

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

Que retenir en janvier 2025 ?

CMV

Infections congénitales

Greffes de cellules souches

Vaccin

Sophie ALAIN

CNR des Herpesvirus, Bactériologie-Virologie,

Hygiène

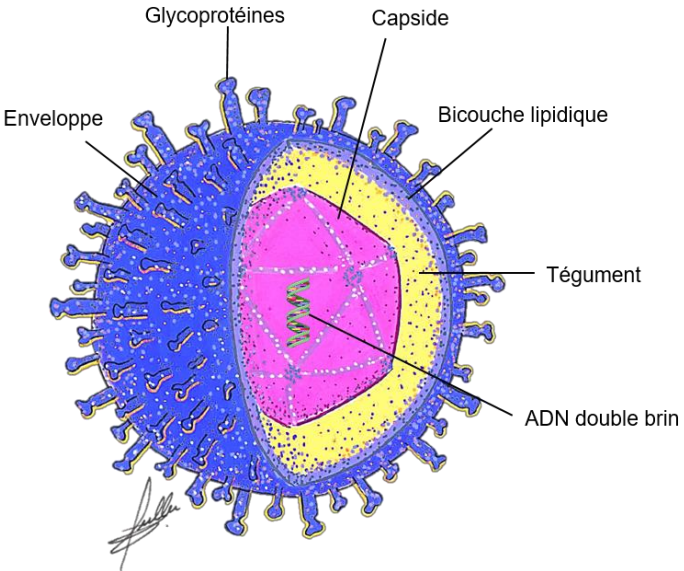
CHU Limoges

- **Sophie Alain** : Expert scientifique ou partenariats de recherche: Altona, BioMérieux, Qiagen, Hologic, Elitech, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, MSD France, Biotest, Shire/Takeda.

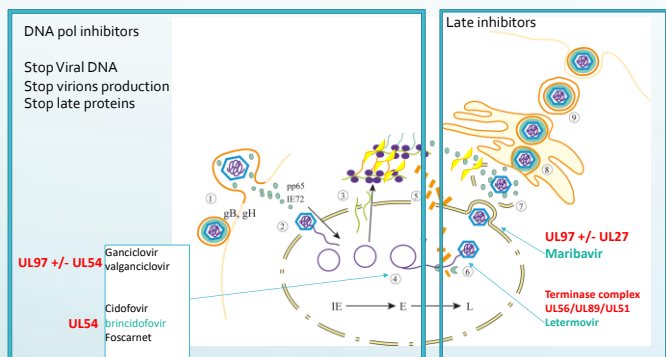
Le Cytomégalovirus

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence



- Herpesvirus ubiquitaire acquis dans la petite enfance et à l'adolescence
- Infecte 40 à 90% de la population selon les pays
- Séroprévalence augmente avec l'âge
- Pathogène opportuniste majeur en cas d'immunodépression
 - Sida <100 CD4
 - Greffés
 - Femmes enceintes : infection congénitale
- Cible vaccinale prioritaire aux US depuis 1999
- Traitement antiviral préventif ou curatif inhibiteurs de polymérase ganciclovir/valganciclovir ou foscarnet à toxicité rénale et hématologique
- non applicable chez la femme enceinte du fait de sa toxicité, mais utilisé chez le nouveau né infecté symptomatique
- Les inhibiteurs tardifs du cycle viral letermovir et maribavir, sans effets indésirables majeurs, ont profondément modifié la prévention des infections à CMV et le traitement des infections réfractaires



VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

**3 conférences de consensus en une
année !**

ECCL guidelines (Lancet 2024)

ECIL guidelines (On line/in press)

SOT international guidelines (in press)

CMV congénital Un consensus qui crée le débat !



Le paradoxe du CMV congénital

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

Un enjeu de santé publique majeur :

- La première cause d'infection congénitale dans le monde depuis la vaccination rubéolique :
 - 1-6% des enfants infectés,
 - des séquelles pouvant apparaître jusqu'à 7 ans
 - Jusqu'à 20% des enfants atteints (12% à la naissance)
 - La première cause de surdité infectieuse
 - La deuxième cause de surdité congénitale en France
 - Des complications graves essentiellement liées aux infections du premier trimestre de grossesse
 - Lors des primo-infections (30-50% transmission) mais aussi lors des infections secondaires (1,2-12%)
-
- Des possibilités préventives (hygiène)
 - Une étude randomisée montrant le bénéfice du valaciclovir en 2024 en prophylaxie secondaire (Shahar-Nissan Lancet 2020)
 - Valaciclovir In utero ? Non randomisé,
 - Un traitement pour les nouveau-nés limitant ou améliorant l'évolution de la surdité à 2 ans et du retard psychomoteur à 1 an par valganciclovir 6 semaines à 6 mois 16mg/kgx2 mais des neutropénies initiales justifiant de le limiter aux nouveau-nés symptomatiques (Rawlinson et al., Lancet 2017)

