisance rénale aiguë post-opératoire sur syndrome hépato-rénal
- Prophylaxie par valganciclovir débutée à J5
- PCR CMV = 3,7 log à J7 - début du ganciclovir
- Hépatite mixte
PCR CMV = 4,8 log à J12

- PBH

BIOPSIE DE FOIE GREFFE

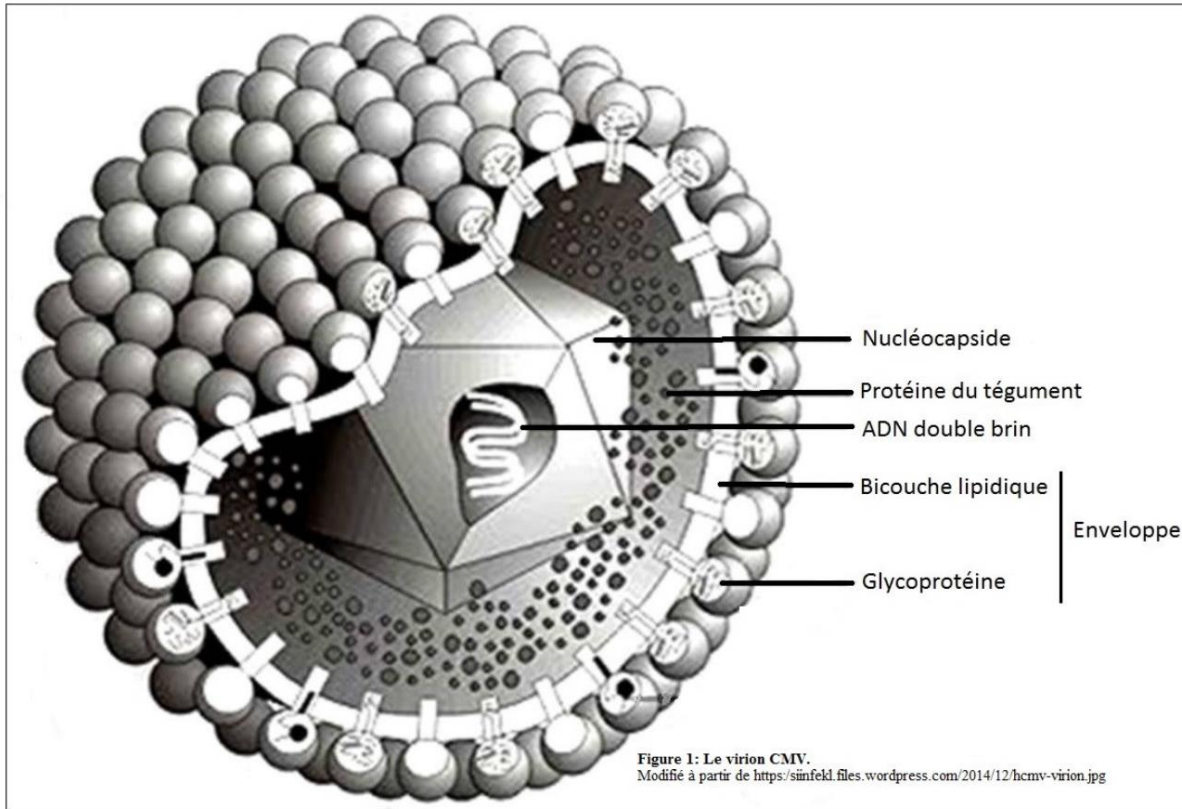
Présence d'inclusions virales au sein des hépatocytes évoquant un effet cytopathogène secondaire à une infection à CMV.

-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).

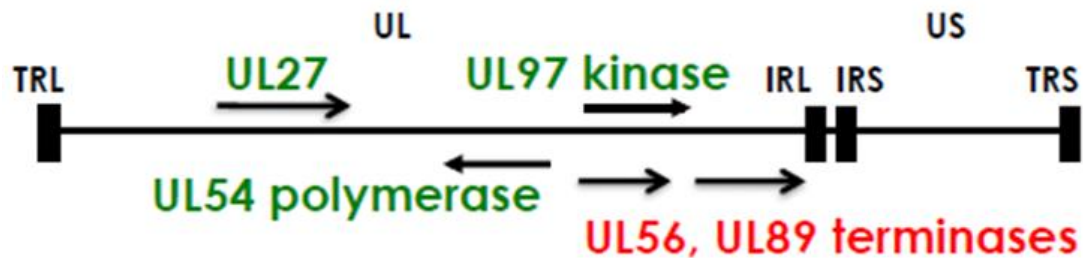
- Neutropénie sous ganciclovir - switch en foscavir à J20 - Hémodialyse
- PAVM, défaillance du greffon - Décès J28

