

Prise en charge du CMV chez le transplanté d'organe solide : mise au point

Antoine ROUX

Hôpital Foch

DES MIT

30/03/2023

116
Déclarations

€35 807
Euros au total

Nb déclarations et montant total par entreprise

^ Entreprise Emmetrice	^ Nb déclarations	^ Montant total (€)
BIOTEST	19	13 838
CSL BEHRING SA	11	8 217
Novartis	28	7 685
Astellas Pharma	17	2 432
Astrazeneca	8	1 801
Chiesi	3	1 184
OXYVIE S.A.S	2	262
MSD	17	130
Medtronic	4	120
LivaNova	1	36
LFB	2	35
SANOFI SA	1	32



Généralités



Stratégies
thérapeutiques



Situations
problématiques



Généralités



Stratégies
thérapeutiques



Situations
problématiques

Equation de la Transplantation d'organe

REJET

Traitement
Immunosuppresseur
Prévention
Curatif

CONTREPARTIES

Infectieuses
Prolifératives
Métaboliques

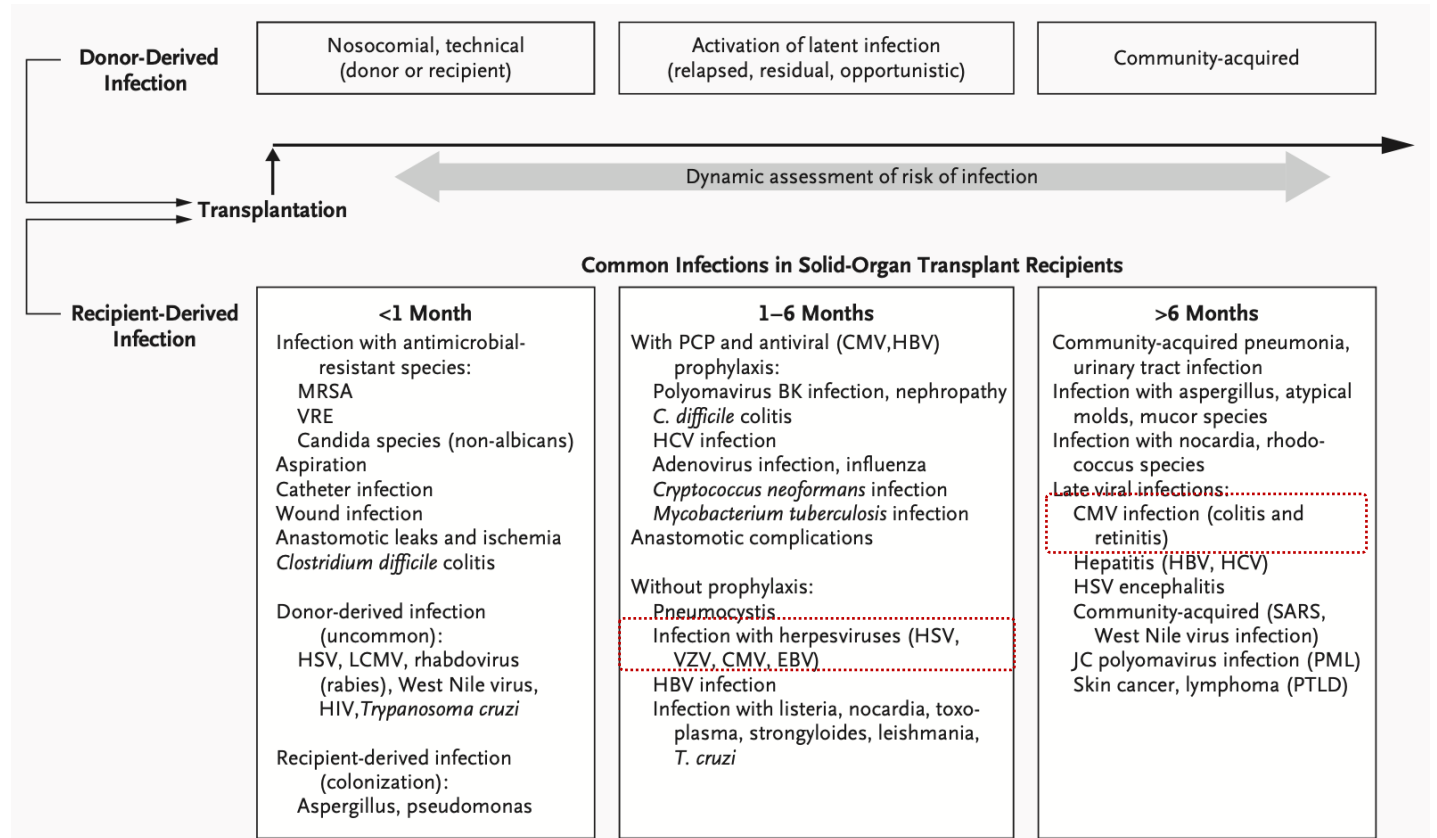
Equation de la Transplantation d'organe

REJET

Traitement
Immunosuppresseur
Prévention
Curatif

CONTREPARTIES

Infectieuses
Prolifératives
Métaboliques



Fishman, NEJM, 2007

Virologie CMV

Herpesviridae (HHV5)

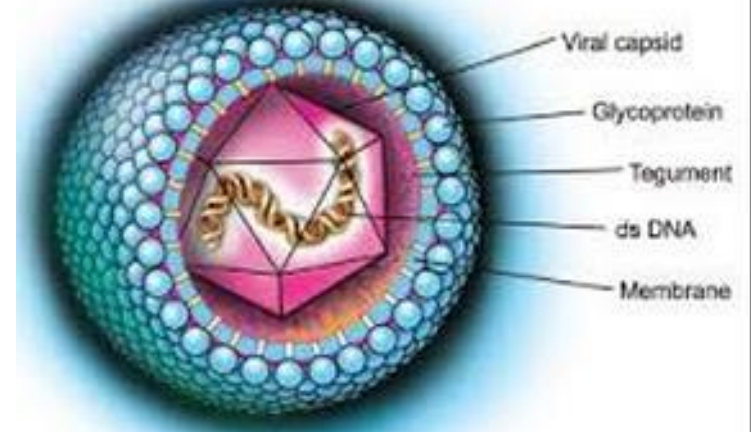
DS DNA, 229kB (+ « gros » virus humain)

capacité codante importante

→ 165 cadres de lecture nombreuses

→ possibilités d'épissages alternatifs

Prévalence (40 à 90% population adulte)