- **Un virus méconnu**
 - Dépistage non recommandé en France et dans les autres pays occidentaux
 - => Des femmes peu informées des risques de cette infection, des moyens de s'en protéger et des possibilités de diagnostic et de prise en charge du nouveau-né infecté.
- **Un dépistage en augmentation mais non organisé**
 - praticiens peu préparés dépistage trop tardif => traitement /ITG
 - Seulement 15 centres qui dépistent actuellement en France (CNR 2024)
- **Pas de dépistage des infections à la naissance**
 - Une prise en charge des infections au cas par cas, encore très hétérogène

To screen or not to screen?

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECI)

Maïenne Lereux-Ville,^{a,b,c,d} Christos Chatzakis,^{a,d,e} Daniele Liller,^{a,d} Daniel Blazquez-Garnero,^{f,g} Ana Alarcon,^h Nicolas Bourgon,ⁱ Ina Foulon,^h Jacques Fournier,^{a,b} Anna Gonce,^j Christine E. Jones,^k Paul Klapper,^l André Korn,^m Tiziana Lazzarotto,^{n,o} Harmione Lyall,^p Paula Paixao,^q Vassiliki Papaevangelou,^h Elisabeth Puchhammer,^r George Sourvinos,^s Pamela Valdey,^t Yves Ville,^{u,v,w} and Ann Vossen^{x,w}

The Lancet Regional Health – Europe 2024;40: 100892
Published Online <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100892>

Prévention possible de la transmission par valaciclovir Au cours des PI du premier trimestre

Pas de screening universel de l'infection maternelle

- Maternal CMV serology should be performed in the first trimester of pregnancy, as cCMV sequelae are limited to maternal infection acquired in the first trimester of pregnancy.
- In cases of maternal primary infection in the periconceptional period or in the first trimester, oral valaciclovir at a dose of 8 g/day should be administered as early as possible after the diagnosis and until the amniocentesis.
- A negative CMV PCR in amniotic fluid following timely amniocentesis ensures absence of long-term sequelae.



Haut Conseil de la Santé Publique 2023

Dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse

Le HCSP actualise l'avis de 2018 à la suite de publications sur un traitement visant à prévenir la transmission du cytomégalovirus (CMV) de la mère à l'enfant.

L'infection à CMV est souvent asymptomatique ou sans gravité mais potentiellement grave lorsqu'elle est acquise in utero. Le fœtus infecté peut garder des séquelles graves de l'infection. Cette situation est rare et concerne, en France, 1 à 6 pour 100 000 nouveau-nés. En cas d'infection fœtale, des complications peuvent survenir dans environ 10 à 18 % des cas (mort in utero, anomalies graves ou modérées comme des surdités). En termes de santé publique, l'impact de l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais de conséquences modestes à l'échelle populationnelle en termes de nombre. Le dépistage systématique chez la femme enceinte vise à réduire les conséquences de l'infection fœtale en dépistant les primo-infections maternelles par un ou deux tests sérologiques en début de grossesse. Ce dépistage n'apporte pas de bénéfice aux femmes ayant rencontré le virus avant la grossesse, alors qu'elles peuvent transmettre aussi fréquemment le virus à leur enfant.

Une généralisation du dépistage ne peut être envisagée étant donné les inconnues sur l'efficacité et les risques d'un traitement prolongé à forte dose par valaciclovir sur le devenir du fœtus. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable du dépistage du CMV chez la femme enceinte par rapport à la prise en charge courante.

Aucun pays ne recommande le dépistage généralisé chez la femme enceinte pour la prévention des séquelles de l'infection congénitale à CMV.

En conclusion, le HCSP maintient la recommandation formulée dans son avis de 2018 de ne pas mettre en œuvre un dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes et recommande notamment d'accompagner la publication de cet avis d'actions de communication, en direction des professionnels et structures prenant en charge des femmes en âge de procréer.

Difficultés d'organisation
Anxiété
Augmentation possible des ITG
Manque de validation du valaciclovir par de larges études randomisées

Current evidence gaps to support systematic cytomegalovirus screening in pregnancy

Viewpoint

The benefits of screening for congenital CMV infection during pregnancy remain a topic of debate. To date, the evidence base is limited by the lack of data on the impact of screening on the management of pregnant women and the impact of treatment on the outcome of the fetus. The current evidence gaps to support systematic screening of pregnant women are:

- The impact of screening on the management of pregnant women.
- The impact of treatment on the outcome of the fetus.
- The impact of screening on the outcome of the fetus.