CMV humain

Béta herpès virus - HHV5

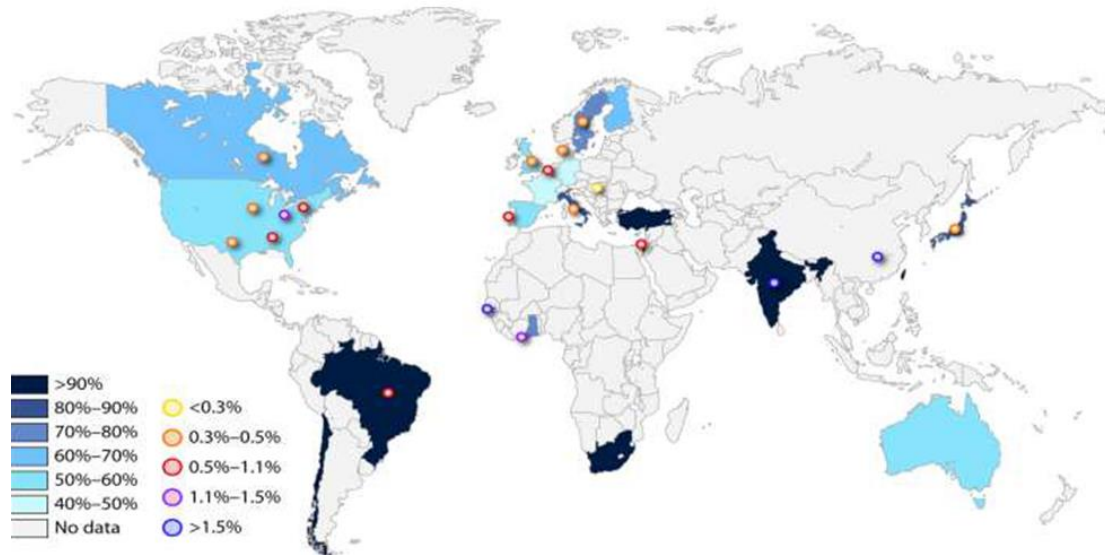


250 kb
~165 gènes



Epidémiologie

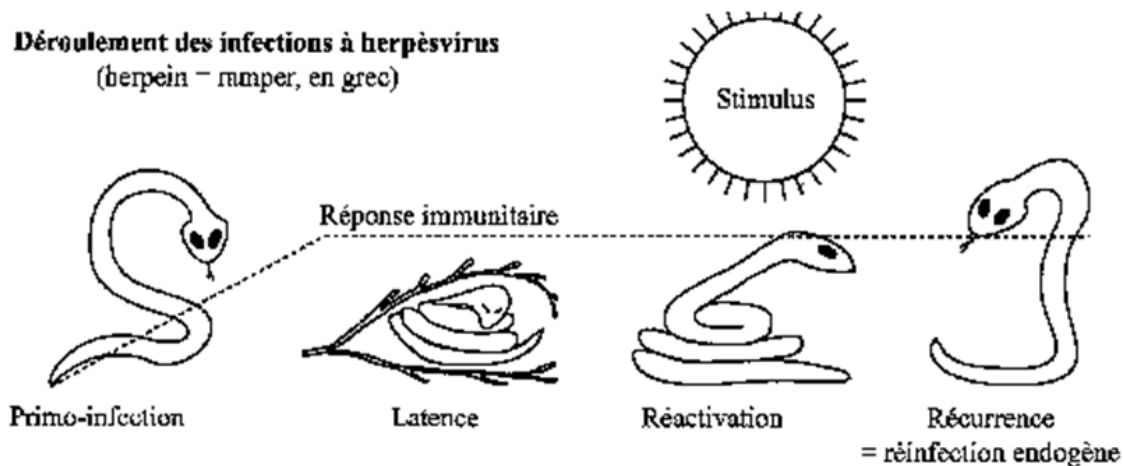
- Séroprévalence variable selon l'âge et le niveau socio-économique



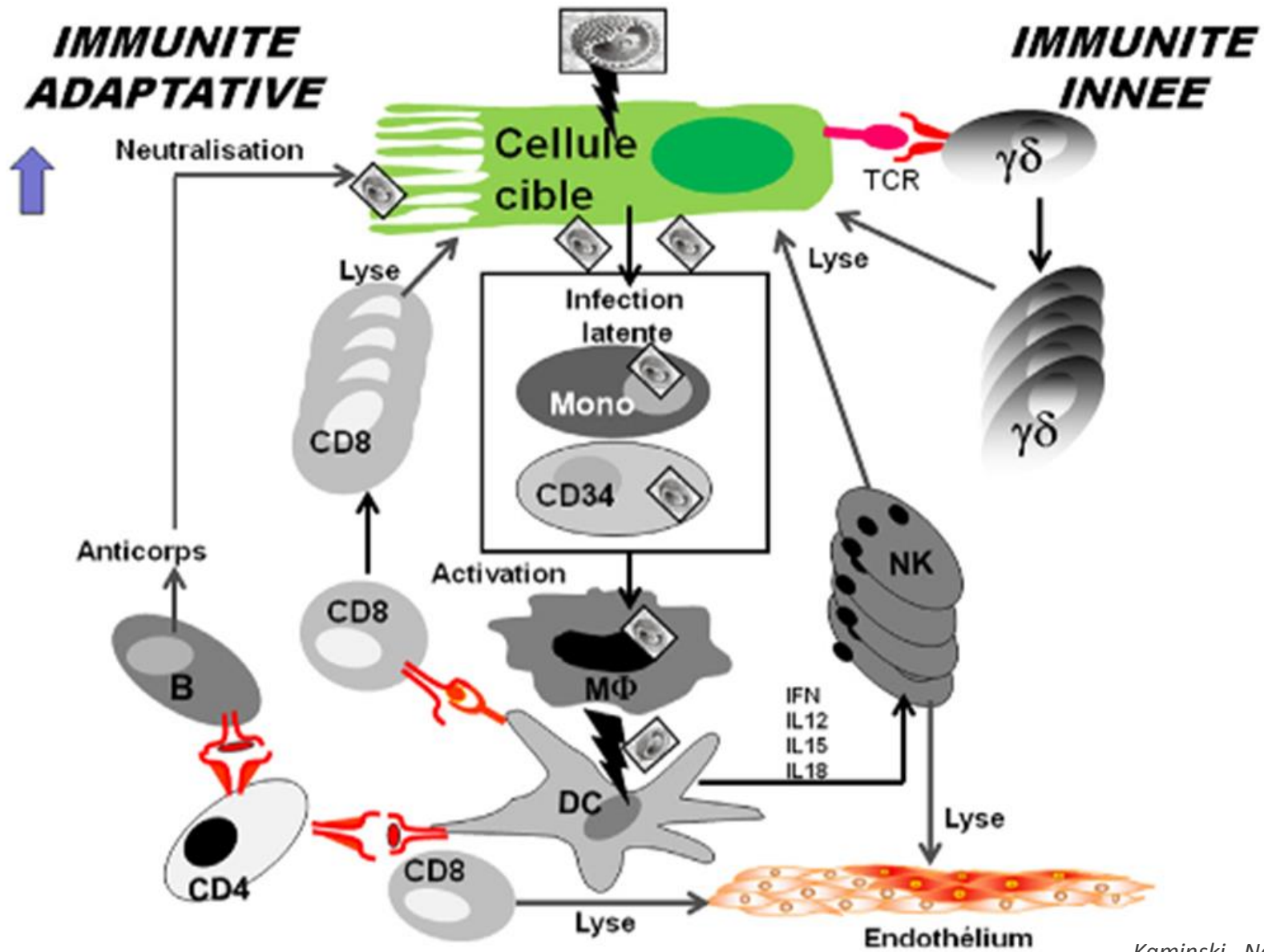
- Transmission par toutes les sécrétions
salive, urine, sécrétions vaginales, sperme, lait maternel, larmes, sang
- 2 pics de primo-infection
 - 1^{ère} année de vie
 - début de l'activité sexuelle

Physiopathologie

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



Réponse immune

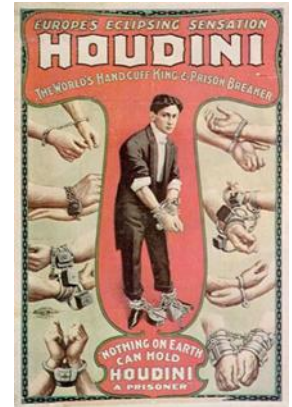


« Le roi de l'évasion »

