

Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalovirus – état des lieux et perspectives

Therapeutic Strategies for Severe Cytomegalovirus Infection: Current Situation and Perspectives

P. Frange · M. Leruez-Ville

Reçu le 7 octobre 2015 ; accepté le 11 décembre 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients immunodéprimés, notamment après greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide. Les traitements antiviraux actuellement disponibles ([val]ganciclovir, foscarnet, cidofovir) sont en nombre très limité, exposent à un risque de toxicité non négligeable, voire de sélection de virus CMV-résistants en cas de réplication virale prolongée sous traitement. Des progrès récents ont été faits dans le développement de nouvelles molécules antivirales (en particulier le letermovir et le brincidofovir), qui entrent actuellement dans leur dernière phase de développement clinique et qui pourraient être particulièrement intéressantes du fait de leur profil de tolérance et de leur activité préservée vis-à-vis de certains CMV résistant aux molécules actuelles. Nous présentons ici les données concernant les molécules antivirales actuellement disponibles et leurs modalités d'utilisation, ainsi que les perspectives thérapeutiques pour le traitement des infections à CMV.

Mots clés Cytomégalovirus · Traitement · Résistance · Antiviraux

Abstract Cytomegalovirus (CMV) infection is a common complication in immunodeficient patients, especially after haematopoietic stem cell or solid organ transplantation, and it is associated with multiple direct and indirect effects. Universal antiviral prophylaxis and a pre-emptive treatment strategy are options for prevention. However, therapeutic options ([val]ganciclovir, foscarnet, cidofovir) are still limited and could expose to severe toxicities. Moreover, drug-resistant CMV infection is now increasing in incidence. After many years during which we have seen few tangible advances in terms of new antiviral drugs, we are now experiencing an exciting period of late-stage drug development, characterized by a series of phase III trials incorporating a variety of novel agents (especially letermovir and brincidofovir). This article reviews the current state of treatment of severe CMV infections and summarizes the data on investigational drugs in clinical development.

Keywords Cytomegalovirus · Treatment · Resistance · Antivirals

P. Frange (✉) · M. Leruez-Ville
Laboratoire de microbiologie clinique,
AP-HP, hôpital Necker – enfants malades,
149 rue de Sèvres, F-75015 Paris, France
e-mail : pierre.frange@aphp.fr

P. Frange
Unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques,
AP-HP, hôpital Necker – enfants malades, 149 rue de Sèvres,
F-75015 Paris, France

EA7327, université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité, Paris, France

M. Leruez-Ville
EA7328, université Paris Descartes,
Sorbonne Paris Cité, Paris, France

CNR cytomégalovirus, laboratoire associé

Introduction

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus lytique de la famille des herpèsvirus responsable d'une infection bénigne chez le sujet immunocompétent (hors fœtus et nouveau-né). Il persiste, après la primo-infection, sous forme latente, et environ 42 % des jeunes adultes sont sérologiquement positifs pour ce virus en France [1]. Celui-ci peut se répliquer dans les cellules épithéliales, les fibroblastes et les monocytes/macrophages. Les infections sévères à CMV sont susceptibles de survenir dans toutes les situations d'immuno-déficience importante : infection à VIH au stade SIDA,

déficit immunitaire acquis chez un patient recevant une chimiothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur (notamment en cas de greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques [CSH]), déficit immunitaire constitutionnel... Au décours d'une greffe de CSH ou d'organe solide, on observe soit des primo-infections à CMV dans le cas où le receveur est séronégatif (surtout si le donneur est séropositif), soit des réactivations si le receveur est séropositif. La réactivation du CMV est fréquente et survient, selon les séries, chez 15 à 92 % des patients greffés de moelle ou d'organe solide, avec une fréquence directement liée au type d'organe transplanté et au statut sérologique pré-greffe vis-à-vis du CMV du donneur et du receveur [2–5].

Deux stratégies de prise en charge de l'infection à CMV sont possibles. Un traitement prophylactique par antiviraux peut être prescrit pendant les premiers mois de la greffe pour éviter la survenue de l'infection à CMV. La survenue d'une infection (primo-infection ou réactivation) à CMV peut aussi être surveillée par la réalisation de PCR CMV sanguines itératives dans les premiers mois suivant la greffe. Si la PCR CMV devient positive ou supérieure à un seuil prédéfini (variable selon les centres) et qu'elle persiste malgré une éventuelle diminution du traitement immunosuppresseur en cas de greffe d'organe solide, un traitement antiviral dit anticipé ou préemptif est instauré afin d'éviter la survenue d'une maladie à CMV [6,7]. En effet, l'infection à CMV est la principale cause virale de morbidité et de mortalité chez les patients transplantés, avec à la fois des conséquences directes du virus par atteinte de nombreux organes (poumon, tube digestif, foie, rétine, système nerveux central, moelle osseuse), ce qui définit la « maladie à CMV », et des effets indirects sur le système immunitaire susceptibles d'accroître le risque d'infections vis-à-vis d'autres pathogènes et de promouvoir le rejet aigu du greffon [8].