Le dépistage et la prophylaxie secondaire concernent uniquement les primo-infections maternelles du premier trimestre

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

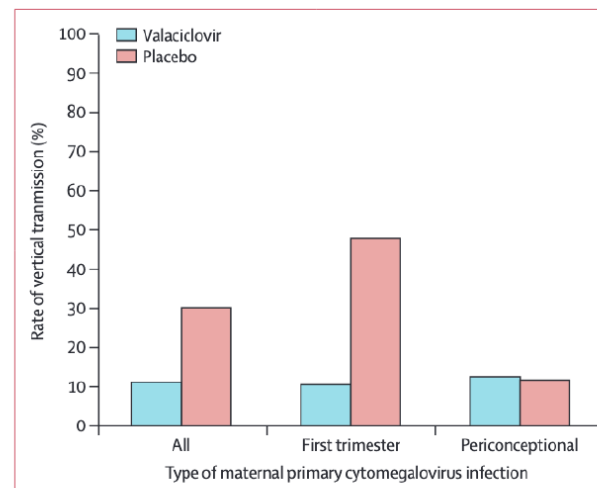
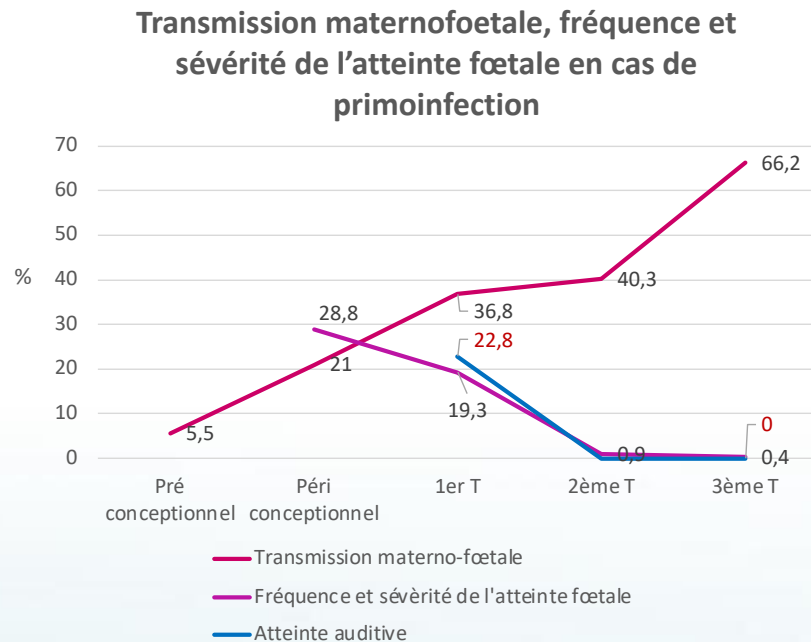


Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

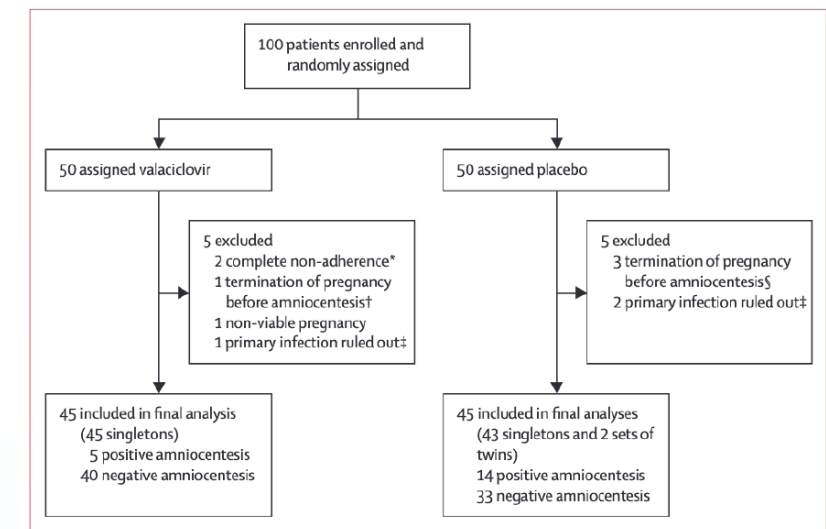


Figure 1: Trial profile

*Refusal to swallow the study drug. †Because of fetal anomalies suggesting a genetic disease (pathological report confirmed trisomy 18). ‡Falsely interpreted cytomegalovirus serology. §Without findings consistent with fetal cytomegalovirus infection.

Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:870–883.e11.

Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2020;396:779–785.

Que penser de l’efficacité et de la tolérance du valaciclovir en 2024?