$\frac{3}{4}$ de son génome dédié à contourner le système immunitaire

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



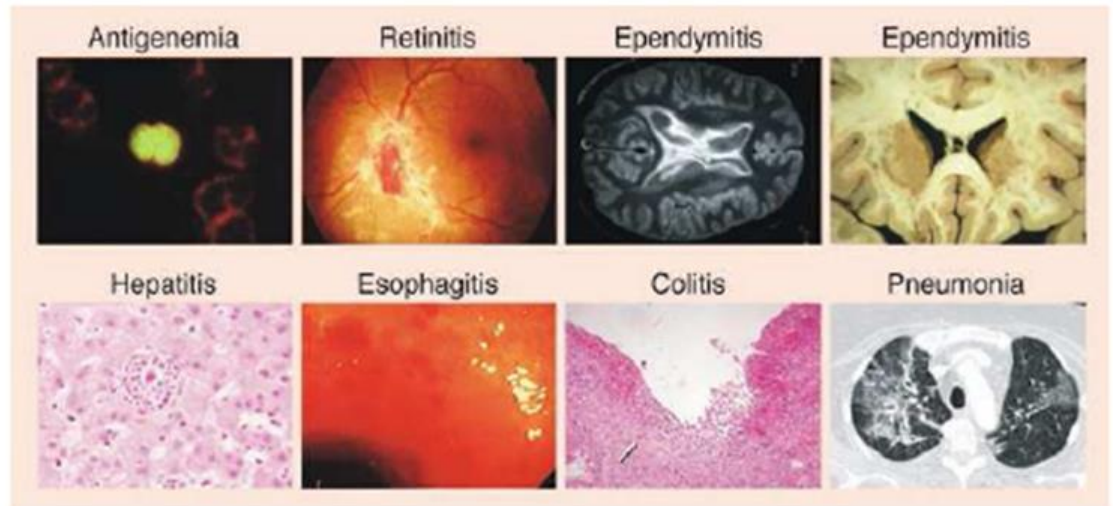
Etude ORVAL

En transplantation

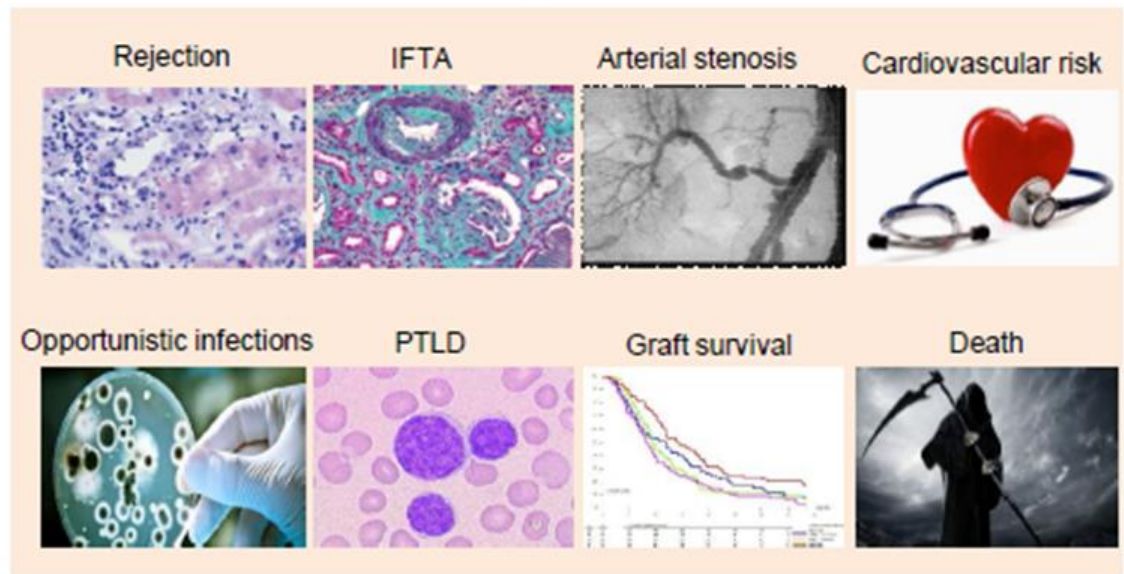
- **Echappement:** réplication persistante associée à la surexpression des récepteurs de mort cellulaire (PD1) et des marqueurs de sénescence (CD57)
- **Epuisement:** déplétion du pool de LT naïfs et persistance de LT-CMV (population oligoclonale) => susceptibilité aux autres infections

CMV en transplantation

Effets DIRECTS



Effets INDIRECTS



Transplantation

Ennemi public n°1

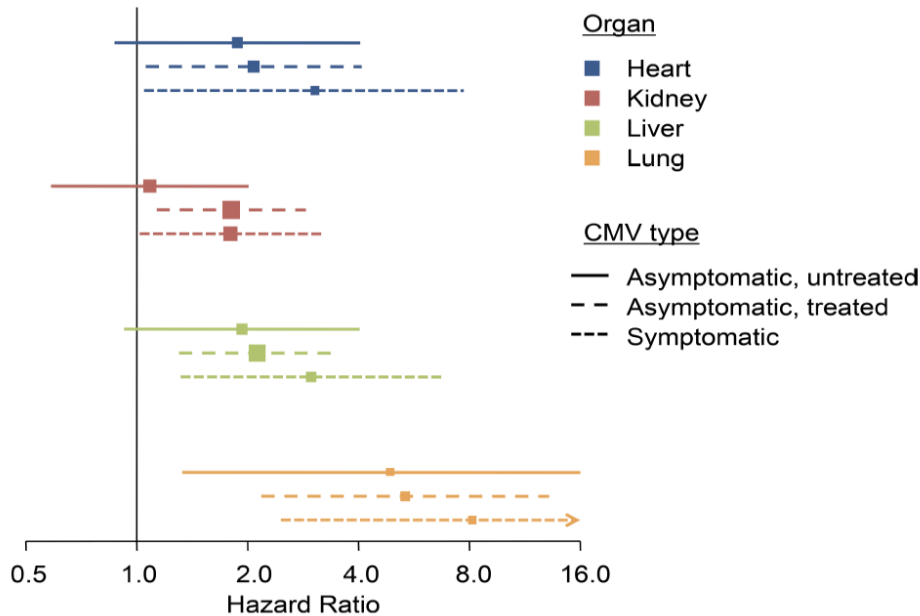
- Complications infectieuses = 1^{ère} cause de mortalité
- Infection à CMV = complication infectieuse la + fréquente
- Epidémiologie

	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%

Risque de rejet

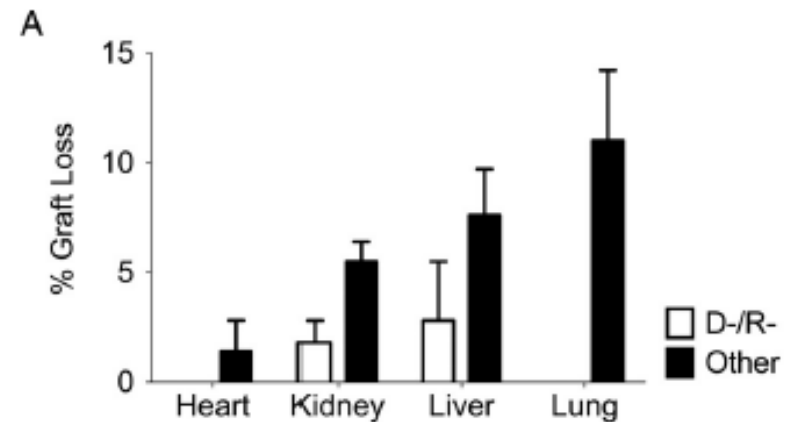
Cohorte suisse

917 rein, 237 foie, 163 poumons, 97 cœur



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

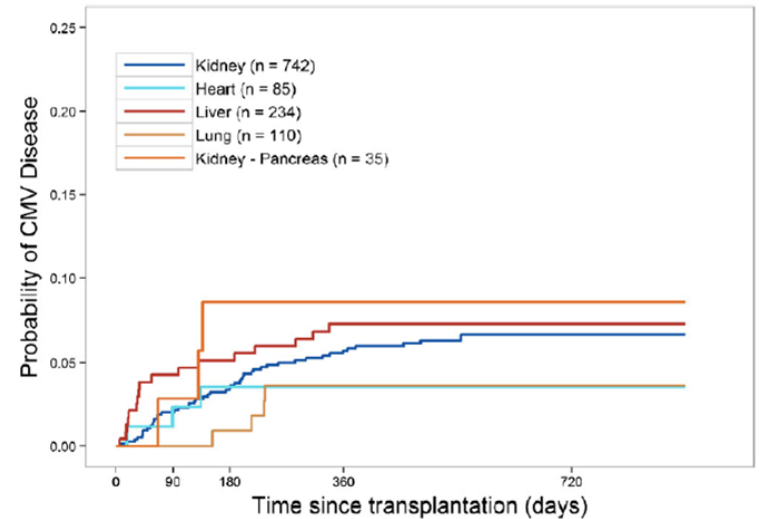
Toxicité virale directe?
Activation spécifique LB/LT?
Relation croisée avec Pr virales?



