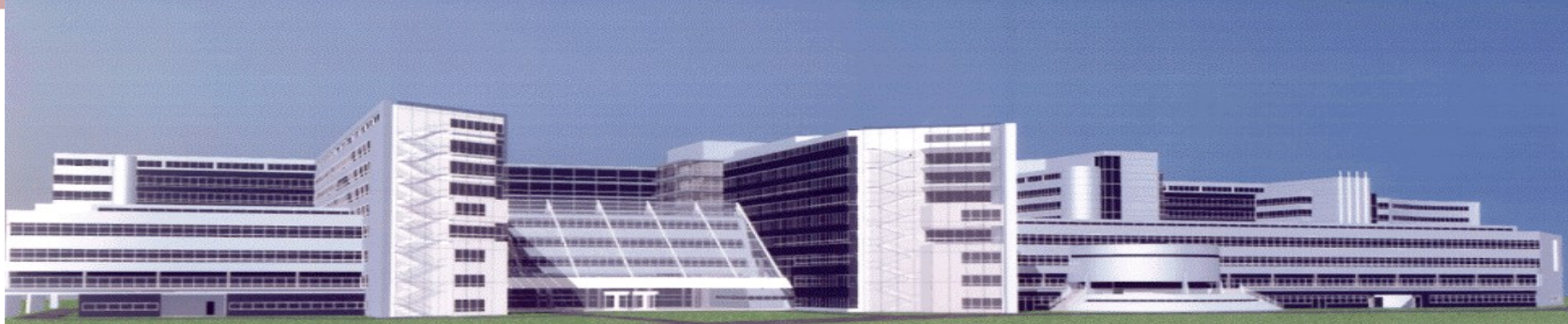


Prévention du risque CMV chez le transplanté cardiaque

Catherine Amrein



Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

3 risques de gravité différente

- **Primo-infection: D+ / R-**
- Réactivation-réinfestation: D+ / R+
- Réactivation: D- / R+

*étant entendu que la source du CMV est le greffon ou le receveur:
risque quasiment nul avec la déleucocytation des produits sanguins*

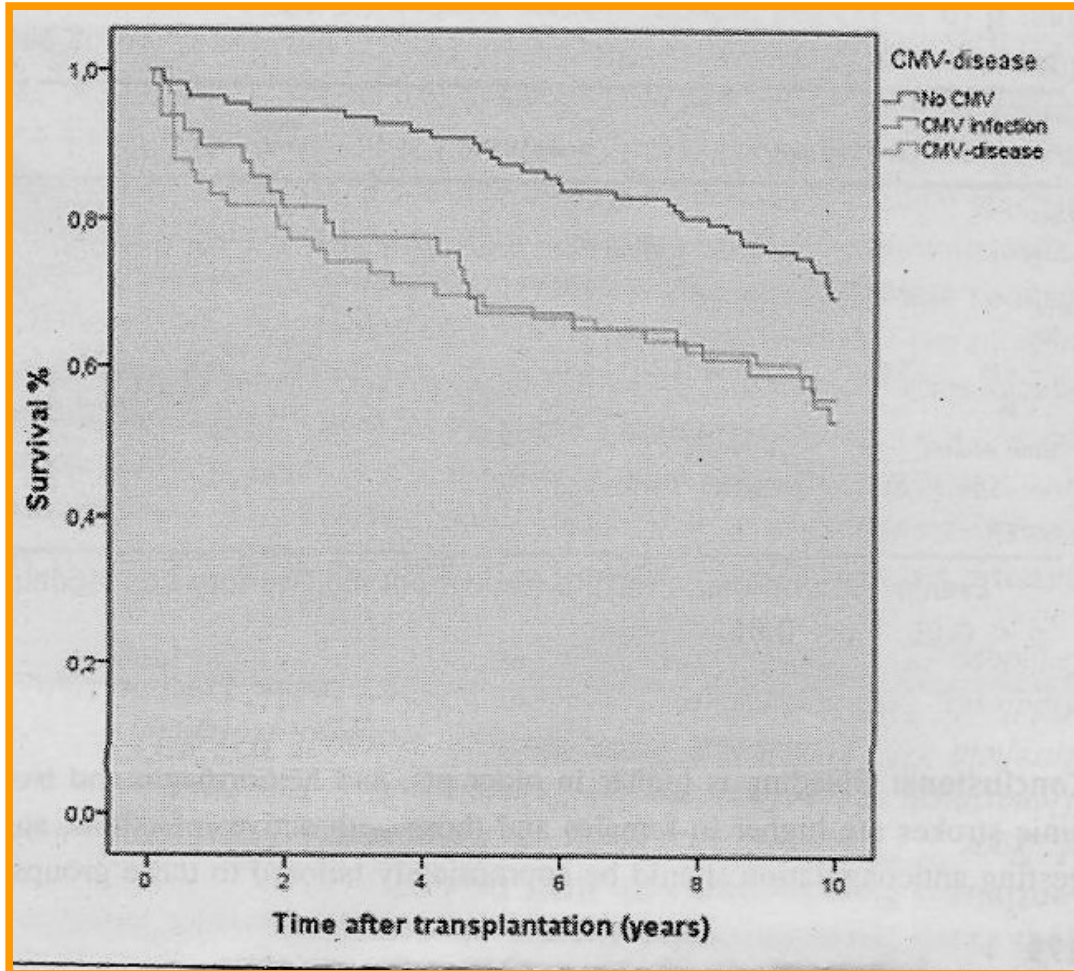
Défenses anti-CMV et immunosuppression

- Défenses → cellules T CD4 et CD8 spécifiques
- Les corticoïdes → diminution des cytokines de l'immunité innée
- Les autres immunosuppresseurs → immunité spécifique adaptative
 - *ICN: blocage de la réponse mémoire*
 - *MMF: baisse de la réponse humorale*
 - *SAL: déplétion cellules T*
 - *I mTor: développement lymphocytes régulateurs*

Prévention du risque: 3 questions

- Pourquoi ?
- Comment ?
- Combien de temps ?