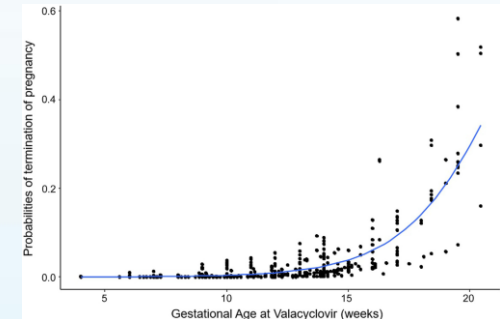
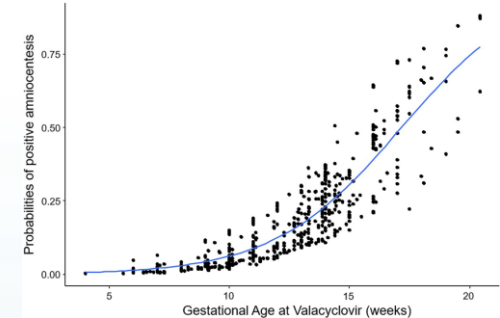
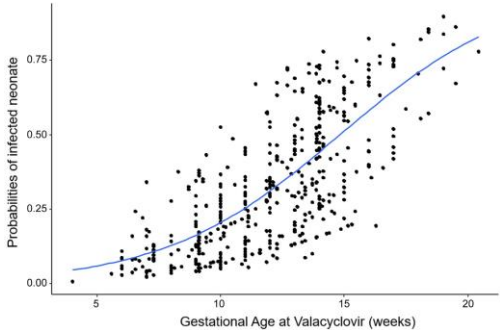
VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l’affichage de la vidéo lors de la webconférence

FEBRUARY 2024 American Journal of Obstetrics & Gynecology

- **Objectifs** : étudier l’efficacité et la tolérance du valaciclovir 8g/J pour prévenir les infections à CMV
- **Méthode** : méta-analyse cas-témoin des données individuelles des études administrant valacyclovir 8g/J lors de PI du premier Trimestre randomisées ou quasi randomisées ayant eu une amniocentese dans les délais requis (6-7 sem post PI et 17-22 SA) (*MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, US registry of clinical trials (www.clinicaltrials.gov), et littérature jusqu’en mars 2023*)
- 3 études 527 femmes

	Résultats sur l’amniocentese <i>adjusted odds ratio; 95% CI</i>	Taux de transmission hors valaciclovir vs valaciclovir chez nnés
Diminution du taux de transmission	0.34; 0.18-0.61.	N=396 41% vs 19,2%
Primo-infections Périconceptionnelles	0.34; 0.12-0.96	Xxxxxxx
Primo-infections du premier trimestre	0.39; 0.16-0.76	Xxxxxxx
Complications graves attribuables au traitement	2,1%	Xxxxxxx



Etudes sélectionnées pour la méta analyse

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

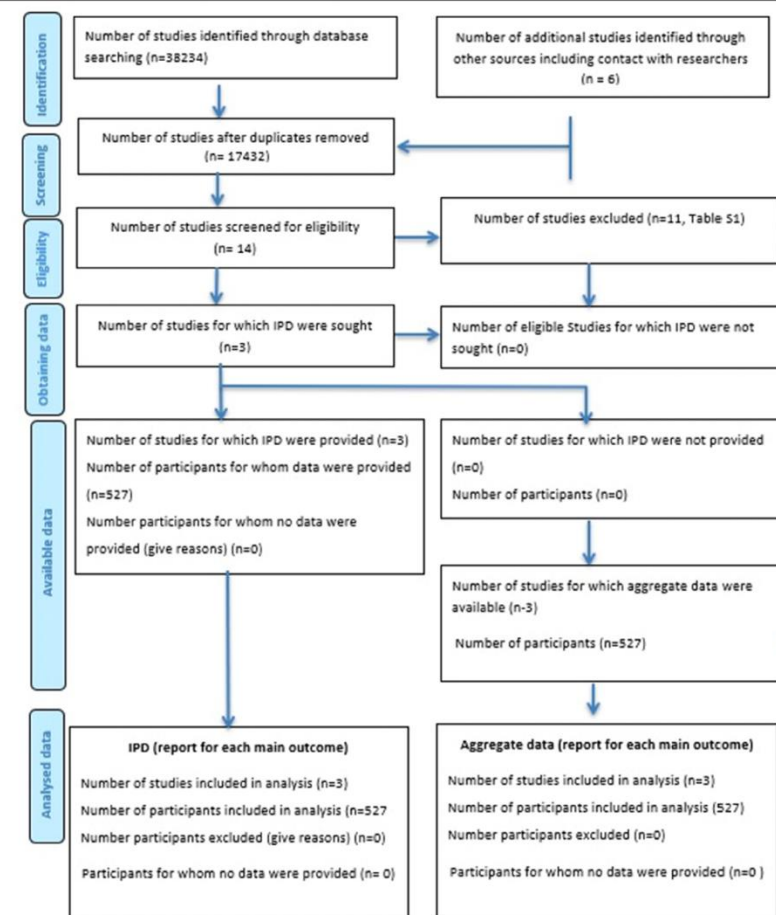
TABLE
Characteristics of the included studies