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

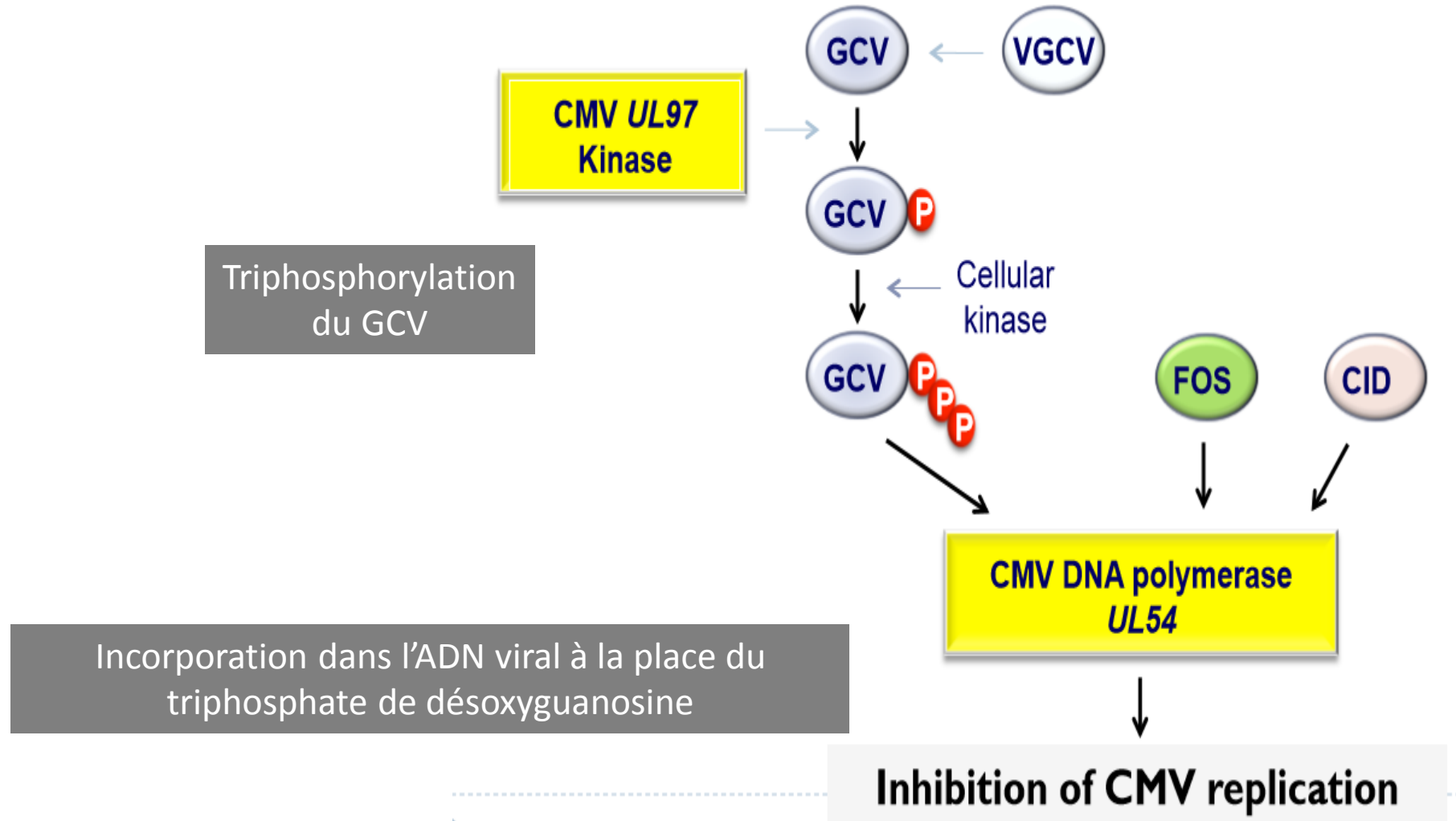
Facteurs de risque

- 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



Traitement d'une infection active

Mécanismes d'action des antiviraux



Traitement d'une infection active

- Choix de l'antiviral en fonction du type d'infection, de la sévérité, des toxicités attendues, de l'exposition antérieure
- **Valganciclovir PO** 900 mg/12h *Etude VICTOR Asberg Am j of Transplant 2007*
 - intérêt d'une forme orale
 - si infection **modérée** sans atteinte d'organe et sans risque de malabsorption (colite, GVH...) et hors primo-infection (?)
 - toxicité médullaire
- **Ganciclovir IV** 5 mg/kg/12h
 - forme IV reconstituable en hospitalisation
 - toxicité médullaire
- **Foscavir IV** 120-180 mg/kg en 2 ou 3 fois
 - forme IV reconstituable en hospitalisation
 - toxicité néphrologique/métabolique et muqueuse

Traitement d'une infection active

- **Durée de traitement**

 - TOS: 2 semaines au minimum

 - surveillance PCR/sem Objectif = (-) 1 log/semaine

 - arrêt à l'obtention de 2 PCR négatives

 - puis discussion prophylaxie II

 - CSH: 3 semaines de ttt d'attaque puis 3 semaines de ttt d'entretien à demi-dose