Si la mise en place de ces traitements antiviraux prophylactiques ou préemptifs a réduit le risque de maladies à CMV chez les patients fortement immunodéprimés, les molécules antivirales actuellement disponibles pour le traitement curatif sont en nombre limité et exposent à un risque de toxicité non négligeable. Cependant, des progrès importants ont été récemment faits dans le développement de nouvelles molécules antivirales, qui entrent actuellement dans leur dernière phase de développement clinique. Ces progrès notables nous amèneront certainement à redéfinir les stratégies de traitement des infections sévères à CMV dans les prochaines années. Nous synthétisons ici les données concernant les molécules antivirales actuellement disponibles et présentons les perspectives thérapeutiques futures pour le traitement des infections à CMV (en dehors du contexte particulier de l'infection materno-fœtale à CMV).

Traitements antiviraux – état des lieux (Tableau 1)

Généralités

Quelle que soit la molécule antivirale choisie, la durée du traitement préemptif ou curatif devra être adaptée à l'évolution des symptômes cliniques et de la virémie CMV du patient. L'objectif virologique à court terme est l'obtention d'une diminution de la charge virale sanguine d'au moins $1 \log_{10}$ copies/ml au cours des deux premières semaines de traitement. Par la suite, le traitement pourra être interrompu après guérison des symptômes cliniques éventuels et après obtention de 2 PCR CMV sanguines successives (effectuées à au moins une semaine d'intervalle) indétectables.

Ganciclovir

Le médicament de première ligne utilisé dans le traitement des infections à CMV est le ganciclovir administré par voie intraveineuse à la posologie de 5 mg/kg/12h [9,10]. C'est un analogue nucléosidique de la guanosine, inhibiteur de l'ADN polymérase virale. Après une première phosphorylation par la phosphotransférase virale (codée par le gène viral *UL97*), une diphosphorylation est réalisée par une kinase cellulaire, aboutissant à la formation de ganciclovir triphosphate capable d'inhiber la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes différents. Le premier est une inhibition compétitive de l'incorporation de deoxyguanosine triphosphate par l'ADN polymérase virale. Le ganciclovir triphosphate a une affinité supérieure pour la polymérase virale que pour la polymérase cellulaire, ce qui limite l'inhibition de la production d'ADN cellulaire de l'hôte. Le second mécanisme est le blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN. La principale toxicité du ganciclovir est d'ordre hématologique et est exacerbée dans un contexte de greffe de CSH ou en cas de co-administration de médicaments hématotoxiques (cotrimoxazole, mycophénolate mofétil...). Les autres toxicités potentielles sont marginales (fièvre, rash, toxicité hépatique), mais l'impact de la génotoxicité du ganciclovir pour l'ADN humain – une des plus importantes in vitro pour cette classe de molécules – reste inconnu [11].

Sur le plan pharmacologique, nous disposons actuellement de solides arguments pour considérer que les concentrations plasmatiques de ganciclovir sont un témoin fiable de la forme active intracellulaire, même si leur corrélation avec la toxicité et l'efficacité thérapeutique est moins claire. Chez l'adulte, plusieurs études suggèrent cependant des relations entre la concentration plasmatique du ganciclovir et l'efficacité thérapeutique : 1) augmentation des risques de progression du CMV chez des adultes infectés par le VIH et atteints de rétinite à CMV lorsque la concentration résiduelle de ganciclovir est inférieure à 0,6 mg/l [12] ; 2) corrélation entre