Study	Design	Patients	Timing of the infection and method for determining the infection	Intervention and gestational age at intervention	Timing of amniocentesis	Primary outcome
Shahar-Nissan et al, ⁷ 2020	Randomized controlled trial, 1:1 randomization	90 women with serological evidence of a primary CMV infection	Periconceptional or first trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valacyclovir (4 g twice a day) and 11.5 gw (SD, 2.88)	At least 7 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	Amniocentesis result
Faure-Bardon and Ville, ¹⁷ 2022	Cohort study applying 1:2 propensity score matching	327 women with CMV seroconversion before 14 wk of gestation	Periconceptional or first trimester of pregnancy; IgG and IgM measurements, followed by IgG avidity tests in cases with positive IgM and positive IgG	8 g/d of oral valacyclovir (4 g twice a day [n=81] and 2 g 4 times a day [n=42]) and 12 gw (SD, 2.9)	At least 8 wk after the estimated time of maternal infection at 17–22 wk of gestation	Amniocentesis result
Egloff et al, ⁹ 2023	Cohort study applying 1:1 propensity score matching	143 women with primary CMV infection periconceptionally or during pregnancy	Periconceptional or first, second, or third trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valacyclovir (2 g 4 times a day) and 13.6 gw (IQR, 11.0–17.0)	At least 6 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	CMV infection at birth

CMV, cytomegalovirus; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Chatzakis. Valacyclovir prevents the vertical transmission of cytomegalovirus. Am J Obstet Gynecol 2024.

FIGURE 1
Selection process of the included studies



IPD, individual patient data.

Chatzakis. Valacyclovir prevents the vertical transmission of cytomegalovirus. Am J Obstet Gynecol 2024.

Recommendations ECCI 2024

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence



Recommendation

We recommend advising women on hygienic measures prior to pregnancy (or as soon as possible once pregnant) especially those known CMV seronegative. **Grade B**

We recommend implementing strategies to improve the education of women of childbearing age. **Grade C**

We recommend improving knowledge among healthcare professionals caring for pregnant women/childbearing age women. **Grade B**

We recommend an EU uniform policy for prevention of primary CMV infection in pregnancy. **Grade D**

We recommend that women with equivocal CMV IgG results should be considered as seronegative. **Grade D**

We recommend to perform CMV serology in the first trimester of pregnancy as early as possible followed in seronegative women by a retest every 4 weeks until 14–16 weeks. CMV serology is not recommended in pregnant women beyond 16 weeks except in cases with ultrasound CMV compatible symptoms **Grade A**

Consideration depending on local CMV epidemiology should be given to CMV serology universal screening in the first trimester in women with unknown CMV serostatus or known as seronegative. **Grade D**

We recommend to use IgG and IgM testing to diagnose a maternal primary infection. **Grade B**

We recommend using IgG avidity testing to exclude a recent (less than 90 days) maternal primary infection in cases with positive IgM and positive IgG. **Grade B**

We recommend using a second avidity test for sera with positive IgM, positive IgG and intermediate IgG avidity value. **Grade D**

We do not recommend testing for CMV PCR in blood or in urine since it is not helpful for dating maternal primary infection in women with positive IgG and IgM. **Grade B**

In cases with an isolated positive IgM, a CMV PCR test in whole blood may exclude if negative or confirm if positive an ongoing primary infection. **Grade D**

We do not recommend testing CMV serology or CMV PCR in blood or urine in women known to be seropositive before pregnancy. **Grade B**

Table 1: Recommendations on primary prevention, awareness and diagnosis of maternal infection.