HCMV Human Cytomegalovirus

CYCLE VIRAL

Large tropisme: monocytes-macrophages, cellules endotheliales et épitheliales

1) Pénétration → 2) Décapsidation → 3) Production de particules virales

IMMUNE EVASION

Diminution de la présentation d'Ag

LEURRE immunologique

Analogue d'IL10;

↑ HLA-E;

UL18 analogue de CMH

ORF	Protéine	Phase de production	Mode d'action
US2	gp24	E	Réadressage CMH I au protéasome
US3	gp23	IE	Rétention complexe peptide-CMH I dans le RE
US6	gp21	E/L	Blocage translocation TAP dépendante
US11	gp33	E	Réadressage CMH I au protéasome

TABLE I-1 « Immunoévasines » du CMV ciblant la molécule de CMH I (d'après « Antigenes and immunoevasins : opposants incytomegalovirus immune surveillance », Reddehase et al, Nature Reviews Immunology)

CMV en transplantation organe/pulmonaire

Effets directs

➤ Infection à CMV (replication/réactivation)

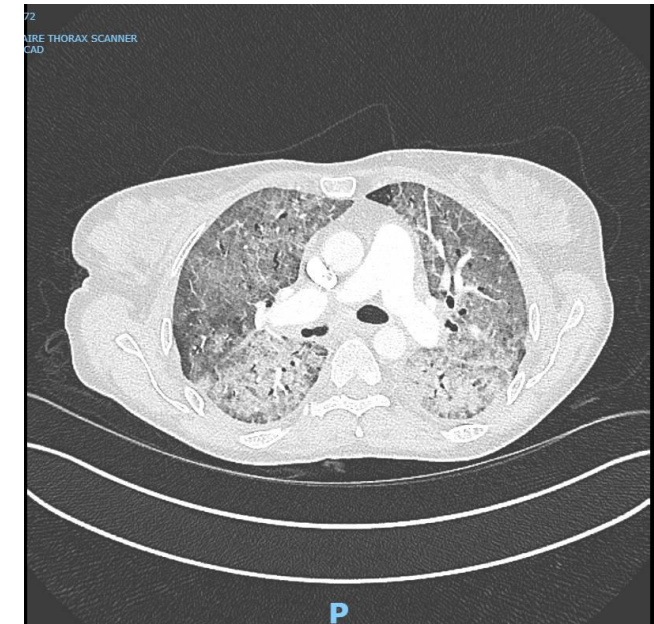
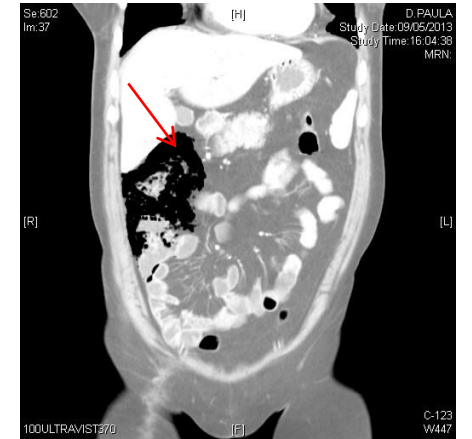
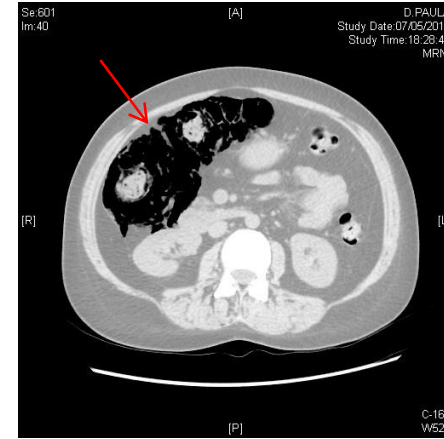
- Détection du virus dans le sang (PCR CMV)
- 50 -75% des T.O.S

➤ Maladie à CMV

- DETECTION VIRUS + Symptomatique (C+bio)
(Pneumonie/ Hépatite/ SNC/cytopénie/ entérite)
- 20-40%

fréquence ≠ selon type de Tr =Poumon-Intestin>Foie/Cœur>Rein

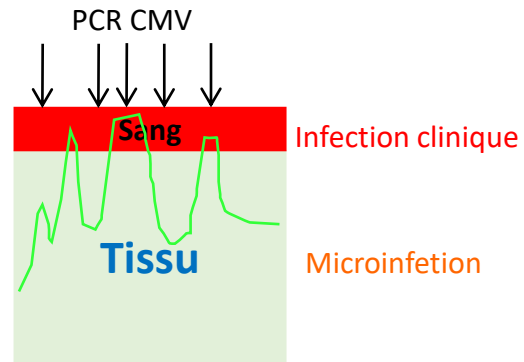
- COLITE++
- Pneumopathie
- SNC, rétinite,
- Hépatite, parotidite, pancréatite, cytopénie



CMV en transplantation organe/pulmonaire

Effets Indirects

➤ Micro infection à CMV (replication tissulaire)