- **Adaptation fonction rénale**

 - Cockcroft

 - dosage des antiviraux si insuffisance rénale ou échec

Etude ORPHAVIC

- **Levée d'immunosuppression**

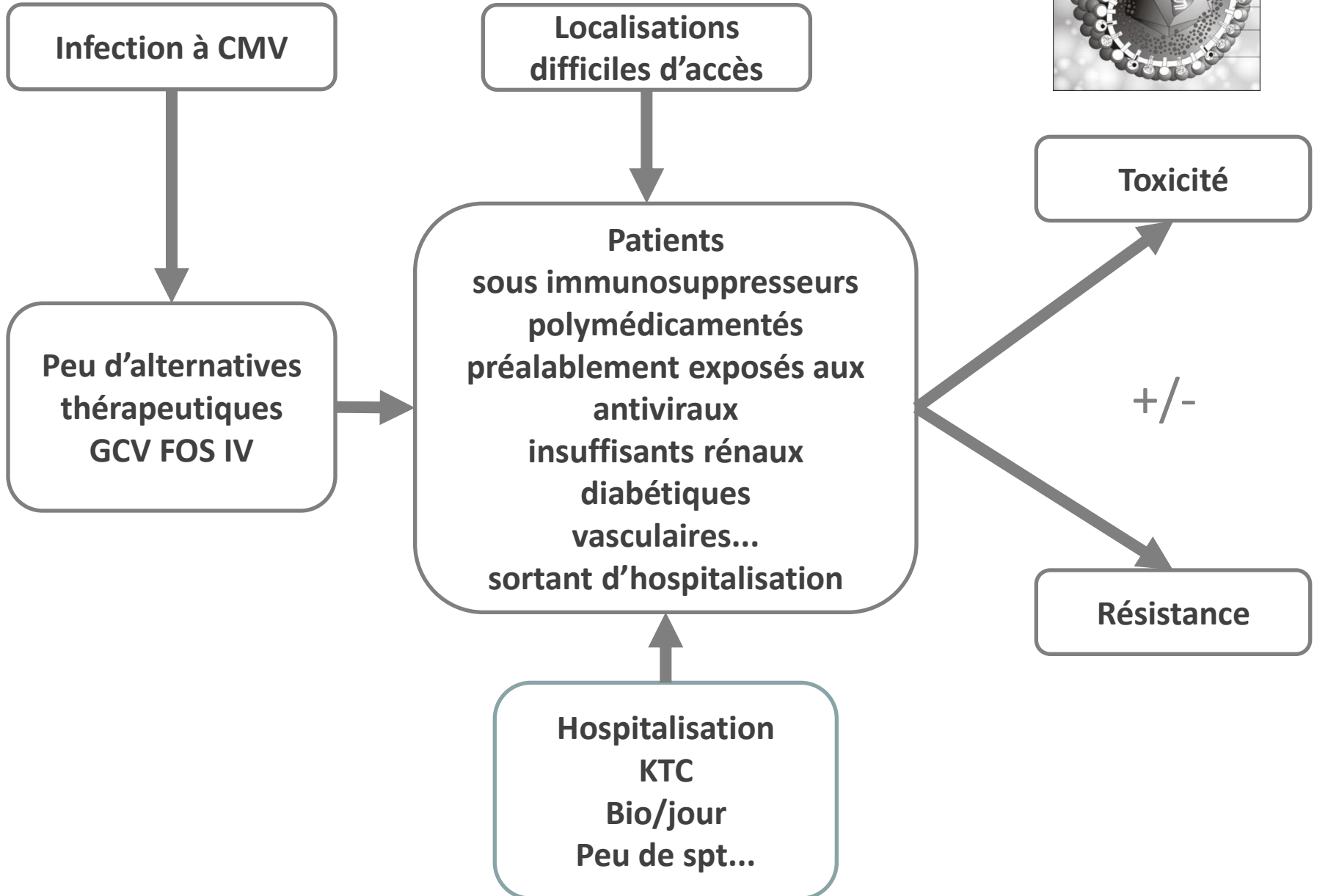
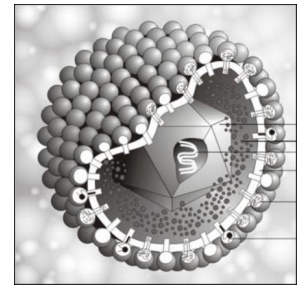
 - baisse des corticoïdes

 - arrêt du CELLCEPT

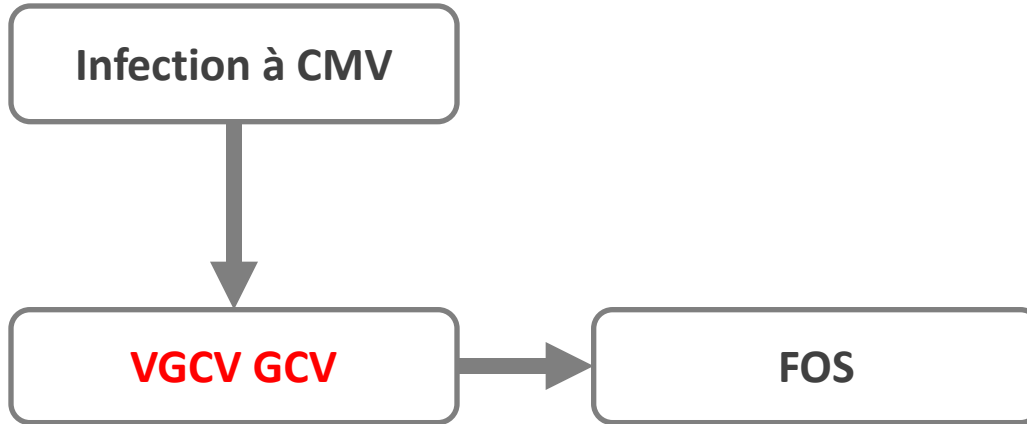
 - seuils abaissés pour les anticalcineurines

Kotton Transplantation 2018, ECIL 7 à venir

Infection complexe à CMV



Toxicité des antiviraux



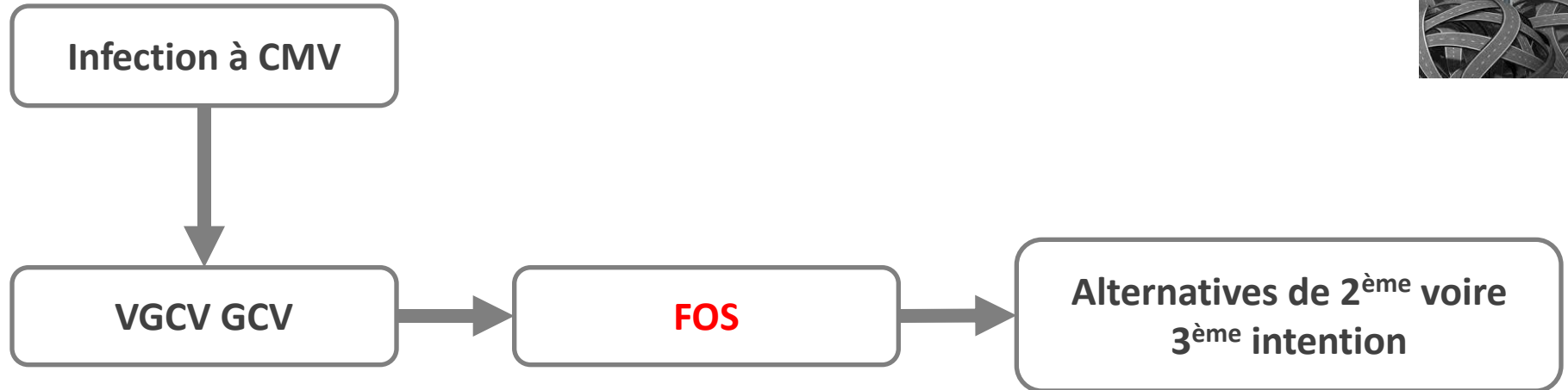
Toxicité médullaire

- 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)