Recommendation

We recommend the administration of oral valacyclovir at a dose of 8 g/day in cases with maternal primary infection in the periconceptual period or the first trimester of pregnancy, as early as possible after the diagnosis and until the result of the CMV PCR in amniocentesis. **Grade A**

We recommend the dose regiment of 2 g 4 times per day to minimize the risk of renal side effects. **Grade D**

We recommend against the administration of hyperimmune globulin, at doses of 100 IU/kg every 4 weeks, in pregnant women with primary CMV infection. **Grade A**

Administration of hyperimmune globulin at dose of 200 IU/kg every 2 weeks, in women with very recent primary CMV infection in the first trimester may be considered. **Grade C**

We recommend performing CMV PCR in amniotic fluid collected from 17 + 0 weeks gestation for the diagnosis of fetal CMV infection, provided that maternal infection occurred at least 8 weeks earlier. **Grade B**

Fetal ultrasound assessment and MRI assessment in the third trimester is recommended in infected fetuses, as it can provide information regarding the presence of CMV associated findings which will provide prognostic information. **Grade A**

In women with confirmed fetal infection, fetal treatment with valacyclovir 8 g/day may be considered after discussion with an expert team. **Grade C**

We recommend reassurance in women with negative CMV PCR in amniotic fluid since late fetal infection (after the amniocentesis) is not associated with long term sequelae. **Grade A**

Table 2: Recommendations on secondary prevention, diagnosis of fetal infection and follow-up of infected fetuses.

Des recommandations pour la prise en charge des fœtus et des nouveau-nés

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Recommendation

In cases of unknown type and timing of maternal infection, we recommend performing retrospective maternal serology on stored samples, when available, to determine the type and timing of maternal infection. **Grade A**

As the risk of long-term sequelae is similar, we recommend the same investigation of neonates with cCMV, whether maternal infection was primary, non-primary, or unknown. **Grade A**

We recommend a complete anthropometric and physical examination at birth. **Grade A**

We recommend performing full blood count, liver enzymes and bilirubin (total and conjugated) at birth. **Grade A**

We recommend ophthalmologic assessment at birth. **Grade A**

We recommend audiologic assessment at birth. **Grade A**

We recommend performing an MRI in all infants with clinical manifestations at birth, SNHL, chorioretinitis or abnormalities detected on cUS. MRI could be undertaken in cases of known maternal CMV primary infection during the first trimester, or where timing of transmission is not known. **Grade B**

We recommend the use of fetal and neonatal neuroimaging scoring systems to evaluate the individual risk of long-term sequelae. **Grade C**

We recommend against lumbar puncture for the diagnosis or assessment of cCMV, even in infants with symptomatic infection. **Grade B**

We recommend 6 months of antiviral treatment in newborns with significant CMV-related symptoms at birth. **Grade B**

We recommend antiviral treatment in infants with cCMV and isolated hearing loss. **Grade C**

We recommend valganciclovir as the treatment of choice. Ganciclovir may be used for infants unable to take enteral medication or in very severe cases, switching to oral route as soon as possible. **Grade B**

We recommend checking the full blood count and liver function tests regularly during antiviral treatment. **Grade B**

We recommend starting antiviral treatment as soon as possible, and before 1 month of age. **Grade A**. Treatment initiated between 1 and 3 months may have benefit. After 3 months of age, case-by-case discussion with an expert is recommended. **Grade C**

We recommend 6 weeks of antiviral treatment in infants with isolated persistent hepatitis and no other manifestations of cCMV at birth. **Grade D**

We recommend 6 weeks of antiviral treatment in infants with isolated persistent thrombocytopenia and no other manifestations of cCMV at birth. **Grade D**

We do not recommend treatment of infants with isolated IUGR, without other manifestations of cCMV at birth. **Grade D**

Ophthalmological follow-up is only recommended for those infants with retinitis at birth and not required for newborns with normal retinal examination. **Grade B**

We recommend that children with cCMV and confirmed transmission in the first trimester or unknown timing of transmission should be follow-up from birth, through treatment, at 6, and 12 months of age, then annually to school age (by Pediatric Infectious Diseases or General Pediatrics). **Grade D**

We recommend that children with clinical symptoms at birth and/or evidence of long-term sequelae (neurologic disease, SNHL, chorioretinitis and/or neurodevelopmental impairment) should be seen on an annual basis at least up to 6 years of age to ensure specialized management. **Grade A**

We recommend neurodevelopmental assessment at 24–36 months of age in high-risk children, and further follow-up and interventions according to findings. **Grade D**

We recommend evaluation by a pediatric neurologist in all children with neurological symptoms and/or significant findings on neuroimaging as well as in children with neurological concerns that arise during follow-up. **Grade A**

Asymptomatic children with normal imaging and documented maternal primary infection in the second or third trimester may follow standard pediatric care. **Grade A**

In infants with normal hearing at birth, with unknown timing of CMV infection during pregnancy, or known first trimester infection, we recommend hearing follow-up until at least 5 years of age. **Grade A**

The estimated risk of delayed SNHL for asymptomatic children without SNHL at birth and with a proven MPI in the second trimester is low, and there is no full consensus on whether these cases need hearing follow-up. **Grade D**

In children with a proven MPI in the third trimester and normal hearing at birth, we do not recommend hearing follow-up. **Grade A**

In cases of hearing loss at birth, we recommend regular hearing testing for as long as required (can be lifelong). **Grade A**

Vestibular screening tests should be performed within the first year of life in high-risk children (those with first trimester maternal infection, with unknown timing of maternal infection, with hearing loss or developmental delay). **Grade B**

Table 4: Recommendation on neonatal investigation, neonatal treatment and follow-up.