Tableau 1 Traitements antiviraux actuellement disponibles pour la prise en charge des infections sévères à cytomegalovirus (CMV)					
Molécule	Mode d'action	Posologie en cas de traitement préemptif ou curatif	Mode d'administration	Principaux effets indésirables	Impact des mutations de résistance virale sur la sensibilité du virus à la molécule
Ganciclovir	Inhibition de l'ADN-polymérase virale	5 mg/kg/12h (A, E)	Intraveineux lent (1h)	Hématologiques (neutropénie surtout, thrombopénie, anémie) <i>Digestifs</i> (diarrhée, douleurs abdominales, anorexie) Autres : fièvre, rash, céphalées, œdème maculaire, dyspnée, altération de la fonction rénale...	Efficacité diminuée en cas de mutations de résistance sur les gènes <i>UL97</i> et/ou <i>UL54</i>
Valganciclovir	Prodrogue du ganciclovir	900 mg matin et soir (A) 7 x SC x ClCr matin et soir (E)	Per os	Idem ganciclovir	Idem ganciclovir
Foscarnet	Inhibition de l'ADN-polymérase virale	90 mg/kg/12h (A, E)	Intraveineux lent (1h) Faire précéder et suivre d'une hyperhydratation Rincer la muqueuse génitale après chaque miction	Néphrologiques (tubulopathie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypo- ou hyperphosphorémie, exceptionnellement hypercalcémie) <i>Ulcérations génitales</i> (mécanisme caustique) <i>Paresthésies des extrémités</i> Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), pancréatite	Efficacité préservée en cas de mutation de résistance sur le gène <i>UL97</i> Efficacité diminuée en cas de mutations de résistance sur le gène <i>UL54</i>
Cidofovir	Inhibition de l'ADN-polymérase virale	5 mg/kg à J1, J8 puis tous les 14 jours*	Intraveineux lent (1h) Faire précéder et suivre d'une hyperhydratation et de l'administration de probénécide per os (chez l'adulte, 2 g 3 heures avant puis 1 g 2 heures et 8 heures après)	Néphrologiques (insuffisance rénale) <i>Nausées, vomissements</i> Atteinte oculaire (uvéïte, hypotonie oculaire) Effets indésirables du probénécide : exanthème, troubles digestifs et hématologiques	Idem foscarnet

A = adultes ; E = enfants ; SC = surface corporelle (estimée par la formule de Mosteller) ; ClCr = clairance de la créatinine (calculée avec la formule de Schwartz avec une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m²). * posologie validée dans l'indication du traitement curatif de la rétinite à CMV compliquant une infection à VIH

l'exposition systémique au ganciclovir et la charge virale plasmatique du CMV après greffe d'organe solide [13]. Compte tenu de ces données, et même s'il n'est actuellement pas recommandé de surveiller systématiquement les dosages plasmatiques résiduels de ganciclovir en cours de traitement, cette surveillance pourrait être particulièrement intéressante en cas de mauvaise réponse clinique et/ou virologique sous traitement.

Chez l'enfant âgé de plus d'un mois, la pharmacocinétique du ganciclovir intraveineux a été peu étudiée. Cependant, les études antérieures soulignent d'une part la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle du ganciclovir dans la population pédiatrique [14,15], et d'autre part une sous-exposition au ganciclovir (définie par un taux résiduel inférieur à 0,5 mg/l) beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte [16,17]. Par conséquent, la réalisation d'une surveillance des concentrations plasmatiques résiduelles de ganciclovir, indispensable en cas de situation d'échec clinique et/ou virologique, pourrait aussi être systématiquement discutée chez l'enfant, afin d'éviter une sous-exposition pharmacologique, à risque de sélectionner des mutations de résistance virale.

La seconde cause possible d'échec d'un traitement par ganciclovir est liée à la présence de souches résistantes aux antiviraux [18–20], situation d'autant plus fréquente que l'exposition au ganciclovir est prolongée et/ou en cas de taux plasmatiques de ganciclovir suboptimaux [21,22]. Chez le patient transplanté, des fréquences de 1,5 à 9,5 % de CMV résistants ont été rapportées, avec, dans plus de 95 % des cas, une mise en évidence de mutations du gène *UL97* [18,23]. Ces mutations provoquent une instabilité de la kinase virale, voire une inaptitude à phosphoryler le ganciclovir. Les mutations sur le gène *UL97* sont spécifiques du ganciclovir et ne confèrent pas de résistance croisée aux autres médicaments actifs contre le CMV (notamment le foscarnet et le cidofovir). Un autre site de mutations conférant une résistance virale au ganciclovir est le gène *UL54* codant pour l'ADN polymérase virale. Ces mutations provoquent une diminution plus ou moins marquée de l'affinité de l'ADN polymérase pour les antiviraux. À la différence des mutations dans le gène *UL97*, celles touchant *UL54* peuvent entraîner une résistance croisée aux autres antiviraux comme le foscarnet et le cidofovir [10]. Cependant, elles ne sont retrouvées que dans 5 à 22,2 % des virus résistants au ganciclovir, et fréquemment en association avec des mutations d'*UL97* [18]. Afin de pouvoir optimiser la stratégie thérapeutique, l'étude du génotype de résistance du CMV pourrait donc être recommandée dans les deux situations suivantes : 1) en cas d'infection ou de maladie survenant chez un patient sous prophylaxie antivirale (notamment chez le patient transplanté d'organe solide recevant une prophylaxie prolongée par valganciclovir) ; 2) en cas de mauvaise réponse clinique et/ou virologique en cours de traitement d'une infection à

CMV par (val)ganciclovir, après s'être assuré au préalable que celle-ci n'est pas liée à un sous-dosage plasmatique du ganciclovir.