*Jusqu'à 50% de CD8 CMV sp
chez séropositifs*

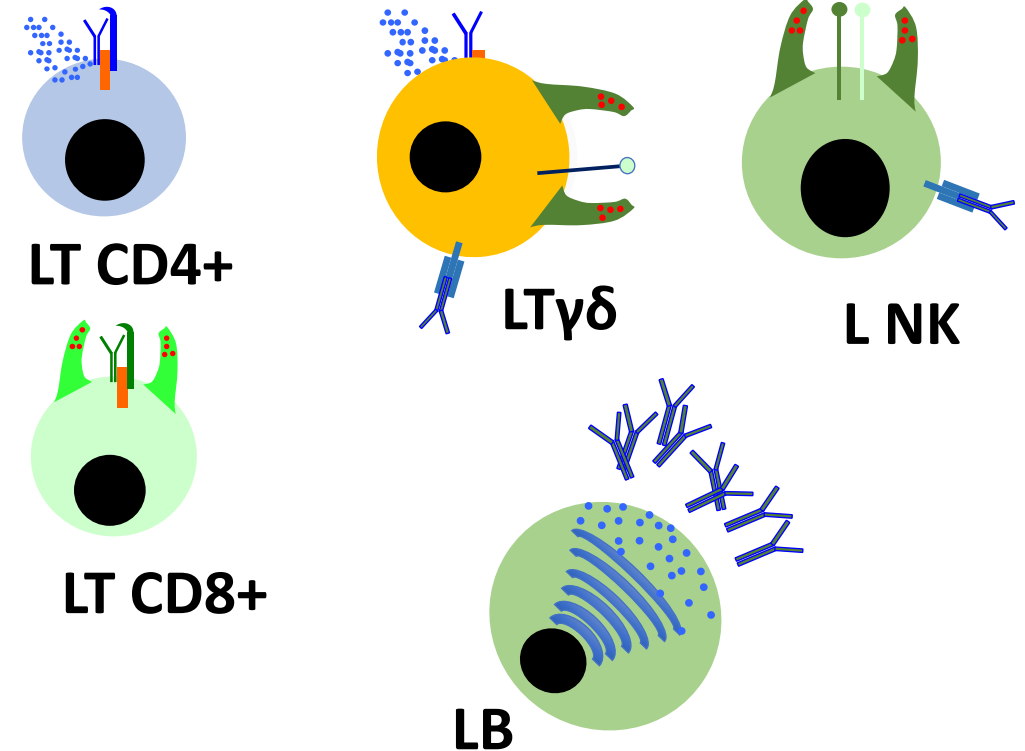
Soderberg-Nauclér, 2007

➤ Association à la survenue de Rejet

- aigu /chronique
- Physiopathologie:
 - Augmentation expression HLA (IFNg induit)>> Allogénicité
 - Bystander (production locale de cytokinique)
 - Réactivité croisée
- Lien avec le rejet humoral ADCC (NK cell et gamma Ddelta Tcell)

Couzi, Blood, 2012 (GDTcell et CD16)

Vientzen JHLT, 2023 (NK cell)



CMV en transplantation organe/pulmonaire

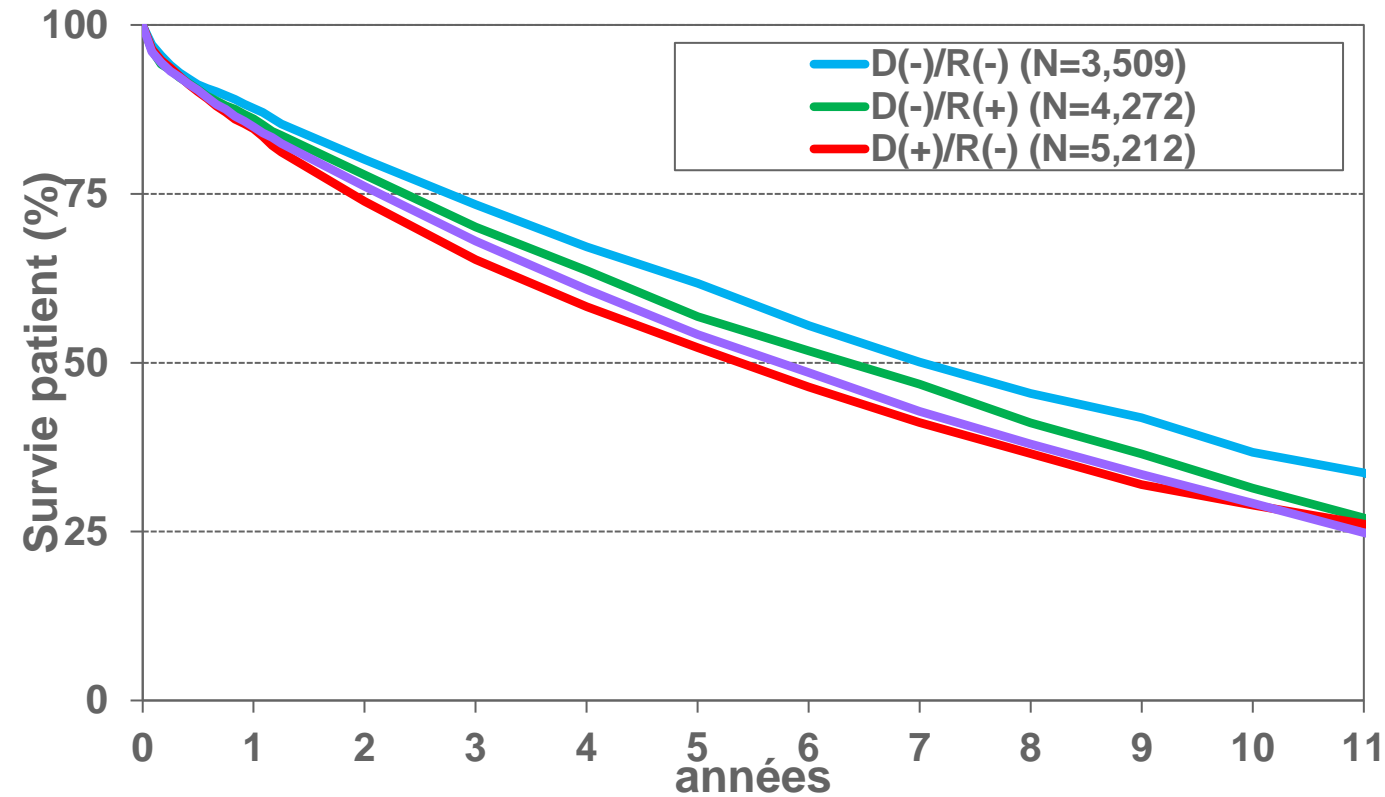
Stratification du risque d'infection/maladie selon statut CMV DR

- D+R-= primo-infection sous IS
- D+R+= infection chronique sous IS \pm super infection
- D-R+= infection sous IS
- D-R-= non exposé au CMV (sauf exogène)



- Prophylaxie universelle
- Prophylaxie secondaire
- Traitement préemptif
- Surveillance post prophylaxie

CMV en transplantation pulmonaire



préTP

- accès au greffon pour R-

Post TP

- Impact sur la survie selon DR
- Infection et Maladie
- Association avec survenue de rejet
- **TOXICITE des traitements**



Généralités



Stratégies
thérapeutiques



Situations
problématiques

Prévention

➤ Eviter les mismatch D+R- si possible

➤ PROPHYLAXIE

TT pour population à risque

Stratification du risque selon DR

Molécules= Valganciclovir >> Valaciclovir

Durée= 3 à 12 mois

TABLE 4.