Traitement des fœtus infectés : du nouveau en 2025?

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

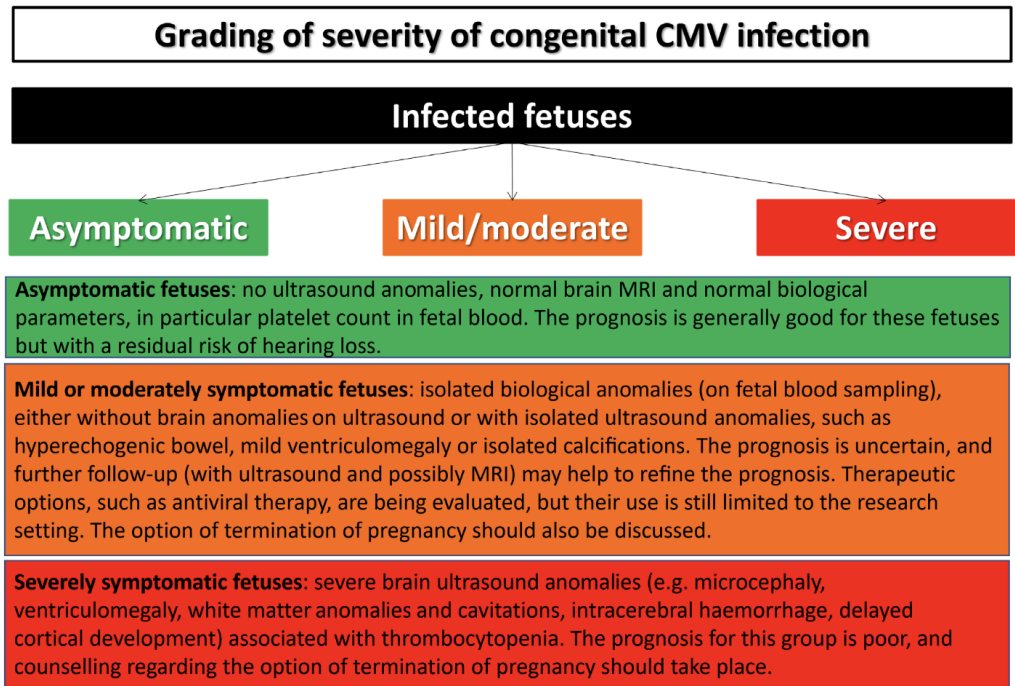
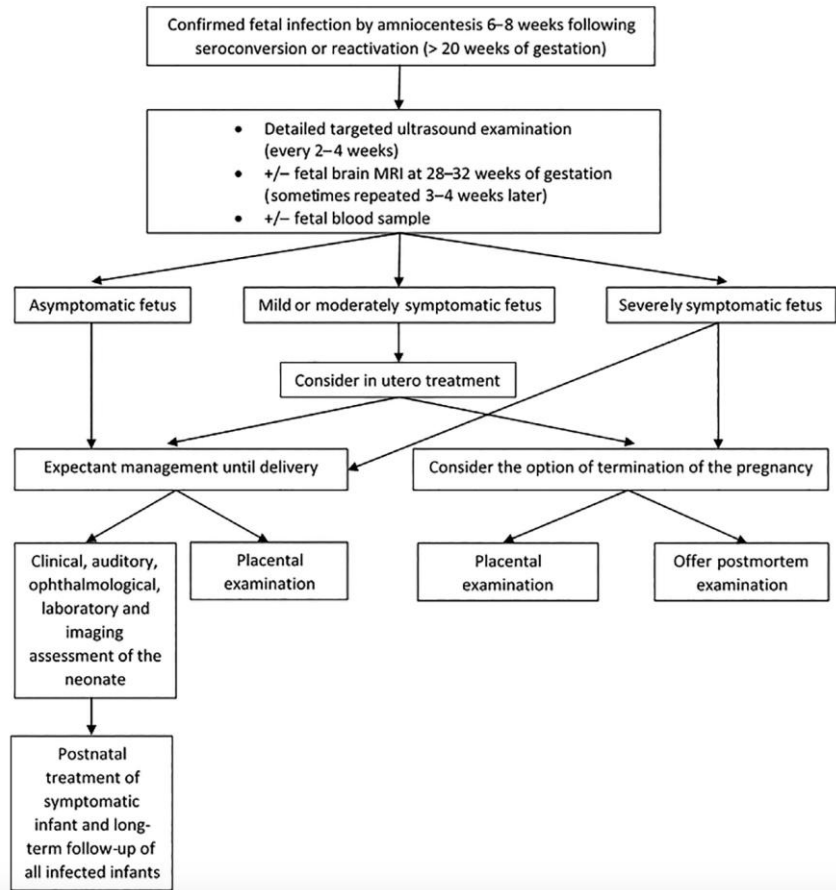


FIGURE 2 | Grading of severity of congenital CMV infection

Note: Fetal blood sampling for platelet count may not be available in all cases and centres.