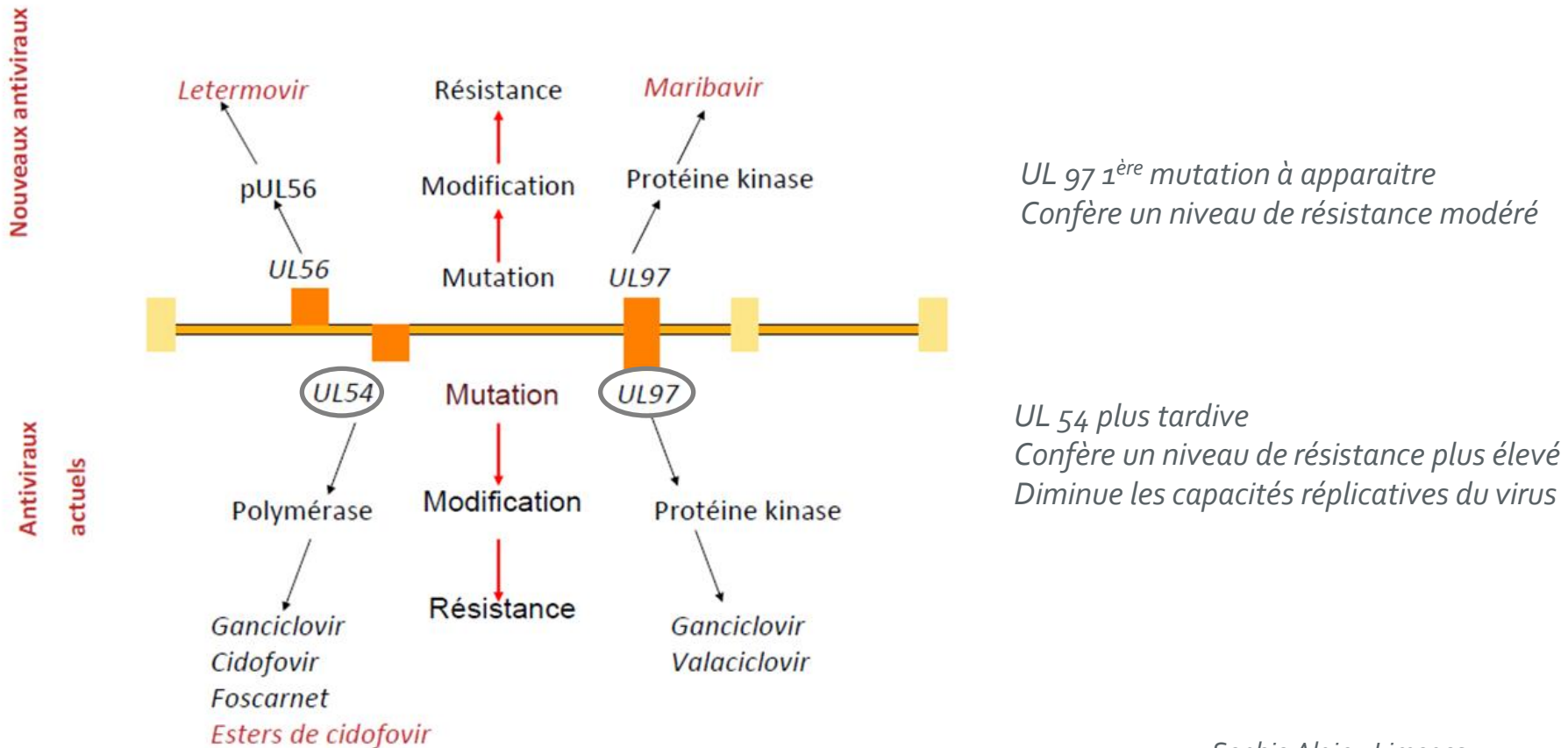
- Insuffisance rénale
- Troubles électrolytiques - chélation des ions métalliques
- Thrombocytopénie, anémie

Alternatives

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

Résistance aux antiviraux

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



Résistance aux antiviraux

- **Fréquence**

- TOS de ~3 (rein) à 17% (poumon)
- Moelle ~3%

Boivin Antivir Ther 2009

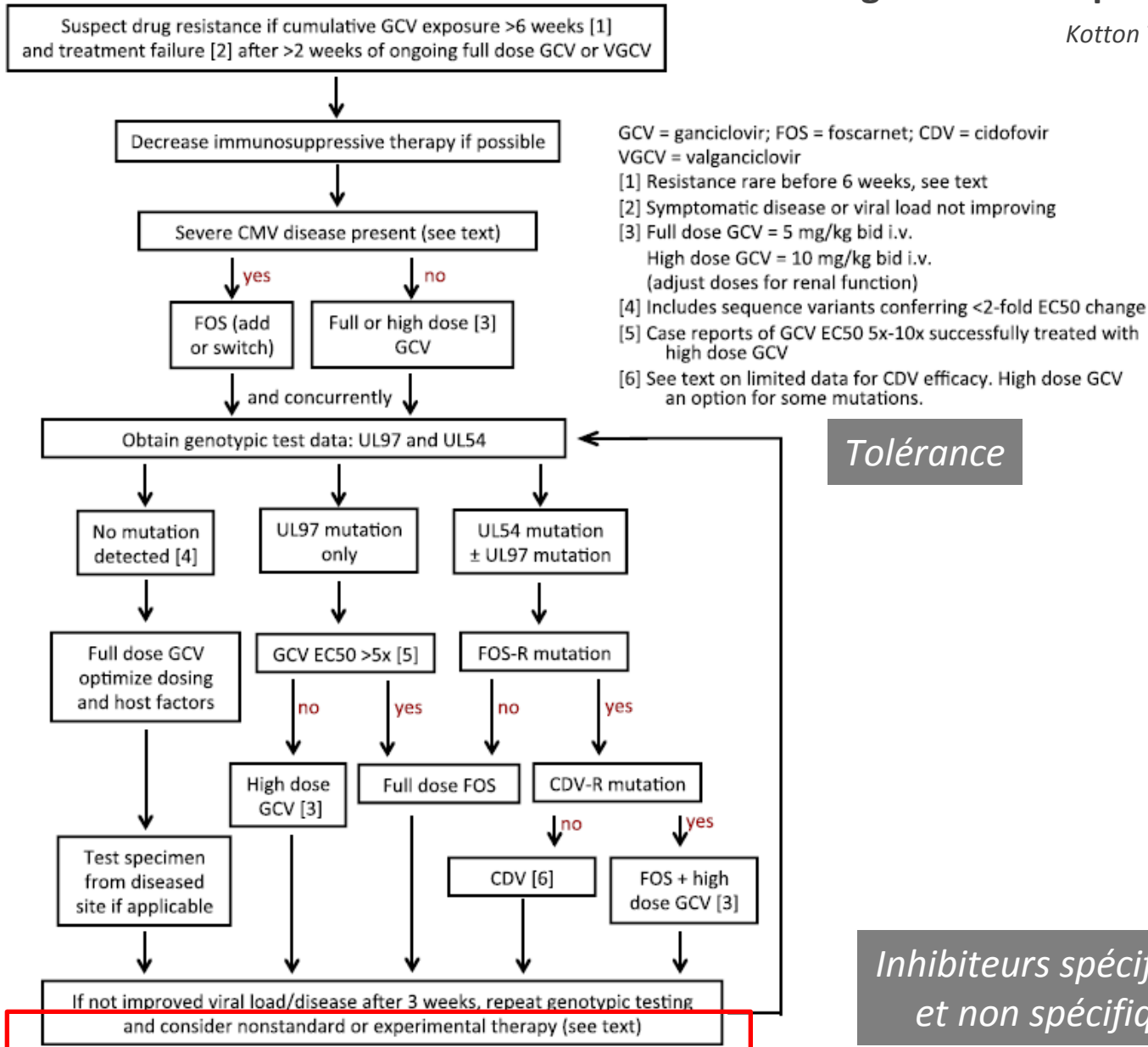
- **Facteurs de risque**

- **Mismatch**
- Intensité de l'immunosuppression
- Charge virale élevée en début de traitement (> 10 000 copies)
- Dosages sub-optimaux antiviraux (Insuffisance rénale +++)
- Changements itératifs de molécule/dose
- Nature greffe
- Moelle: GVH, greffe sang du cordon
- N'augmente pas avec la durée de la prophylaxie primaire 3 vs 6 mois
- Traitement préemptif?