Comparison of prophylaxis versus preemptive therapy

	Prophylaxis	Preemptive therapy
Early CMV DNAemia/ infection	Rare	Common
Prevention of CMV disease	Good efficacy	Good efficacy
Late CMV (infection/disease)	Common	Rare
Resistance	Uncommon	Uncommon (with weekly testing)
Ease of implementation	Relatively easy	More difficult
Prevention of other herpes viruses	Prevents HSV, VZV	Does not prevent
Other opportunistic infections	May prevent	Unknown
Costs	Drug costs	Monitoring costs
Safety	Drug side effects	Less drug toxicity
Prevention of rejection	May prevent	Unknown
Graft survival	May improve	May improve

Kotton, Transplantation, 2018

➤ **TT PREEMPTIF** ➔ **Traitement si PCR>seuil avant maladie**

Recherche itérative d'épisodes virémiques CMV

PCR (sur sang total ou plasma) ➔ traitement curatif dès la détection

SEUIL: >2000-4000 UI/mL (prédictifs de la survenue de maladie CMV)

➔ Logistique exigeante++

Prévention

➤ Recommandations (Kotton, 2018)

D+R-: prophylaxie 6-12 mois de GCV/vGVC

R+ : prophylaxie >6 mois de GCV/vGVC

D-R-: vACV low dose

Stratégie préemptive dès le début: pas exclue

CMV Ig en plus: possible pour certains experts, non recommandé

➤ Foch= PROPHYLAXIE puis TT préemptif

D+R-: vGCV 900mg/J pour 12 mois

R+: vACV 8g/J pour 3 mois (Lowance , NEJM, 2009)

D-R-: vACV 3g/J pour 3 mois

➤ Surveillance PCR CMV

Sous prophylaxie, y compris pour D-R- (primoinfection exogène)

Puis:

- après l'arrêt de la prophylaxie
- après une intensification IS (SMD/Thymo/Campath) (si prophylaxie non reprise)

Durée de la prophylaxie? Immunomonitoring

Immunité anti CMV

- Lcyte T (CD4/CD8) et Gamma delta
- Lcyte NK
- LB et AC

Test immunité anti CMV

- Quantiferon
- Elispot
- Tetramer MHC
- Compte Lcytes T gamma Delta

TABLE 2.

Advantages and limitations of various assays for immune monitoring of CMV

Assay	Advantages	Limitations	Comments	Predict viremia	Predict disease
ICS	Whole blood assay with low blood volume (1 mL) or PBMC Short incubation time Results available after 8 hours Identification of CD4+ and CD8+ T cells Knowledge of HLA not necessarily required Quantitative and qualitative characterization	Needs access to a flow cytometer Not standardized	Most data available with this technique Potential to freeze PBMCs and ship to reference lab for testing	Yes	Yes
QuantiFERON-CMV (Qiagen, USA)	Whole blood assay with low blood volume (3 mL) Simple to perform Results available after 30-40 hours Can be done in any center and stimulated plasma can be sent to reference lab	CD8+ responses only. Sensitive to lymphopenia. Rare patients whose HLA types are not covered in assay	Approved in Europe	Yes	Yes
ELISpot	Identifies both CD4+/CD8+ T cells Knowledge of HLA not necessarily required Results available after 30-40 hours	Need for purified PBMC from 10 mL blood (in reality 5-10 mL) Cannot differentiate CD4+ and CD8+ T cells Not standardized	Potential to freeze PBMCs and ship to reference lab for testing; Commercial availability (T-Track CMV, Lophius CE marked in Europe; T-SPOT.CMV is LDT in U.S.) and CE marked in Europe	Yes	Yes
MHC multimer staining	Fast assay (1-2 h) Whole blood assay with low blood volume (0.5-1 mL) or PBMC	CD8+ responses only Needs access to a flow cytometer HLA and epitope-specific. No information about function unless combined with ICS Not standardized	Unlikely to be used on a widespread basis	No, Only in combination with functional or phenotypical markers	No

Durée de la prophylaxie? Immunomonitoring

Immunité anti CMV

- Lcyte T (CD4/CD8) et Gamma delta
- Lcyte NK
- LB et AC

Test immunité anti CMV

- Quantiferon
- Elispot
- Tetramer MHC
- Compte Lcytes T gamma Delta

TABLE 3.

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

Clinical settings	Viral load	Immune monitoring result ^a	Action	Interpretation
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	No treatment; close monitoring	Low risk, indicates sufficient immunity
		Pos	Treatment	Indicates lack of protection
		Neg	Stop treatment	Low risk of relapse, sufficient immunity
		Neg	Secondary Prophylaxis	High risk of relapse, lack of protection

Durée de la prophylaxie? Immunomonitoring

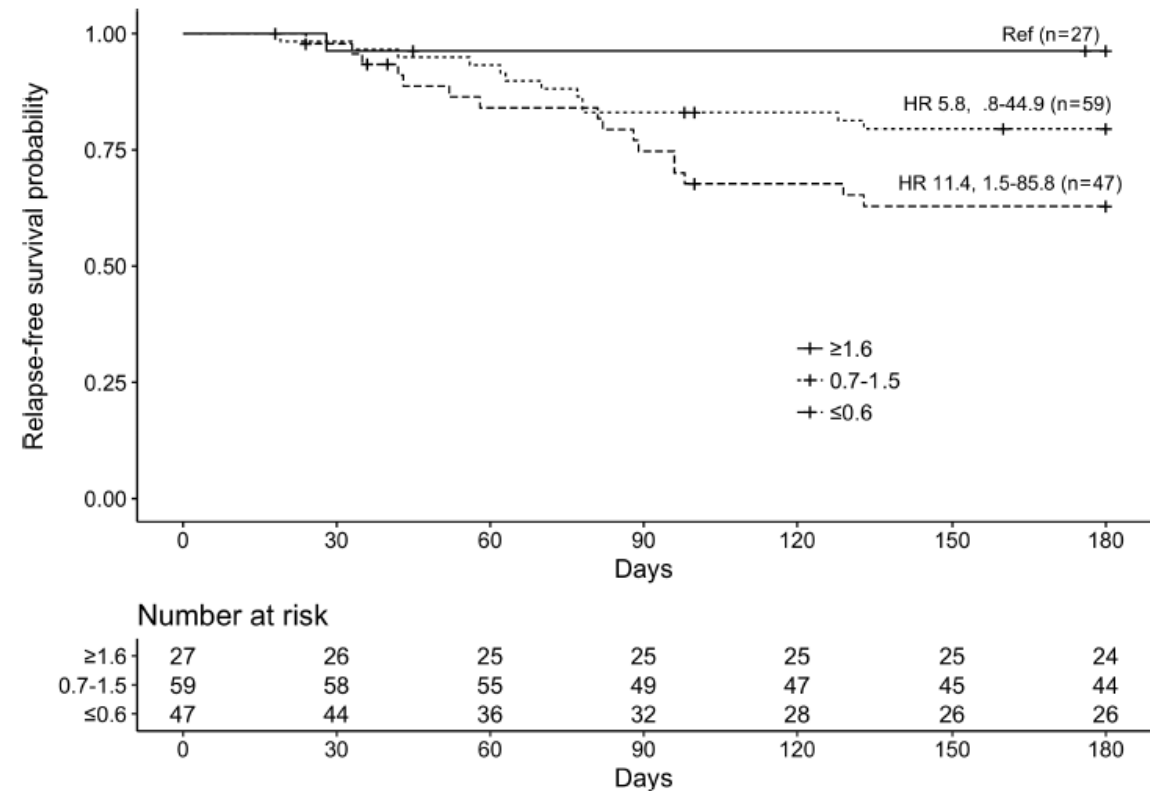
Immunité anti CMV

- Lcyte T (CD4/CD8) et Gamma delta
- Lcyte NK
- LB et AC

Test immunité anti CMV

- Quantiféron
- Elispot
- Tetramer MHC
- Compte Lcytes T gamma Delta

- Compte Lcytes totaux



Gardiner, CID, 2018

Association en population +++ >>> prise de décision à l'échelle individuelle??