Pourquoi ? Mortalité



*I. Johansson & al
J Heart & Lung Transplant
2011 ; 30 : 564*

Pourquoi ? Morbidité

Large spectre de l' « infection » à CMV:

- Infection à CMV: *asymptomatique, détection dans le sang par culture, Ag pp65, PCR*
- Maladie à CMV:
 - *du syndrome pseudo-grippal avec leucopénie*
 - *aux atteintes mono à multiviscérales*

Propriétés immunomodulatrices du CMV

American Journal of Transplantation 2009; 9: 2453-2458
Wiley Periodicals Inc.

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons
doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02824.x

Minireview

The 'Indirect' Effects of Cytomegalovirus Infection

R. B. Freeman, Jr.

many mechanisms to elude recognition by the host's immune system to survive. Emerging genetic analyses indi-

Table 1: Immunosuppressive mechanisms

↓ HLA expression
HLA class I homologue
↓ Antigen presentation
↓ T-cell proliferation
↓ Production of IL-2, INF- γ , PD-1
↑ Fc receptor expression
Fc receptor homologue
↑ Complement inhibitors
↓ Macrophage migration

See text for details. CMV = cytomegalovirus

Outcome
Acute rejection
Graft loss
Herpes simplex or zoster infections
PTLD
Bacterial infections
Fungal infections
Protozoal infections
Leucopenia†
Creatinine >200 μ mol/L†
Hallucinations†

➔ Infections opportunistes favorisées:

➤ Autres virus du groupe herpes

Ganciclovir		Valaciclovir	
Number of trials	Relative risk (95% CI)	Number of trials	Relative risk (95% CI)
7	0.92 (0.70-1.21)	2*	0.81 (0.51-1.28)
6	0.73 (0.41-1.28)	0	No data
4	0.25 (0.08-0.78)	2	0.28 (0.20-0.40)
1	0.34 (0.01-8.33)		No data
1	0.72 (0.44-1.17)	1	0.27 (0.07-1.05)
2	0.28 (0.07-1.12)		No data
2	0.31 (0.01-0.99)		No data
3	0.99 (0.37-2.65)	1	1.05 (0.62-1.78)
3	2.36 (0.91-6.15)		No data
3	1.59 (0.98-2.58)	1	8.78 (2.69-28.7)

Hodson EM. *Lancet Inf Dis* 2005;365

Propriétés immunomodulatrices du CMV

American Journal of Transplantation 2009; 9: 2453-2458
Wiley Periodicals Inc.

© 2009 The Authors
Journal compilation © 2009 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons
doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02824.x

Minireview

The 'Indirect' Effects of Cytomegalovirus Infection

R. B. Freeman, Jr.

many mechanisms to elude recognition by the host's immune system to survive. Emerging genetic analyses indi-

→ **Rôle favorisant le rejet aigu**

→ **Rôle favorisant la MVG ++**

Table 3: Inflammatory properties associated with CMV

	Reference
Translocation of NF- κ B to nucleus	41
↑ TNF- α production	42
↑ smooth muscle cell proliferation	46, 47
↑ Adhesion molecule expression	49
↑ IL-8 and chemokine secretion	48

See text for details. CMV = cytomegalovirus.

CMV et rejet aigu

Rein et autres organes solides :

- Lowance D: *N Engl J Med* 1999;340:1462-70
- Paya C: *Am J Transplant* 2004;4:611
- Nett PC: *Transplantation* 2004; 78(7): 1036

➔ prévention CMV ➔ réduction du nombre de RA

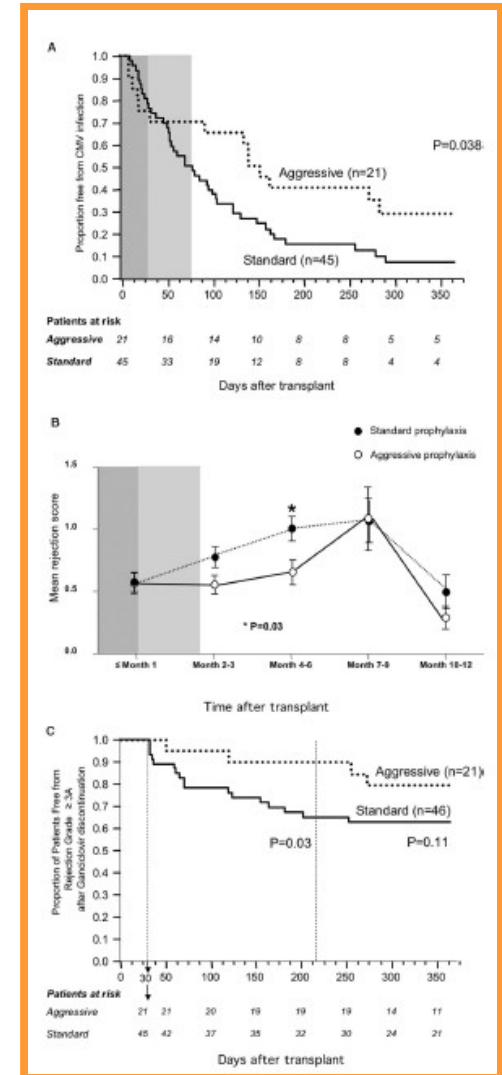
Potena L. *Transplantation* 2006; 82, 398

Acute Rejection and Cardiac Allograft Vascular Disease Is Reduced by Suppression of Subclinical Cytomegalovirus Infection.