Résistance aux antiviraux

Algorithme d'experts

Kotton Transplantation 2018



Inhibiteurs spécifiques

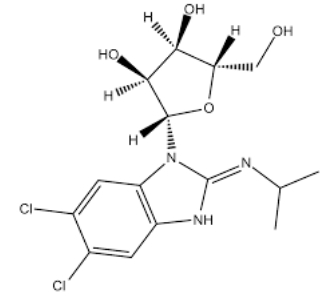
Cidofovir/Brincidofovir

- **Cidofovir**
 - cible UL 54, résistance croisée FOS
 - efficacité limitée in vivo
 - toxicité rénale et digestive

- **Brincidofovir = ester de cidofovir**
 - 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, toxicité digestive et rénale
 - arrêt de ATU CMV, indication pour Adénovirus puis arrêt complet

Inhibiteurs spécifiques

Maribavir



- **Nouvelle cible antivirale**

- inhibiteur direct sous forme orale de la kinase UL97
- site différent du GCV (effet antagoniste)

- **Etude de phase III en prophylaxie en greffe de CSH versus placebo**

- **Etude de phase III en transplantation hépatique versus GCV oral**

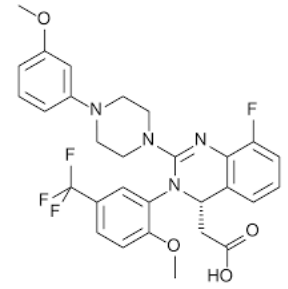
- posologie faible à 100 mg x2
- non infériorité non prouvée

Etude en cours en curatif en TOS et CSH vs ttt de référence et en sauvetage si toxicité - à forte dose (400 mg x2)

- **Bonne tolérance**

Inhibiteurs spécifiques

Letermovir (PREVYMIS®)



- **Nouvelle cible antivirale**
 - inhibe complexe ADN terminase du CMV
- AMM 5 septembre 2018 pour la **prophylaxie** des patients R+ receveurs de CSH et à haut risque d'infection à CMV
 - Phase III:
 - 14 semaines de letermovir 480 mg/j IV ou PO *Marty NEJM 2017*
 - ↘ significative de l'incidence de l'infection à CMV à S24 : 37,5 % vs 60 % pour placebo
 - ↘ non significative de la mortalité à S48 : 20,9 % vs 25,5 %
 - Emergence de résistance quand inobservance
 - mutation V236M au niveau de la région UL56p
- **Quelques observations d'efficacité en ttt curatif**

Inhibiteurs spécifiques

Immunoglobulines hyperimmunes CYTOTECT®

- **Curatif: 100 UI/kg/dose – 6 doses à intervalle de 2-3 semaines**
1 mL contient 50 mg de protéines plasmatiques humaines dont au moins 96% d'IgG et taux d'Ac anti CMV de 100 U
- **Données ATU France (2016)**
 - 29 patients traités seul ou en association
 - 89 % d'efficacité

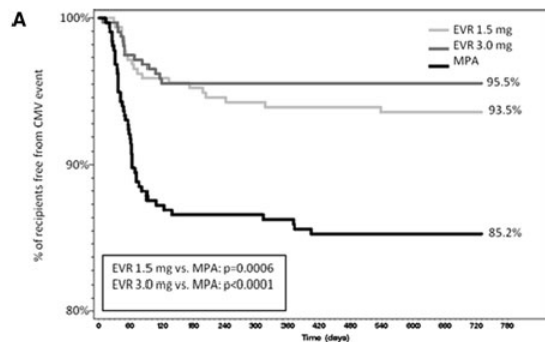
Lymphocytes T spécifiques

- **Proposé par quelques centres**
Logistique lourde +++

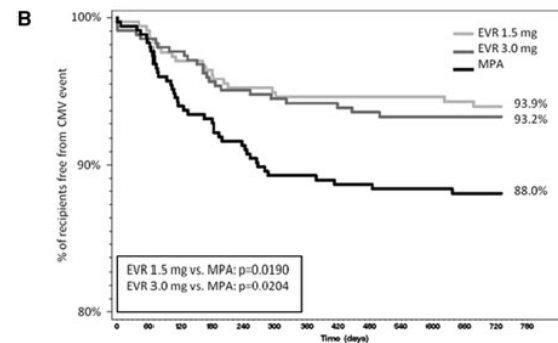
Inhibiteurs non spécifiques

Inhibiteurs de mTOR (sirolimus/everolimus)

- Mécanisme probable: action indirecte via une inhibition des voies de signalisation cellulaire avec blocage réactivation CMV lors de la stimulation macrophagique des tissus
- Données en greffe rénale et cardiaque



	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	318	46	272
EVR 1.5 mg	319	20	299
EVR 3.0 mg	323	16	307

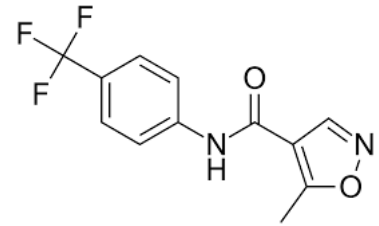


	Total number at risk at Day 0	Total number failed (with event)	Total number censored
MPA	351	41	310
EVR 1.5 mg	345	22	323
EVR 3.0 mg	348	23	325

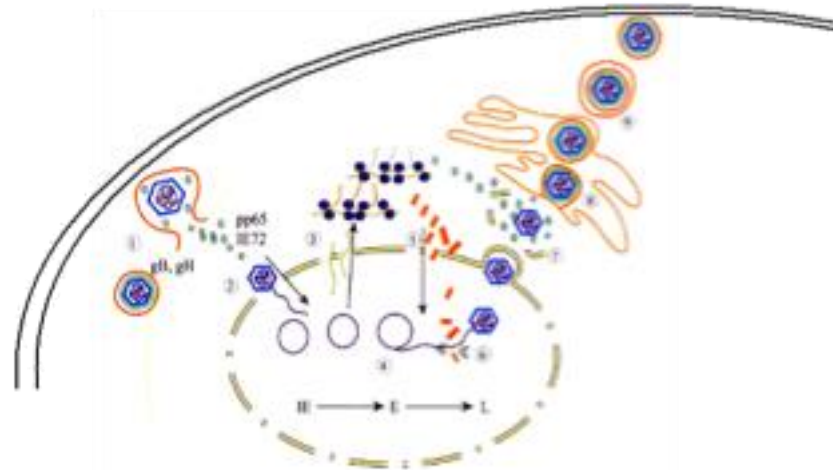
*Compilation 3 essais greffe rénale
Meilleure survie sans épisode CMV indépendamment prophylaxie*