Traitement curatif

➤ Traitement de première ligne

VALGANCICLOVIR (P.O)= 1800mg/J

GANCICLOVIR (I.V)= 5mg/kg/12hrs si trb digestifs/formes graves

- ADAPTER les doses à la CI creat
- Intérêt dosage T0
- Toxicité HEMATO++

➤ Durée

Au moins 15 jours et jusqu'à négativation de la PCR CMV

Relais par dose prophylaxique (?) pour 3 (?) mois?

IMMUNOMONITORING?

➤ Diminution de l'immunosuppression

Baisser les CS/ suspendre le MMF



Généralités

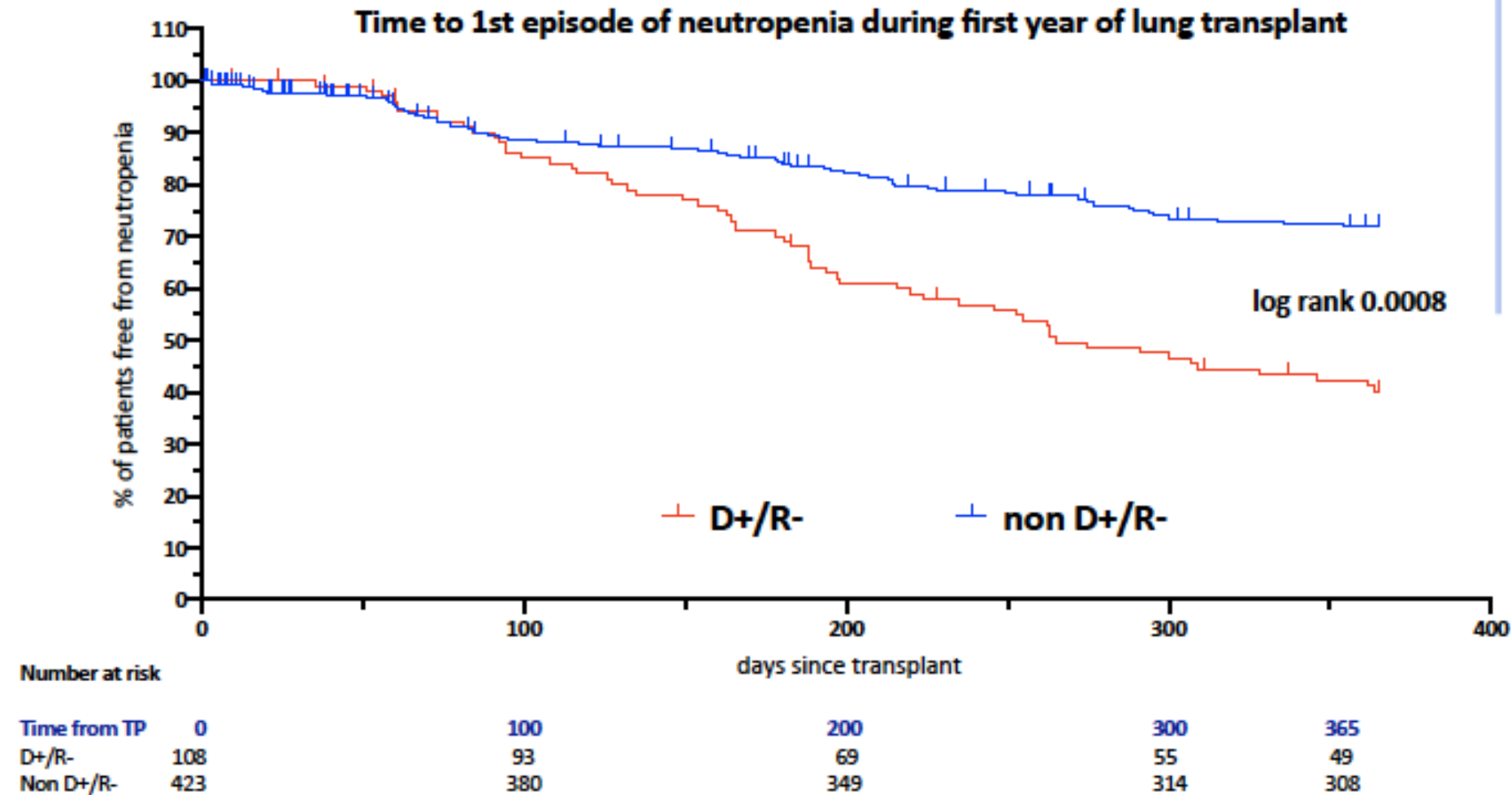


Stratégies
thérapeutiques



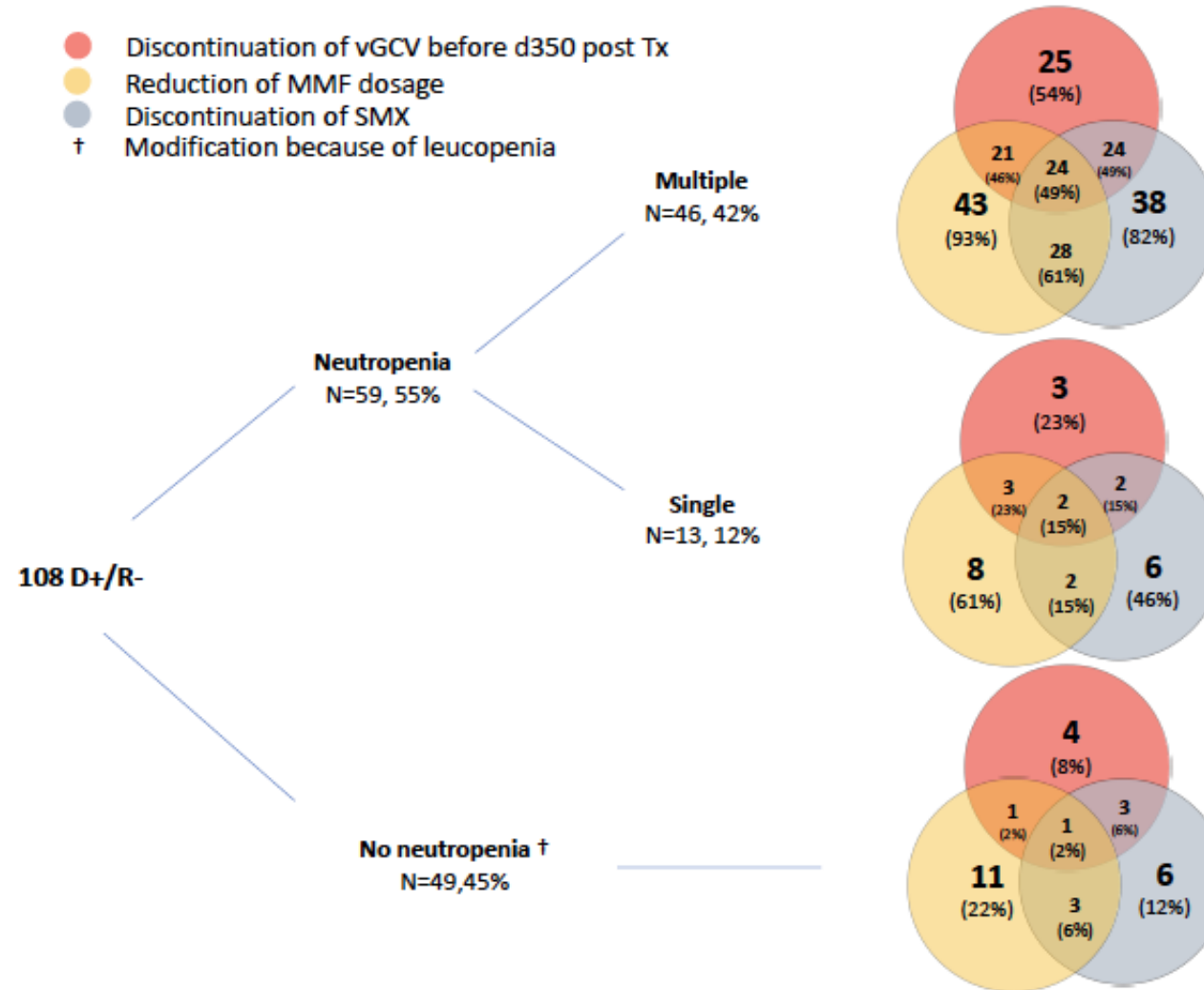
Situations
problématiques

Tolérance du vGCV: Neutropénie++++



Tolérance du vGCV: Neutropénie+++

Neutropénie+++



Roy, unpublished

MMF's dosage is reduced after a leuco neutropenia for 57 % of D+/R- during 1st year of LTx

Infections résistantes, infections récidivantes

CMV résistant

0 à 10% (Limaye, JID 2002/Boivin, JID, 2004, Heliövaara, JHLT 2019)