CMV

Score de RA

RA \geq 3A



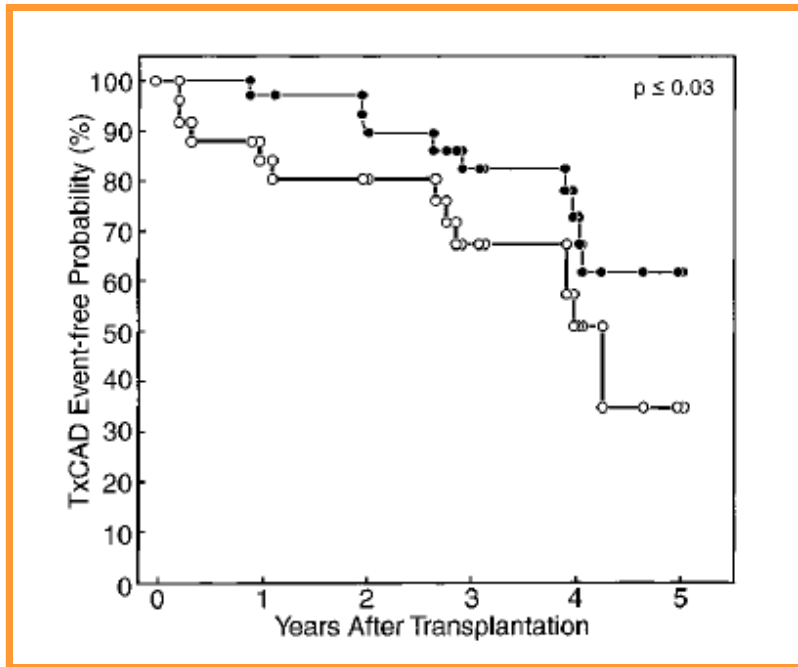
CMV et MVG

- ❖ *Les travaux de l'équipe de H.Valantine*
- *Données épidémiologiques*
- *Modèles expérimentaux*
- *Études physio-path et cliniques*

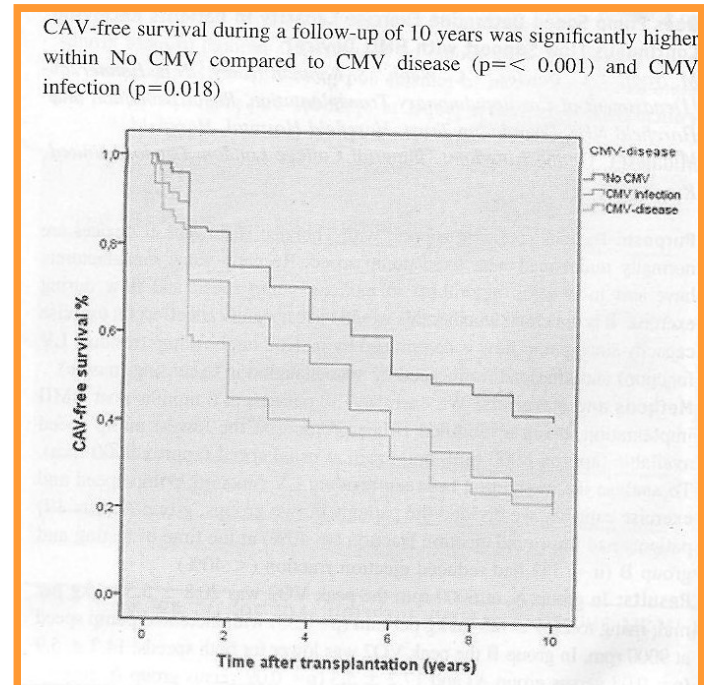


Altération de la voie de la eNOS

(Valantine H. Am J Transplant 2003;4:169-177)



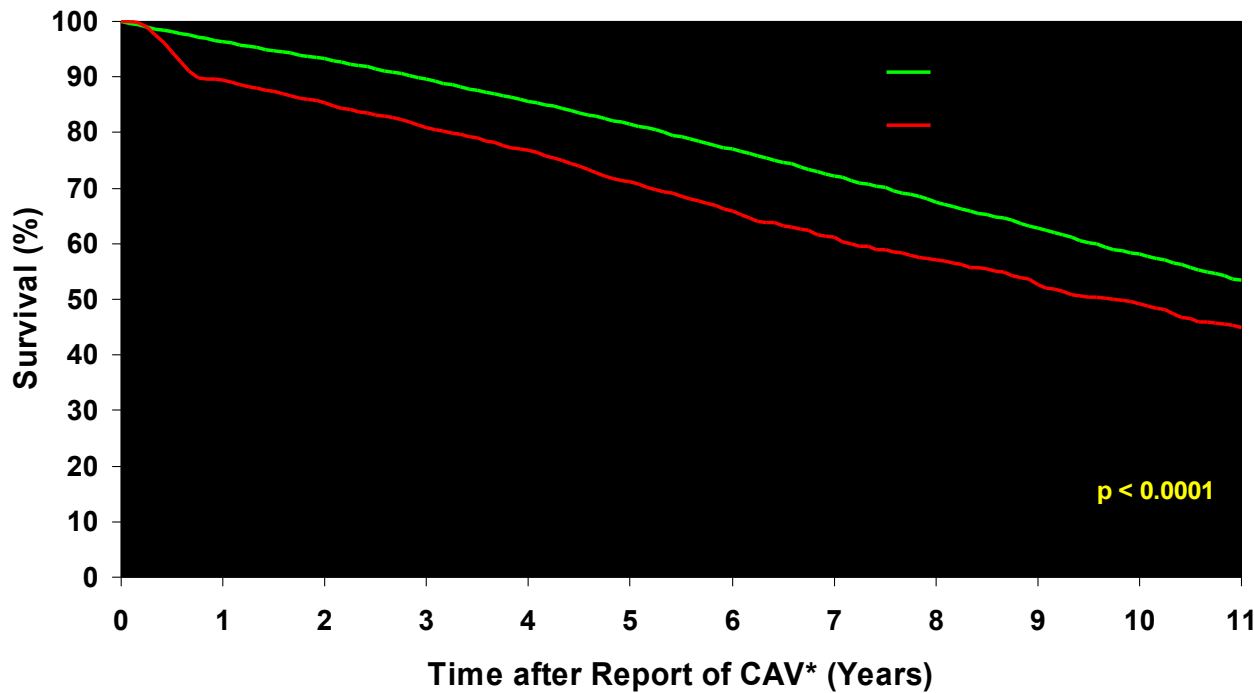
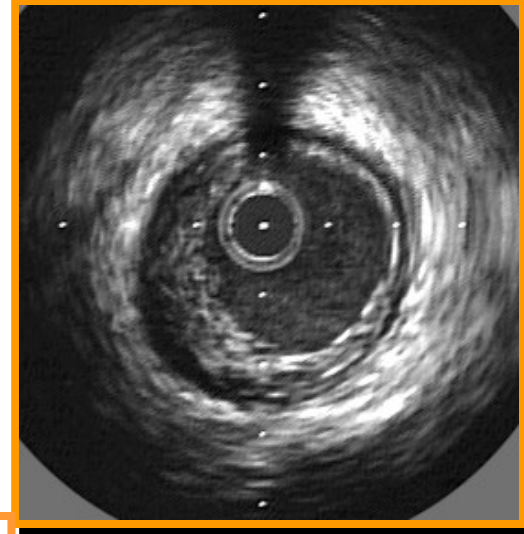
Valantine H. Circulation 1999;100:61-66



I.Johansson . J Heart & Lung Transplant 2011 ; 30 : 564

CMV et MVG

Survie des patients avec et sans MVG: ISHLT 2011



Comment ?