Inhibiteurs non spécifiques

Léflunomide

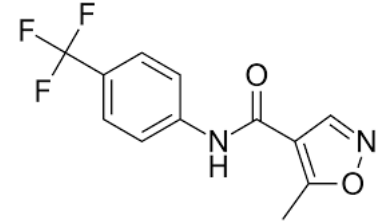


- **Inhibiteur de la synthèse des pyrimidines**
Inhibe les étapes tardives du cycle viral
- **Données cliniques très limitées**
 - environ 50 patients en TOS
 - posologie 100 mg/jr J1-J3
 - délai de réponse long
 - environ 50% de réponse soutenue
 - effets secondaires 35% de diarrhées



Inhibiteurs non spécifiques

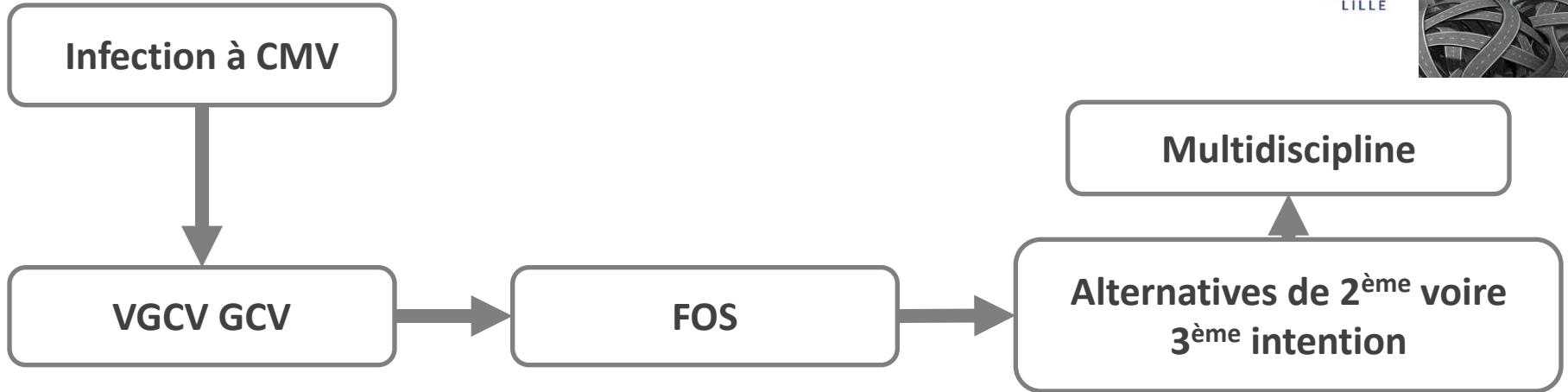
Artésunate



- 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



Stratégies



2^{ème} intention

- Levée d'IS/inhibiteurs mTOR
- Maribavir (centre ouvert)
- IgIV

3^{ème} intention

- Artesunate en association
- Leflunomide en association
- Lymphocytes T spécifiques

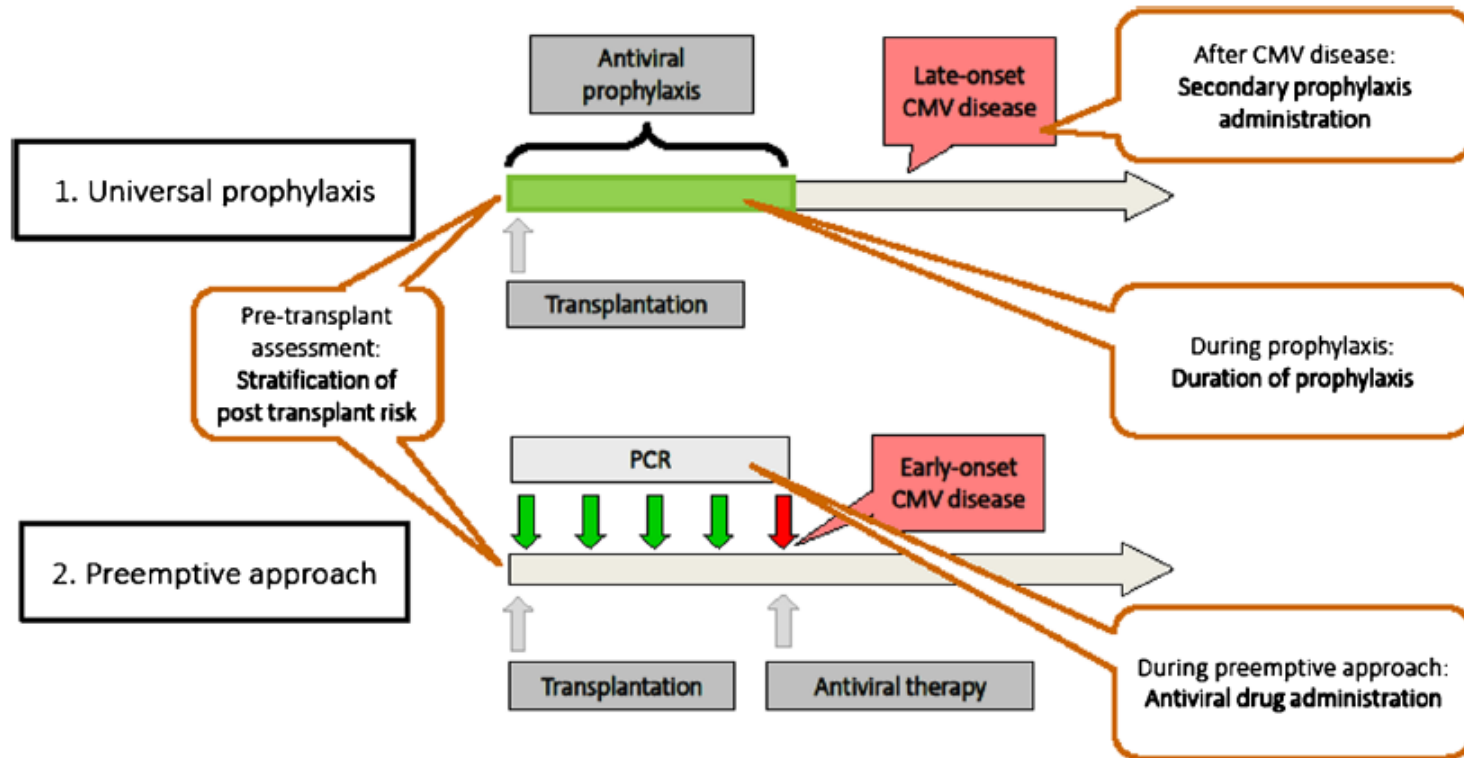
Stratégies de prévention

Apports des tests d'exploration de la réponse immunitaire anti-CMV

Réponse T anti-CMV élevée

- diminution du risque de maladie à CMV post-transplantation
- diminution du risque de nouvel épisode après réplication CMV

Pourrait permettre un choix de stratégie « sur mesure »



Stratégies de prévention

Recommandations

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
	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

Infection complexe à CMV en transplantation

- Interactions complexes CMV et système immunitaire
- Risques directs liés à la réplication virale et des risques indirects
- Arsenal thérapeutique de 1^{ère} ligne limité
- Molécules toxiques
- Emergence de résistance
- Avenir?
 - antiviraux sans résistance croisée
 - bithérapie pour effets synergiques
 - place de l'immunothérapie
 - stratégie de prophylaxie individualisée grâce aux tests immunitaires