Enfin, il faut garder à l'esprit qu'il existe une possible compartimentalisation et un archivage des CMV résistants aux antiviraux. La compartimentalisation signifie une différence entre le génotype de résistance des souches virales retrouvées au niveau de la circulation sanguine et celui des virus présents au niveau des organes touchés par la maladie. Cela a été particulièrement décrit chez des patients atteints de rétinite ou d'encéphalite à CMV, chez qui des souches sauvages étaient isolées au niveau de l'humeur aqueuse ou du liquide céphalorachidien, tandis que des variants résistants étaient retrouvés au niveau du sang périphérique [24–27]. Une discordance inverse a également été décrite, mais de façon moins fréquente [28]. Le phénomène d'« archivage » désigne la persistance au long cours des CMV résistants aux antiviraux dans l'organisme, avec un risque de réactivation ultérieure de ces virus mutants au cours d'un nouvel épisode d'infection/maladie [28]. Compte tenu de ces données, il peut être conseillé d'effectuer un génotype de résistance virale, non seulement dans le sang périphérique, mais également au niveau des prélèvements de l'organe atteint (en particulier en cas de méningo-encéphalite ou de rétinite) en cas de mauvaise réponse clinique ou virologique au traitement, ou en cas d'antécédent de résistance virale documentée lors des épisodes antérieurs de virémie à CMV.

Valganciclovir

Prodrogue du ganciclovir dotée d'une biodisponibilité orale dix fois supérieure [29], le valganciclovir administré per os permet donc une exposition satisfaisante à la molécule [30]. Son efficacité clinique a été démontrée dans le traitement curatif des infections à CMV à la posologie de 900 mg matin et soir chez l'adulte [31].

Chez l'enfant, les études pharmacocinétiques récentes proposent de l'administrer également en deux prises quotidiennes. La dose par prise est calculée en fonction de la surface corporelle (SC, estimée par la formule de Mosteller), et de la clairance de la créatinine (CICr, calculée avec la formule de Schwartz [avec une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m²]), selon l'équation suivante : posologie par prise (mg) = 7 x SC x CICr [32].

Le valganciclovir partage avec le ganciclovir les mêmes caractéristiques en termes de toxicité et d'impact potentiel sur la survenue de mutations de résistance virale. En cas de situation d'échec clinique et/ou virologique, il reste donc impératif de surveiller les concentrations plasmatiques résiduelles de ganciclovir, voire de réaliser un génotype de résistance virale par séquençage des gènes *UL97* et *UL54*.

Foscarnet et cidofovir

Les deux autres alternatives thérapeutiques actuellement disponibles pour traiter une maladie sévère à CMV chez un patient immunodéprimé sont le foscarnet et le cidofovir [10], deux molécules inhibant, comme le ganciclovir, l'ADN polymérase virale. Toutes deux ont pour principal avantage d'être dépourvues de toxicité hématologique et pour principaux inconvénients d'être administrables uniquement par voie intraveineuse et d'être pourvues d'un risque important de néphrotoxicité, ce qui limite beaucoup leur utilisation actuellement.

Sur le plan pharmacologique, il n'existe quasiment aucune donnée sur le foscarnet chez l'enfant [33,34], chez qui il est, par défaut, administré à la même posologie que chez l'adulte (90 mg/kg/12h). Quant au cidofovir, son efficacité dans le traitement des infections à CMV n'a été formellement démontrée que dans le contexte des rétinites à CMV de l'adulte séropositif pour le VIH [35,36], selon un schéma posologique (5 mg/kg/semaine pendant deux semaines puis 5 mg/kg/14 jours) qui n'a pas été validé dans le cadre du traitement des maladies à CMV touchant d'autres organes.

Sur le plan de la résistance virale, comme dit plus haut, le principal intérêt du foscarnet et du cidofovir (outre leur absence de toxicité hématologique) est d'avoir une activité antivirale préservée vis-à-vis de certaines souches résistantes au ganciclovir [37], notamment en cas de mutations isolées sur le gène *UL97*. Elles exposent, par contre, à un risque potentiel de sélection de mutations sur le gène *UL54* [38].