- **2 produits:** *Ganciclovir IV (GCV)*
Valganciclovir PO (VGCV)
- **2 stratégies:**
 - *préemptive: traitement d'une charge virale systématiquement recherchée*
PCR > Ag pp65 (> virémie)
 - *prophylactique: pour les populations **à risque***
D+/R-, D+/R+ et D-/R+

Comment ? GCV et VGCV

- ❖ **GCV**: après phosphorylation par une kinase virale (codée par UL97)
inhibition de la DNA polymérase virale (codée par UL 54)
demi-vie courte (3h30)

poso: 5 mg/kg x 2 (préemptif) ou x 1 (prophyl)

- ❖ **VGCV**

prodrogue rapidement transformée en GCV dans le TD et le foie

biodisponibilité = 60%

AUC VGCV 900 mg = AUC GCV 5 mg/kg

(Biron KK. Antiviral Research 2006;71:154-63)

poso: 900 mg x 2 (préemptif) ou x 1 (prophyl)

- Posologies à adapter à la fonction rénale +++
- Suivi thérapeutique pharmacologique +++

Prophylaxie ou Préemptif ?

- ❖ Quelques soient les stratégies utilisées chez « SOT »
choix du produit (GCV PO ou IV, VGCV, VACV)
durée de la prophylaxie.....
- ❖ **Prophylaxie supérieure au préemptif**
cf les nombreuses méta-analyses en SOT
*surtout sur les effets **indirects** du CMV*
malgré certains inconvénients supposés et réels

Prophylaxie ou Préemptif ?

❖ ***Khoury JA. Am J Transplant 2006;6:2134-43***

Même efficacité sur la maladie à CMV, coûts similaires
Moins de RA mais plus de CMV retardé avec la prophylaxie

❖ ***Reischig T. Am J Transplant 2008;8:69-77***

Même incidence de maladie à CMV
Mais plus de RA dans le bras préemptif (36% vs 15%)

❖ ***Kalil AC. Ann Intern Med 2005;143:870-80***

Même efficacité sur la maladie à CMV et la prévention du RA
Mais seule la prophylaxie permet de réduire les infections
fungiques et bactériennes ainsi que la mortalité toutes causes
confondues

❖ ***Small LN. CID 2006;43:869-80***

Même efficacité sur le CMV, les RA et la mortalité

Prophylaxie ou Préemptif ?

Valganciclovir for CMV Prevention

Table 2: Outcomes with valganciclovir as preemptive therapy or prophylaxis

Variables	Preemptive therapy			Prophylaxis		
	No. of studies	% (n/N) ¹	Median (range) ²	No. of studies	% (n/N)	Median (range)
CMV disease						
Overall rate	7	2.6 (20/761)	0 (0–15.5)	21	9.9 (175/1,767)	8.2 (0–85.7)
R–/D+ patients ³	3	5.5 (3/55)	7.7 (0–33.3)	17	20.1 (123/613)	18.8 (0–85.7)
R+ patients ³	6	2.6 (17/650)	0 (0–15.5)	14	4.0 (28/699)	2.6 (0–15.9)
Late-onset						
Overall	3	0 (0/195)	0 (NA ⁴)	16	8.9 (104/1,164)	7.5 (0–85.7)
R–/D+ patients	3	0 (0/55)	0 (NA)	13	17.7 (89/504)	16.3 (0–85.7)
Tissue-invasive	3	15.0 (3/20)	0 (0–17.6)	12	33.9 (41/121)	31.7 (0–100)
Rejection						
Incidence	4	10.8 (41/379)	8.7 (6.4–36.1)	10	17.6 (173/985)	15.5 (2.0–42.9)
Graft loss	4	3.9 (15/380)	2.4 (1.8–5.9)	8	2.5 (22/870)	2.1 (0–14.3)
Incidence	4	3.9 (15/380)	2.4 (1.8–5.9)	8	2.5 (22/870)	2.1 (0–14.3)
Opportunistic infections	3	28.5 (77/270)	24.3 (10.2–75.0)	3	7.8 (27/347)	7.5 (0–18.4)
Incidence	3	28.5 (77/270)	24.3 (10.2–75.0)	3	7.8 (27/347)	7.5 (0–18.4)
Mortality	4	8.2 (31/380)	0.9 (0–15.7)	14	4.4 (50/1,128)	1.9 (0–15.3)
Incidence	4	8.2 (31/380)	0.9 (0–15.7)	14	4.4 (50/1,128)	1.9 (0–15.3)

CMV = cytomegalovirus.

¹% = percentage; n = number of patients with positive results; N = total number of patients in the same category.

²Values represent median and range of incidence for the reported variables.

³R–/D+ = recipient-negative/donor-positive CMV serostatus and R+ = recipient-positive CMV serostatus.

⁴NA = not available.

*Sun HY. Prevention of post-transplant CMV disease and relative outcomes with VGCV
Am J Transplant 2008;8:2111-18*

Prophylaxie ou Préemptif ?

*Seule la prophylaxie est efficace
pour prévenir:
(outre la maladie à CMV)
-la mortalité liée au CMV ,
-la mortalité toutes causes,
-et les infections opportunistes*

Table 2. Meta-analysis of relative risk (RR) for all-cause mortality, allograft rejection, cytomegalovirus (CMV) organ disease, CMV infection, and opportunistic infections for universal prophylaxis, compared with preemptive therapy clinical trials.