UL97: mutation kinase (GCV)

UL54: mutation ADN polymérase (GCV/FCV/CFV)

➤ Clinique évocatrice

Réplication sous traitement/Pic important

Récurrences/stop itératif/D+R-

➤ Traitement

Augmentation dose GCV à 10mg/Kg/12hrs

FOSCAVIR: 180mg/kg/J en 2 à 3perf

CIDOFOVIR: 5mg/kg x1/sem

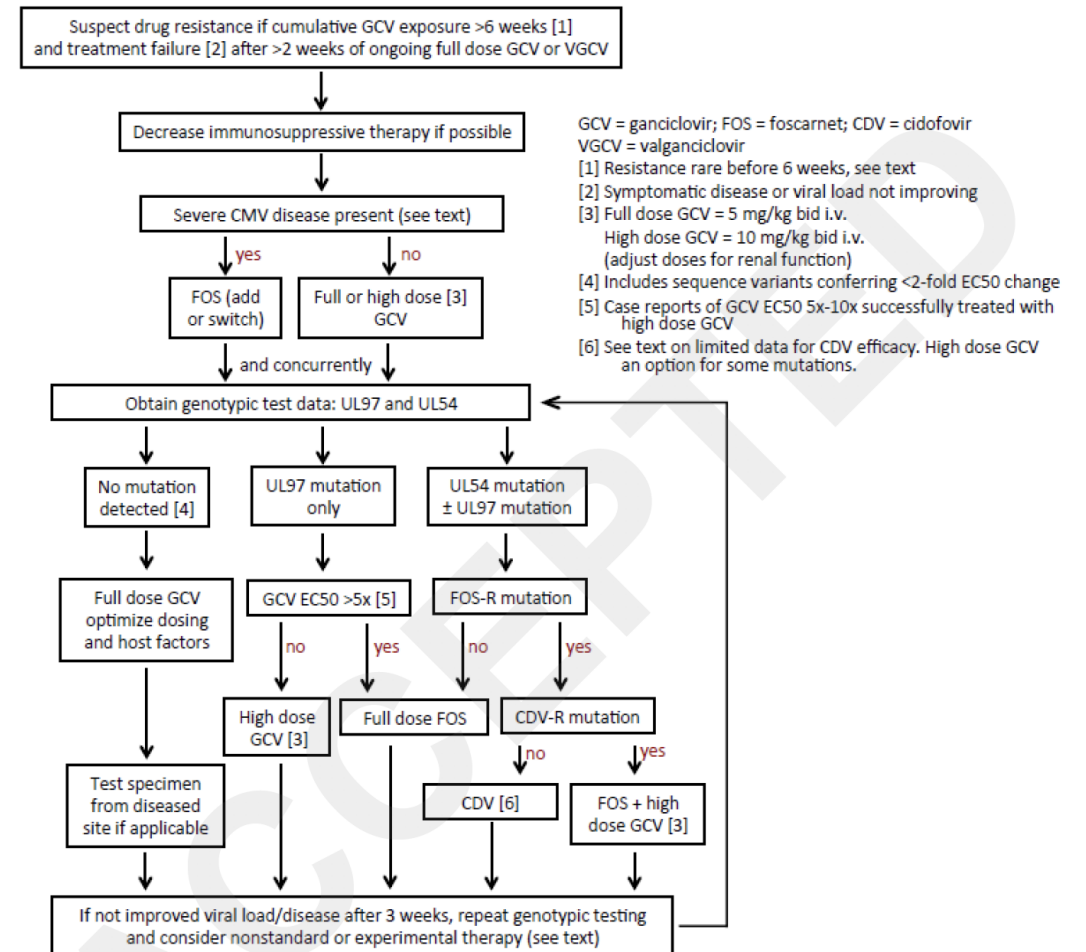
MARIBAVIR (ATU): 400mg x2/J

➤ TT adjuvant

Ig CMV

Ou IgIV polyvalentes

Ou **Thérapie adoptive?**



<https://via.juxlyapps.com/pathway/archemedx/cmvsot-cdst/index.html#/demographics>

Kotton, Transplantation, 2018

Infections résistantes, infections récidivantes

Infections récidivantes

« CMV infection (symptomatic or asymptomatic) occurring 3 months post-transplantation in patients after proven eradication of previous active CMV infection at the end of treatment (in practice, two negative samples separated by ≥ 1 week) ».