Traitements antiviraux. Perspectives (Tableau 2)

Compte tenu du nombre limité de molécules actuellement disponibles pour traiter les infections à CMV et de leur toxicité potentielle, les options thérapeutiques peuvent être particulièrement limitées, notamment en cas de résistance documentée aux molécules existantes et/ou de maladie particulièrement sévère. Des efforts ont donc été faits pour développer de nouvelles molécules dotées d'une efficacité similaire ou meilleure et d'une meilleure tolérance.

Maribavir

Le maribavir, inhibiteur de la protéine kinase *UL97* et administrable par voie orale, est doté d'une activité antivirale spécifique du CMV [39]. De plus, il possède une activité in vitro contre certaines souches de CMV résistant au ganciclovir ou au cidofovir [40]. Une étude de phase II chez le patient allogreffé de CSH suggérait une efficacité dans la prophylaxie des infections ou maladies à CMV aux trois posologies testées, mais l'essai clinique de phase III (qui utilisait la posologie la plus basse testée auparavant, soit 100 mg deux fois

par jour) concluait à l'absence d'efficacité d'une prophylaxie par maribavir (vs placebo) dans la prévention des maladies à CMV après allogreffe de CSH [41]. Il a été suggéré que l'échec de cet essai pouvait être notamment lié aux faibles posologies utilisées et que des posologies plus importantes pourraient avoir un bénéfice clinique [42,43]. Par conséquent, deux essais cliniques de phase II évaluent actuellement l'impact de posologies plus élevées de maribavir pour traiter les maladies à CMV réfractaires ou dues à des virus résistants (<http://clinicaltrials.gov> : NCT01611974) ou en traitement préemptif des virémies à CMV (EudraCT : 2010-024247-32). Cette molécule est disponible en ATU nominative.

Léflunomide

Le léflunomide, habituellement utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, possède une activité antivirale documentée contre plusieurs virus, dont le CMV et le BK virus [44]. Le léflunomide a été utilisé, seul ou en association, pour le traitement de « sauvetage » de maladies à CMV sévères et/ou liées à des virus résistants au ganciclovir, avec des résultats discordants [45–47]. Cependant, aucune évaluation rigoureuse de son efficacité et sa tolérance dans le traitement des infections à CMV n'a été effectuée à ce jour.

Artésunate

L'artésunate est un agent antipaludéen qui possède un large spectre d'activité in vitro, incluant les *herpes virus* [48], en raison de sa capacité à réprimer les voies NFκB et Sp1 [49]. Son utilisation, seule ou en association, dans le traitement d'infections sévères et/ou liées à des CMV multirésistants a donné lieu à des publications aux résultats discordants [50–52]. Comme pour le léflunomide, des études prospectives randomisées seraient nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'artésunate dans cette indication.

L'artésunate était disponible en ATU nominative pour la prise en charge thérapeutique de l'infection à CMV, mais cette ATU n'est plus délivrée par l'ANSM devant l'absence de preuve franche d'efficacité, l'impossibilité de traitements prolongés et l'absence de traitement oral.

Letermovir

Le letermovir (AIC-246 ; MK-8228), qui inhibe la phase terminale du cycle viral, a une activité antivirale hautement spécifique du CMV [53]. La molécule peut être administrée par voie orale ou intraveineuse et est également active in vitro sur les virus résistants aux molécules actuellement disponibles [54].

In vivo, l'expérience de son utilisation dans le traitement des maladies à virus résistants est encore très limitée [55].