Variable, study	RR (95% CI)			
	With prophylaxis	<i>P</i>	With preemptive therapy	<i>P</i>
All-cause mortality				
[19]	0.62 (0.40–0.96)	.032	0.94 (0.32–2.76)	.90
[22]	0.63 (0.43–0.92)	.02	...	
Allograft rejection [19]	0.74 (0.59–0.94)	.012	0.47 (0.24–0.91)	.026
CMV organ disease				
[19]	0.20 (0.13–0.31)	.001	0.28 (0.11–0.69)	.003
[22]	0.42 (0.34–0.52)	.0001	...	
CMV infection [22]	0.61 (0.48–0.77)		Not applicable	
Opportunistic infections				
Bacterial and fungal [19]	0.49 (0.36–0.67)		No effect	
Bacterial [22]	0.65 (0.44–0.96)		...	
Fungal [22]	0.58 (0.19–1.73)		...	
Non-CMV viral [19]	0.16 (0.12–0.23)		Not evaluated	
Protozoa [22]	0.31 (0.01–0.99)		...	

Prophylaxie ou Préemptif ?

❖ Une faible replication virale est nécessaire à l'initiation d'une immunité spécifique anti CMV

Phénomène permis par la stratégie préemptive et non par la prophylaxie qui favoriserait donc le CMV tardif

❖ En fait la prophylaxie n'empêche pas le développement de l'immunité humorale spécifique anti CMV

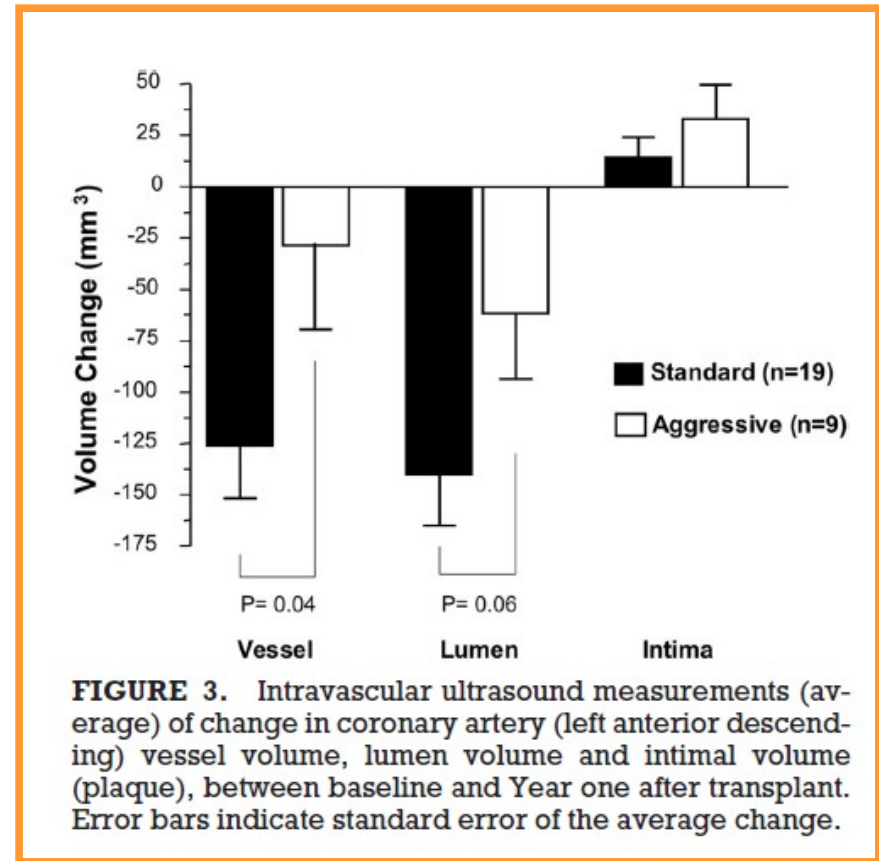
Humar A. Am J Transplant 2005;5:1065-70

Prophylaxie ou Préemptif ?

La prophylaxie, en bloquant la replication virale, permet une diminution du RR de RA et une **plus lente progression de la MVG**

Potena L. Transplantation 2006 ;72:398-405

« Remodeling » coronarien
moins important si prophylaxie « aggressive »
Effet parallèle à une moindre replication virale infraclinique



Prophylaxie ou Préemptif ?

Table 3. Multivariate Model of Predictors of MIT Change ≥ 0.3 mm

	OR	95% CI	<i>p</i>
Prophylaxis strategy	0.09	0.01–0.93	0.04
Peak antigenemia >20 cells/ 20^5 PMN	1.69	0.19–14.8	0.63
CMV disease/syndrome	1.19	0.11–12.3	0.88
Triglycerides/HDL ≥ 3.0	0.47	0.08–2.90	0.42

MIT, maximal intimal thickening; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; PMN, polymorphonuclear neutrophils; CMV, cytomegalovirus; HDL, high-density lipoprotein.

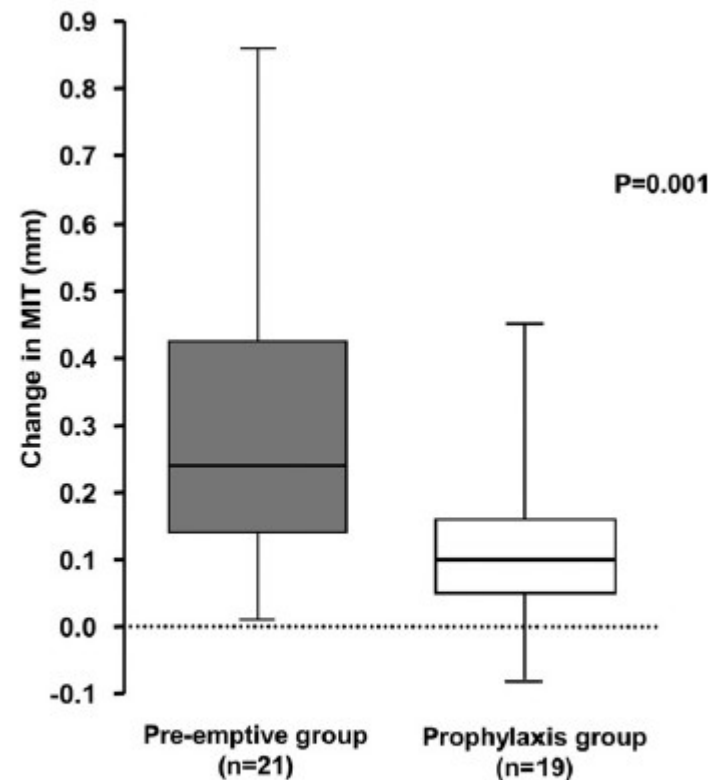


Figure 3. Changes in MIT in the preemptive and prophylaxis groups. Lines within the boxes indicate median values; upper and lower limits of the boxes indicate 75th and 25th percentiles; and external bars indicate 5th and 95th percentiles.