- Sans résistance virologique
- Récidive à l'arrêt de la prophylaxie
- Déterminants=? Défaut d'immunité

Attitude thérapeutique

- Prophylaxie au long cours
- Modifications de l'IS= **Everolimus** (*Brennan, AJT, 2011*), *Kaminski, AJT, 2021*)
- Diminution des CS
- Immunoglobulines anti CMV (*Roy, Tr Inf Dis, 2021*)
- Nouveaux traitements:
 - **Letermovir** (accord CPAM remboursement)>> prophylactique
 - **Maribavir** (ATU)>>> curatif
 - **Leflunomide et Artesunat**

Molecule	EBV	CMV	HHV-6	HHV-8	HSV	VZV	BK virus	adenovirus	RCT	Clinical Trial
Acyclovir/valacyclovir/ Famciclovir*		High dose +/-			x	x				
GCV/vGCV		x	x	±	x	x				
Foscavir**		x	x	±	x	x				
Cidofovir**		x	x	±	x	x	poor	±		
Letermovir* (prophylaxis only)		x			-				PMID: 24164420, Tr int, 2014 PMID: 24806159, NEJM, 2014 PMID: 29211658, NEJM 2017	22 prophylaxis SOT HSCT
Maribavir** (treatment only)	In vitro	x			-				PMID: 31532960 , NEJM 2019 PMID: 30329038, CID 2019	7 ongoing
Brincidofovir	x	x			x	x	x	x		
Pritelivir (phase III)					x					
Vaccin		x							Not in SOT/HSCT	84
CTL		x							-	28

*: prophylaxis only

** : treatment only

Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral >> IGIV
- T. Rénale aout 2021 avec Greffon CMV positif (D+R-)
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

- Atteinte pulmonaire, hépatique et digestive initiale
- Douleur abdominale++; intolérance digestive, AEG, -12kg en qq semaines
- PCR CMV : 1 000 000/mL

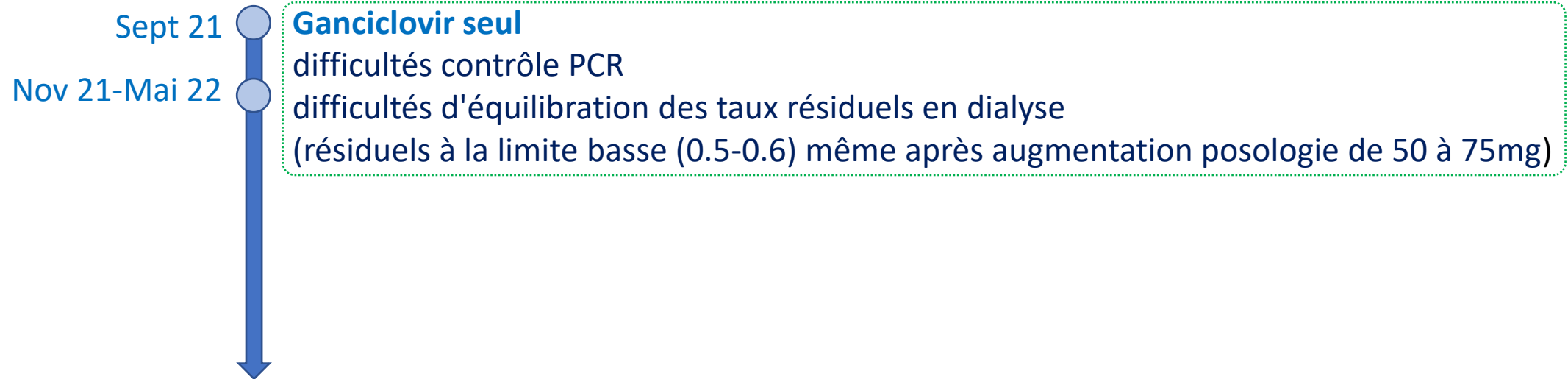
➔ **MALADIE à CMV sévère**

Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral >> IGIV
- T. Rénale aout 2021 avec Greffon CMV positif (D+R-)
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

→ Séquences thérapeutiques

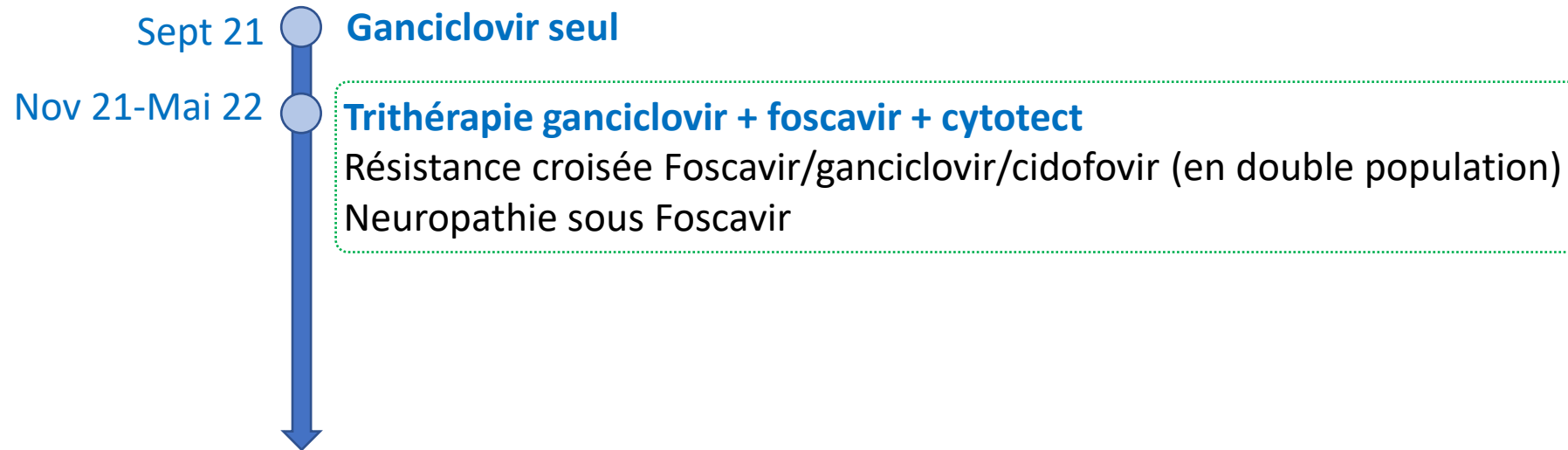


Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral >> IGIV
- T. Rénale aout 2021 avec Greffon CMV positif (D+R-)
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