Tableau 2 Perspectives thérapeutiques pour la prise en charge des infections sévères à cytomégalo­virus (CMV)			
Molécule	Stade de développement	Avantages	Inconvénients/limites
Maribavir	Essai de phase III terminé (traitement préventif) Essais de phase II en cours (traitement préemptif/curatif) En ATU nominative	Activité in vitro sur certaines souches de CMV résistantes aux antiviraux actuellement disponibles Données d'efficacité en traitement curatif encourageantes dans plusieurs cas cliniques/séries rapportés Bonne tolérance clinique	Essai de phase III concluant à une inefficacité en prophylaxie aux posologies utilisées (versus placebo)
Léf­lunomide	Pas d'études en cours dans les infections à CMV AMM pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte	Activité in vitro sur certaines souches de CMV résistantes aux antiviraux actuellement disponibles	Tolérance clinique parfois médiocre (toxicité hématologique (leucopénie), neurologique (céphalées, neuropathie périphérique), gastrointestinale, hépatobiliaire...) Résultats discordants en termes d'efficacité dans les quelques cas cliniques et petites séries publiées
Artésunate	Pas d'études en cours dans les infections à CMV Disponible pour le traitement du paludisme ATU retirée pour le traitement du CMV	Activité in vitro sur certaines souches de CMV résistantes aux antiviraux actuellement disponibles	Tolérance clinique parfois médiocre (toxicité cardiologique (allongement de l'intervalle QT, bradycardie ...), neurologique (vertiges, convulsions, acouphènes...), gastrointestinale, cutanée...) Résultats discordants en termes d'efficacité dans les quelques cas cliniques et petites séries publiées
Letermovir (AIC-246; MK-8228)	Essai de phase III en cours (traitement préventif)	Mécanisme d'action différent des molécules actuellement disponibles (inhibition de la phase terminale du cycle viral) : activité préservée en cas de mutations de résistance sur les gènes <i>UL97</i> et/ou <i>UL54</i> Absence de néphro-ni d'hématotoxicité.	« Barrière génétique » à évaluer (récentes études in vitro suggérant un risque de sélection rapide de mutations de résistance en cas de multiplication virale sous letermovir)
Brincidofovir (CMX-001)	Essais de phase III en cours (traitement préventif). En ATU nominative	Activité préservée in vitro sur certaines souches de CMV présentant des mutations des gènes <i>UL97</i> et/ou <i>UL54</i> Absence de néphro-ou d'hématotoxicité	Tolérance digestive parfois médiocre (diarrhée, nausées/vomissements...) dans les premiers essais cliniques rapportés Même mécanisme d'action au niveau du cycle viral que les antiviraux actuellement disponibles : probable inefficacité en présence de certaines mutations du gène <i>UL54</i>

AMM = autorisation de mise sur le marché

L'étude de phase II évaluant l'efficacité d'une prophylaxie par letermovir chez les patients adultes allogreffés de CSH et séropositifs pour le CMV a suggéré une diminution des échecs de prophylaxie (définis par l'arrêt du traitement du fait d'une infection à CMV, d'une maladie à CMV ou d'une autre cause) chez les patients recevant 240 mg/jour de letermovir par rapport à ceux recevant un placebo [56]. La tolérance clinique et biologique était satisfaisante. Une étude de phase III est actuellement en cours, évaluant l'utilisation du letermovir en prophylaxie après allogreffé de CSH, selon des modalités similaires à celles de l'étude de phase II (<http://clinicaltrials.gov> ; NCT02137772). Par ailleurs, une autre étude de phase IIa chez l'adulte transplanté de rein retrouvait des résultats encourageants en termes de tolérance et d'efficacité du letermovir lorsqu'il était utilisé en traitement préemptif des virémies à CMV [57]. Si les données d'efficacité se confirment au cours du développement de cette molécule, ses deux atouts principaux par rapport aux molécules actuellement existantes semblent être sa bonne tolérance clinique et biologique et son efficacité préservée pour traiter des infections/maladies à CMV résistant aux autres molécules. Cependant, il conviendra de surveiller attentivement, dans les études à venir, les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des virus mutants sélectionnés en cas d'« échappement virologique » sous traitement par letermovir. En effet, des études préliminaires effectuées *in vitro* suggèrent que cette molécule pourrait avoir une faible « barrière génétique », c'est-à-dire qu'elle exposerait à un risque élevé de sélection rapide de virus mutants en cas de réplication virale sous traitement par letermovir [58].

Brincidofovir

Le brincidofovir (CMX-001) est une nouvelle molécule antivirale à spectre large, possédant une activité *in vitro* contre les *herpes virus*, les polyomavirus, les adénovirus, les *papillomavirus* et le virus de la variole [39]. C'est un analogue lipido-conjugué du cidofovir doté d'une biodisponibilité élevée par voie orale et d'une longue demi-vie, ce qui lui permet d'être administré en deux prises hebdomadaires. *In vitro*, il a une activité préservée contre un certain nombre d'isolats présentant des mutations de résistance sur les gènes *UL97* et/ou *UL54*. De plus, à la différence du cidofovir, le brincidofovir n'est pas un substrat des transporteurs anioniques présents au niveau du tubule rénal proximal, réduisant ainsi drastiquement son risque de néphrotoxicité par rapport au cidofovir. À ce jour, nous disposons essentiellement de données cliniques sur l'efficacité et la tolérance du brincidofovir dans les infections à CMV dans le cadre d'un traitement prophylactique, voire préemptif. Ainsi, une étude de phase II a suggéré une réduction des infections ou maladies à CMV chez les patients allogreffés de CSH recevant 100 mg de brincidofovir deux fois par semaine à partir de