Prophylaxis Versus Preemptive Anti-cytomegalovirus Approach for Prevention of Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients

Luciano Potena, MD, PhD,^a Francesco Grigioni, MD, PhD,^a Gaia Magnani, MD, PhD,^a Tiziana Lazzarotto, MSc,^b Anna C. Musuraca, MD,^a Paolo Ortolani, MD,^a Fabio Coccolo, MD,^a Francesco Fallani, MD,^a Antonio Russo, MD, PhD,^a and Angelo Branzi, MD^a

J Heart Lung Transplant 2009; 28:461-7

Combien de temps ?

De plus en plus d'études tendent à montrer le bénéfice d'une prophylaxie prolongée en greffe d'organes solides, en particulier chez les D+/R-

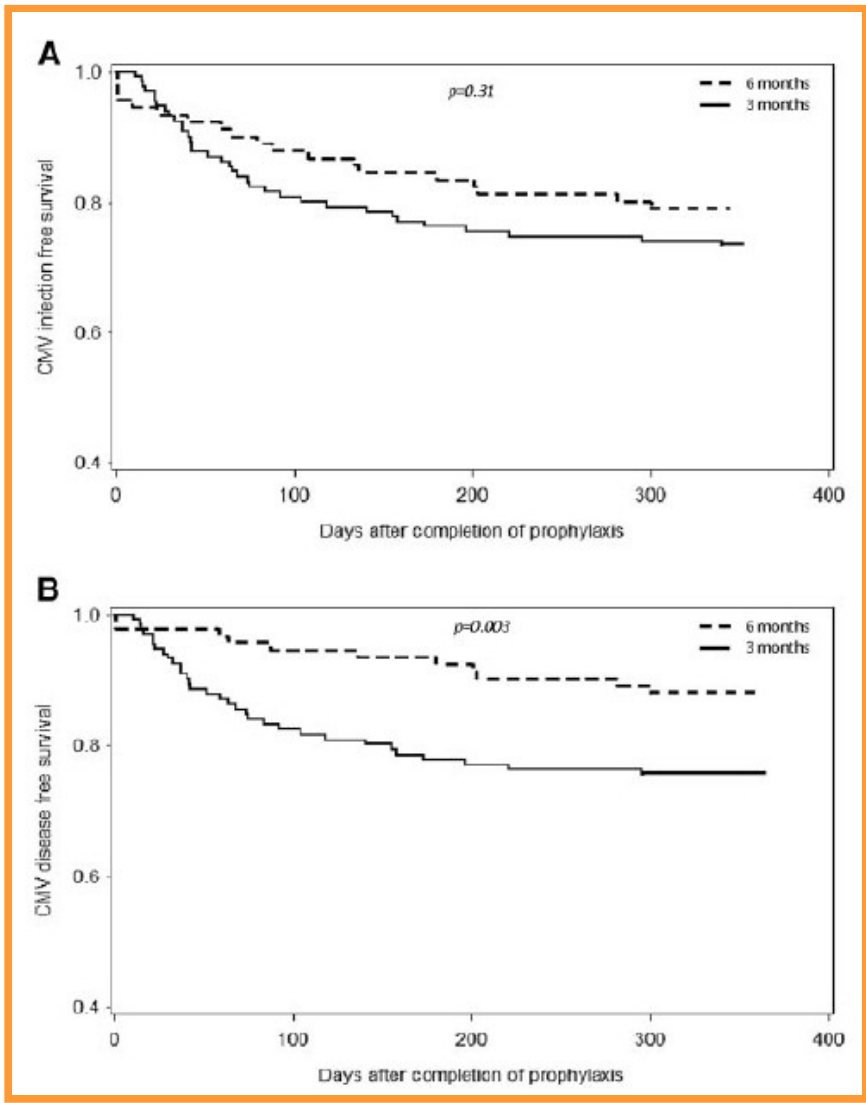
Table 2. Prophylaxis regimens and CMV infection and disease

	3-Mo (n = 131)	6-Mo (n = 91)	RR (95% CI)	P
CMV infection (%)	35 (26.7)	19 (20.9)	0.88 (0.69, 1.12)	0.32
CMV disease (%)	32 (24.4)	11 (12.1)	0.74 (0.60, 0.93)	0.02