→ Séquences thérapeutiques

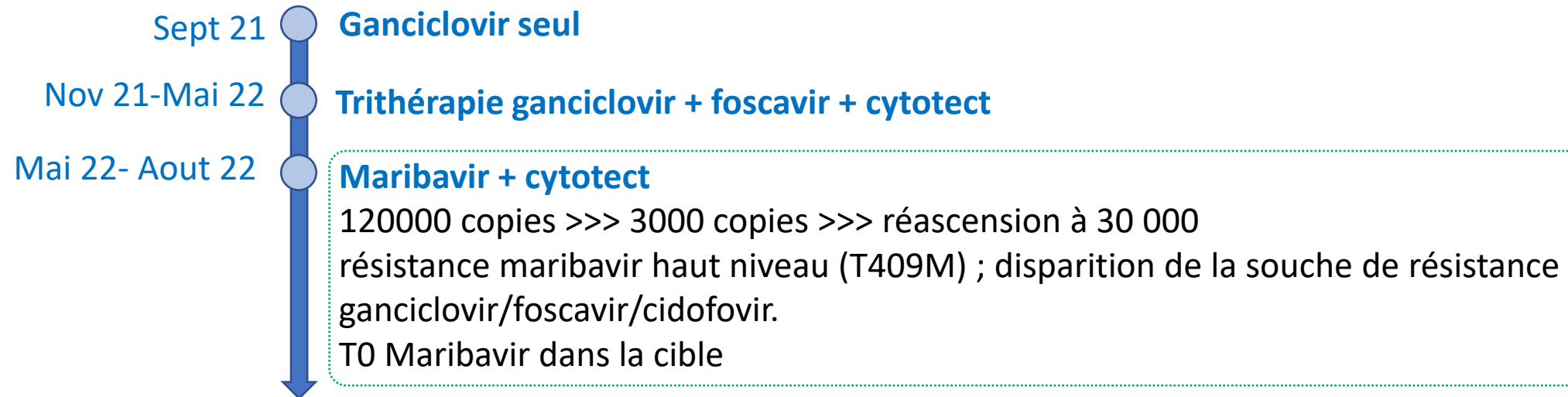


Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral >> IGIV
- T. Rénale aout 2021 avec Greffon CMV positif (D+R-)
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

→ Séquences thérapeutiques

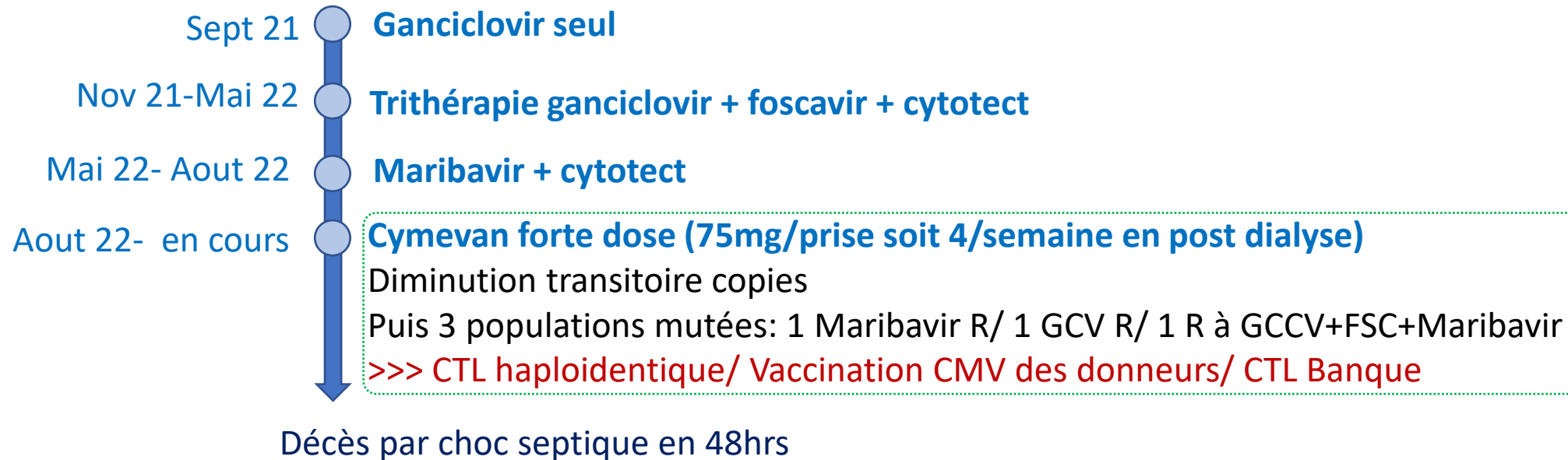


Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral >> IGIV
- T. Rénale aout 2021 avec Greffon CMV positif (D+R-)
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

→ Séquences thérapeutiques



Infections résistantes: Cas clinique

Patiente muco de 35 ans

- TP#1 (2006) CMV D-R-
- TP#2 (2012) CMV D-R-
- Rejet humoral IGIV
- T. Rénale aout 2021 D+R-
- Echec vasculaire : explantation J6. Retour en dialyse

→ A retenir:

Insuffisance rénale dialysée

- LE BON dosage=?
- Concentration plasmatique des Anti viraux (sauf Foscavir)

Effet secondaires des traitements

- Pas de cytopénie
- Pas de toxicité rénale/tubulaire (dialysée)
- Neuropathie incomplètement réversible (FOSCAVIR)

Variabilité inter centre des CV

« Relative bonne » tolérance à 90000/100000 copies/mL

Cinétique de Mutation

- Plusieurs populations
- Cinétique de population sous tt antiviral

Merci de votre attention

[@drAntoineRoux](#)