la sortie d'aplasie [59]. Si aucun sur-risque de néphro- ni d'hématotoxicité n'était constaté chez les patients traités par brincidofovir par rapport à ceux recevant un placebo, des effets secondaires digestifs étaient notés, en particulier de la diarrhée (rapportée chez 70 % des patients recevant la posologie la plus élevée (200 mg deux fois par semaine) contre 27 % de ceux recevant un placebo). Plusieurs essais de phase III vont évaluer l'efficacité d'un traitement préventif par brincidofovir chez l'adulte allogreffé de CSH et séropositif pour le CMV (vs placebo) (<http://clinicaltrials.gov> ; NCT01769170) et chez l'adulte greffé de rein (vs valganciclovir). Cette molécule est disponible en ATU nominative.

Conclusion

En conclusion, plusieurs molécules antivirales particulièrement intéressantes, au premier rang desquelles le letermovir et le brincidofovir, entrent actuellement dans leur dernière phase de développement clinique pour la prophylaxie des infections/maladies à CMV. Il conviendra d'en surveiller attentivement l'efficacité et la tolérance, ainsi que le profil de résistance des virus mutants éventuellement sélectionnés sous traitement. Par la suite, il conviendra d'évaluer l'efficacité de ces molécules dans le cadre du traitement curatif des maladies à CMV. En cas de résultats satisfaisants, cela permettrait de modifier les stratégies thérapeutiques actuelles afin d'améliorer, sinon leur efficacité, du moins leur tolérance clinique et biologique.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, et al (2013) Seroprevalence of vaccine-preventable diseases and five other infectious diseases in France. Results of two national surveys 2008-2010. *Bull Epidemiol Hebd* 41-42:526-34
2. Duncan AJ, Dummer JS, Paradis IL, et al (1991) Cytomegalovirus infection and survival in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 10:638-44
3. Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, et al (1998) Results of different strategies for reducing cytomegalovirus-associated mortality in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transplantation* 66:1330-4
4. Osarogiabon RU, Defor TE, Weisdorf MA, et al (2000) CMV antigenemia following bone marrow transplantation: risk factors and outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 6:280-8
5. San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al (2008) Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 47:875-82
6. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al (2008) Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus