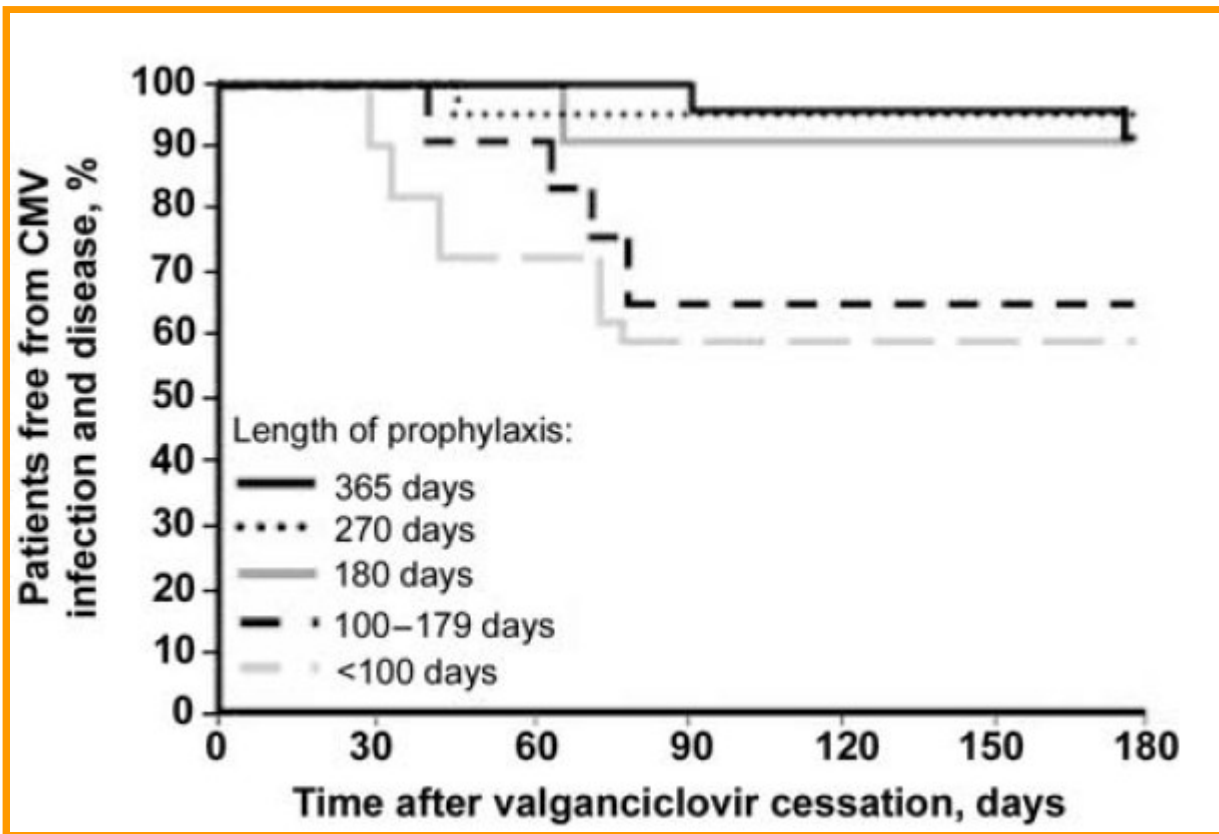
Six-Month Prophylaxis Is Cost Effective in Transplant Patients at High Risk for Cytomegalovirus Infection

Fu L. Luan,* Linda J. Stuckey,† Jeong M. Park,† Daniel Kaul,‡ Diane Cibrik,* and Akinlolu Ojo*

J Am Soc Nephrol 20: 2449–2458, 2009



Combien de temps ?

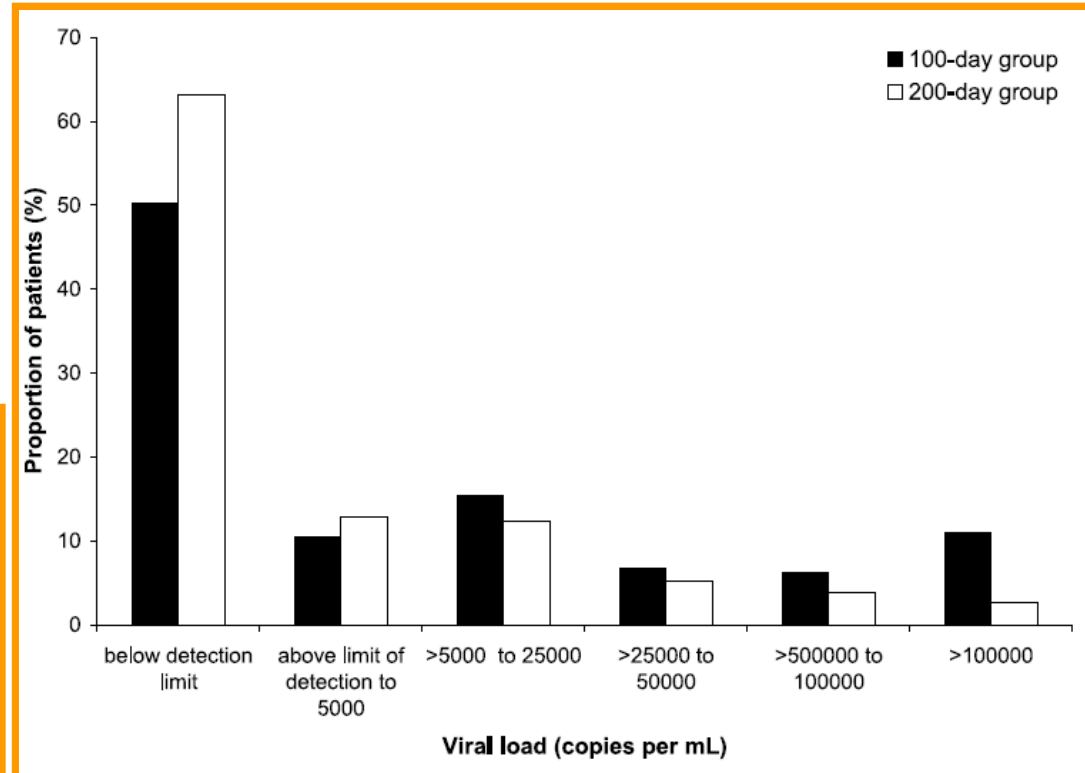
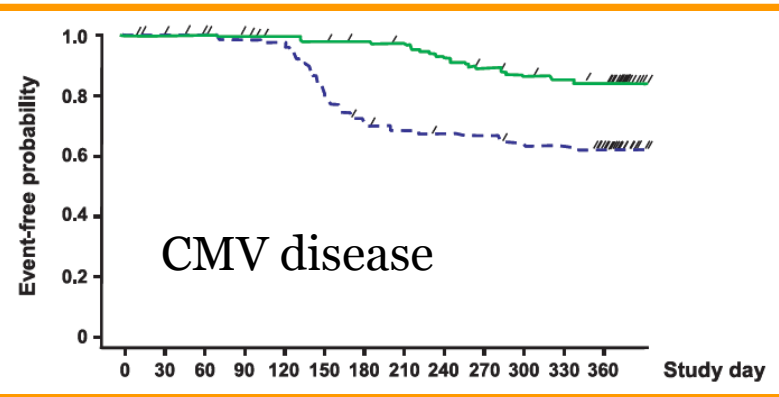
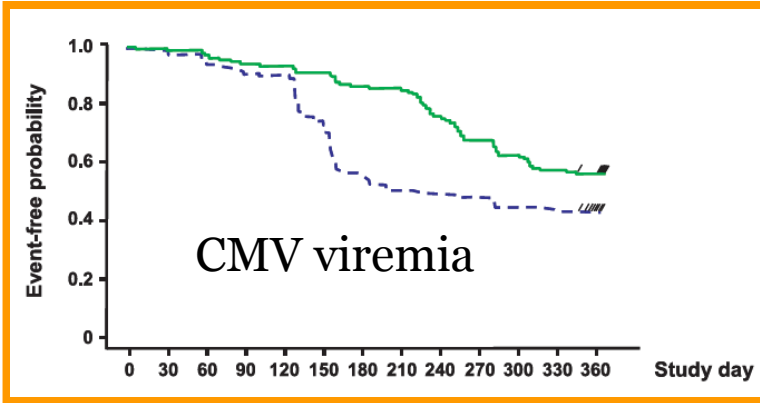


*Greffés pulmonaires :
prophylaxie par
GCV (+IG anti CMV)
puis VGCV*

Zamora. Am J Med 2004; 4:1635-62

Combien de temps ?

*Humar A et al:
VGCV 100 vs 200 jours
chez greffés rénaux D+/R-*



Combien de temps ?

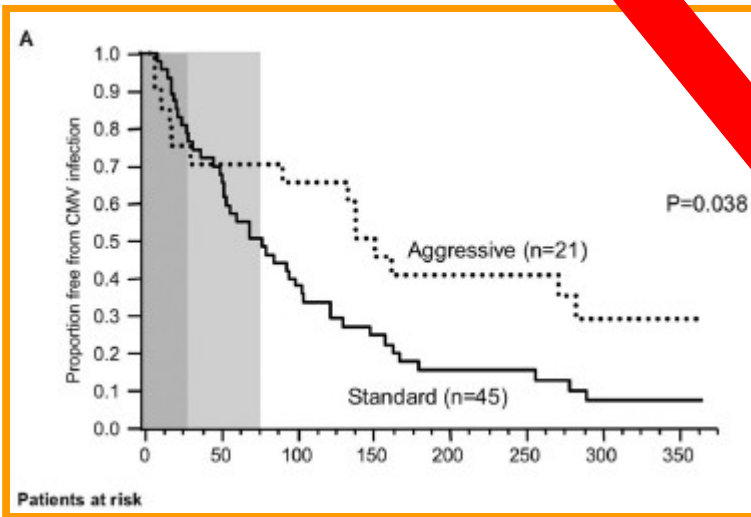
Greffe cardiaque



V.Stosor. J Heart & Lung Transplant 2011; 30:565

Prophylaxie VGCV <12m vs ≥ 12m:

- aucune différence quant à
- survenue CMV retardé: 18% vs 24%
- charge virale
- hospitalisation liée au CMV: 50% vs 43%
- mortalité: 18% vs 10%
- CMV retardé surtout chez D+/R-



American Society of Transplantation guidelines:

✓ D+/R- → prophylaxie 3 à 6 mois

✓ R+ → prophylaxie 3 mois

(*Humar A Am J Transplant 2009;9(4S):78-86*)

GCV IV 4w vs GCV IV 4w + VGCV 3m

Potena L (Transplantation 2006;82: 398-405)

Inconvénients de la prophylaxie prolongée

❖ Risque potentiel de CMV retardé

- *en fait risque moindre si prolongation de la prophylaxie*
 - *→ stratégie préemptive à la fin de la prophylaxie*
 - *le CMV retardé survient en règle dans les 3 mois suivant l'arrêt de la prophylaxie*
 - *moins grave ?*
- développement possible d'une immunité spécifique anti CMV au cours de la prophylaxie
- immunosuppression moins « lourde » à distance

Inconvénients de la prophylaxie prolongée

❖ Risque de CMV résistant ?

- *mutation gène UL97 plus que UL54*
- *en faite rare en greffe d'organes solides*

- ✓ Boivin G. J Inf Dis 2004;189:1615-18 (Absence of CMV resistance mutations after VGCV prophylaxis in a prospective multicenter study of solid organ transplant récipients)

GCV oral → 1,9% R vs VGCV → 0% R

- ✓ Boivin G. Antivir. Ther 2009;14(5):697-704 (CMV resistance in solid organ transplant recipients treated with IV gGanciclovir or oral Valganciclovir)

GCV IV → 2,3% R vs VGCV → 3,6% R

- *rôle favorisant de taux suboptimaux de GCV ?*

Inconvénients de la prophylaxie prolongée

- ❖ Plus de toxicité médicamenteuse: **leucopénie**
 - *leucopénie souvent multifactorielle (MMF, Bactrim....)*
 - *facteurs de croissance (on peut remplacer le Bactrim, mais pas le MMF !)*
 - *hallucinations, délires en cas de surdosage*
 - *intérêt du suivi thérapeutique, ++ si insuffisance rénale*
- ❖ Coût des traitements

Autres stratégies et alternatives

❖ inhibiteur de la mTor (Everolimus)

toutes les études montrent statistiquement moins de CMV avec l'Everolimus

- *incidence CMV = 8,8% c/o Everolimus vs 32,5% c/o MMF
(Vigano M Transpl Infect Dis 2010; 12: 23-30)*
- *incidence du CMV plus faible avec Everolimus : 45% vs 78% (!!!)
par rapport au MMF, que la stratégie soit prophylactique ou préemptive
(Potena L J Heart Lung Transplant 2011;30(4S):564)*

❖ Leflunomide

- *mécanisme d'action sur le CMV totalement différent du GCV*
- *également utilisé pour ses propriétés immunosuppressives (anti-proliférant)*
- *quelques études (petites séries, case-reports) → résultats divergents
(Leflunomide seul ou en association avec des anti-CMV « classiques », CMV GCV-
résistants ou non) en greffe rénale ou de moelle*

Conclusion

- ❖ Prévention du CMV en greffe cardiaque
→ **prophylaxie des sujets à risque (D+ / R- ou+)**
- ❖ La prophylaxie → diminution des effets DIRECTS et INDIRECTS de l'infection à CMV
→ de la mortalité (toutes causes)
- ❖ Durée optimale de prophylaxie encore mal définie