- (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 42:227–40
7. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al (2010) International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 89:779–95
 8. Gandhi MK, Khanna R (2004) Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 4:725–38
 9. Crumpacker CS (1996) Ganciclovir. *N Engl J Med* 335:721–9
 10. Biron KK (2006) Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 71:154–63
 11. Wutzler P, Thust R (2001) Genetic risks of antiviral nucleoside analogues—a survey. *Antiviral Res* 49:55–74
 12. Piketty C, Bardin C, Gilquin J, et al (2000) Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis. *Clin Microbiol Infect* 6:117–20
 13. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al (2005) Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79:1477–83
 14. Zhang D, Lapeyraque AL, Popon M, et al (2003) Pharmacokinetics of ganciclovir in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 18:943–8
 15. Vethamuthu J, Feber J, Chretien A, et al (2007) Unexpectedly high inter- and inpatient variability of ganciclovir levels in children. *Pediatr Transplant* 11:301–5
 16. Luck S, Lovering A, Griffiths P, Sharland M (2011) Ganciclovir treatment in children: evidence of subtherapeutic levels. *Int J Antimicrob Agents* 37:445–8
 17. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, et al (2010) Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 12:195–203
 18. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al (2010) Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 65:2628–40
 19. Boivin G, Goyette N, Rollag H, et al (2009) Cytomegalovirus resistance in solid organ transplant recipients treated with intravenous ganciclovir or oral valganciclovir. *Antivir Ther* 14:697–704
 20. Li F, Kenyon KW, Kirby KA, et al (2007) Incidence and clinical features of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 45:439–47
 21. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, et al (2000) Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 356:645–9
 22. Boutolleau D, Deback C, Bressollette-Bodin C, et al (2009) Resistance pattern of cytomegalovirus (CMV) after oral valganciclovir therapy in transplant recipients at high-risk for CMV infection. *Antiviral Res* 81:174–9
 23. Lurain NS, Chou S (2010) Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 23:689–712
 24. Hamprecht K, Eckle T, Prix L, et al (2003) Ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation: pitfalls of phenotypic diagnosis by in vitro selection of an UL97 mutant strain. *J Infect Dis* 187:139–43
 25. Miller GG, Boivin G, Dummer JS, et al (2006) Cytomegalovirus ventriculoencephalitis in a peripheral blood stem cell transplant recipient. *Clin Infect Dis* 42:e26–9
 26. Moss HB, Chavala S, Say E, Miller MB (2012) Ganciclovir-resistant cytomegalovirus (CMV) retinitis in a patient with wild-type CMV in her plasma. *J Clin Microbiol* 50:1796–9
 27. Blackman SC, Lurain NS, Witte DP, et al (2004) Emergence and compartmentalization of fatal multi-drug-resistant cytomegalovirus infection in a patient with autosomal-recessive severe combined immune deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:601–5.
 28. Frange P, Boutolleau D, Leruez-Ville M, et al (2013) Temporal and spatial compartmentalization of drug-resistant cytomegalovirus (CMV) in a child with CMV meningoencephalitis: implications for sampling in molecular diagnosis. *J Clin Microbiol* 51:4266–9
 29. Jung D, Dorr A (1999) Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 39:800–4
 30. Perrotet N, Decosterd LA, Meylan P, et al (2009) Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet* 48:399–418
 31. Asberg A, Humar A, Rollag H, et al (2007) Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 7:2106–13
 32. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al (2009) Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9:636–43
 33. Eksborg S (2003) The pharmacokinetics of antiviral therapy in paediatric patients. *Herpes* 10:66–71
 34. Wagstaff AJ, Bryson HM (1994) Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs* 48:199–226
 35. Jacobson MA (1997) Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 337:105–14
 36. Safrin null, Cherrington null, Jaffe null (1997) Clinical uses of cidofovir. *Rev Med Virol* 7:145–56
 37. Jacobson MA, Wulfsohn M, Feinberg JE, et al (1994) Phase II dose-ranging trial of foscarnet salvage therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS patients intolerant of or resistant to ganciclovir (ACTG protocol 093). *AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. AIDS* 8:451–9
 38. Boutolleau D, Canestri A, Burrel S, et al (2012) Emergence of cytomegalovirus resistance to foscarnet in a patient receiving foscarnet salvage therapy for multidrug-resistant HIV infection. *J Clin Virol* 54:194–6
 39. Dropulic LK, Cohen JI (2010) Update on new antivirals under development for the treatment of double-stranded DNA virus infections. *Clin Pharmacol Ther* 88:610–9
 40. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S (2006) Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol* 37:124–7
 41. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, et al (2011) Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 11:284–92
 42. Marty FM, Boeckh M (2011) Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Curr Opin Virol* 1:555–62
 43. Alain S, Revest M, Veyer D, et al (2013) Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc* 45:1603–7
 44. Eid AJ, Razonable RR (2010) New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs* 70:965–81
 45. Avery RK, Mossad SB, Poggio E, et al (2010) Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation* 90:419–26
 46. Ciszek M, Mucha K, Foronczewicz B, et al (2014) Leflunomide as a rescue treatment in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection

- in a seronegative renal transplant recipient—a case report. *Ann Transplant* 19:60–3
47. Verkaik NJ, Hoek R a. S, van Bergeijk H, et al (2013) Leflunomide as part of the treatment for multidrug-resistant cytomegalovirus disease after lung transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 15:E243–9
 48. Sellar RS, Ward KN, Thomson KJ, Peggs KS (2012) Evidence for clinical activity of artesunate in multidrug-resistant herpes simplex infection following HSCT. *Bone Marrow Transplant* 47:1482–3
 49. Wolf DG, Shimoni A, Resnick IB, et al (2011) Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation. *Antiviral Res* 90:183–6
 50. Shapira MY, Resnick IB, Chou S, et al (2008) Artesunate as a potent antiviral agent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 46:1455–7
 51. Lau PK, Woods ML, Ratanjee SK, John GT (2011) Artesunate is ineffective in controlling valganciclovir-resistant cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 52:279
 52. Germi R, Mariette C, Alain S, et al (2014) Success and failure of artesunate treatment in five transplant recipients with disease caused by drug-resistant cytomegalovirus. *Antiviral Res* 101:57–61.
 53. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, et al (2010) In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. *Antimicrob Agents Chemother* 54:1290–7
 54. Marschall M, Stamminger T, Urban A, et al (2012) In vitro evaluation of the activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246 (letermovir) against herpesviruses and other human pathogenic viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 56:1135–7
 55. Kaul DR, Stoelben S, Cober E, et al (2011) First report of successful treatment of multidrug-resistant cytomegalovirus disease with the novel anti-CMV compound AIC246. *Am J Transplant* 11:1079–84
 56. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al (2014) Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 370:1781–9
 57. Stoelben S, Arns W, Renders L, et al (2014) Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int* 27:77–86
 58. Chou S (2015) Rapid In Vitro Evolution of Human Cytomegalovirus UL56 Mutations That Confer Letermovir Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 59:6588–93
 59. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al (2013) CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 369:1227–36