* The standard classification of ventriculomegaly is mild/moderate (<15mm) and severe (≥ 15 mm), and 'mild' and 'moderate' would both imply measurements of lateral ventricles <15mm.



Essai letermovir/valaciclovir : PHRCN, recrutement en cours

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- **Prenatal Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection With Letermovir Versus Valaciclovir**
- NCT05446571
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05446571>, 2022 | added to CENTRAL: 31 July 2022 | 2022 Issue 07
- Etude randomisée de traitement des femmes enceintes dont le fœtus est infecté au premier trimestre de grossesse
- **Objectif** : comparer la proportion d'enfants dont la charge virale est indétectable à la naissance dans les deux bras de l'étude
- **Objectifs secondaires** : comparer le nombre d'enfants asymptomatiques à la naissance, les séquelles à 2 ans, les interruptions de traitement, l'évolution du fœtus (echo/IRM), la tolérance des traitements chez la mère et l'enfant

Une meilleure identification du risque de séquelles chez les nouveau-nés asymptomatiques

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Fourgeaud J et al., *PEDIATRICS* Volume 153, number 4, April 2024:e2023063531

Sous population de la Cohorte CYMEPEDIA 2013-2017 ayant une évaluation complète à 2 ans

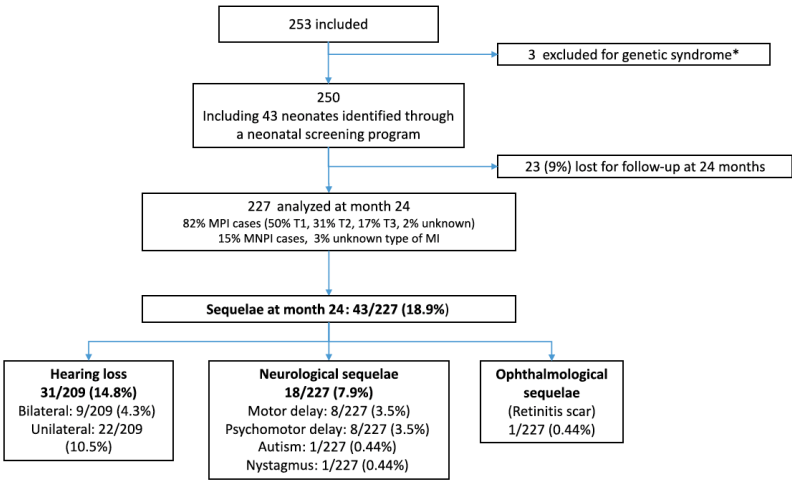


FIGURE 1
Description of the population. MI, maternal infection; T1, first trimester; T2, second trimester; T3, third trimester. * Temple syndrome with a chromosome 14 deletion, Galloway Mowat syndrome with an LAGE3 gene mutation, and mutations in 3 genes (*Notch3*, *GRIA2*, *SET*) associated with cognitive delay.

TABLE 2 Logistic Regression Model of Absence Sequelae at 2 y of Age			
At Birth	Absence of Sequelae at M24 ^a (N = 184)	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Normal hearing			
Yes	184/202 (91.1%)	508.6 [66.1–65495.5]	1059.6 [110.1–147189.1]
No	0/25 (0%)	—	—
Normal platelet count			
Yes	115/127 (90.6%)	4.31 [2.07–9.0]	7.7 [2.1–40.6]
No	69/100 (69.0%)	—	—
Normal cranial ultrasound			
Yes	181/213 (85%)	20.74 [5.4–79.05]	59.3 [12.8–403.0]
No	3/14 (21.4%)	—	—

CI, confidence interval; —, the categories were taken as the reference for calculating the OR.
^a Data are the number and percentage of patients without sequelae at 2 years of age (%) among those with (or without) the covariable of interest at birth. All covariables predictive the absence of sequelae at M24, with *P* < .001.

A predictive model of no risk of sequelae at 2 years of age according to normal hearing loss at birth, normal cerebral ultrasound, and normal platelet count had 98% specificity, 69% sensitivity, and 0.89 area under the curve (95% confidence interval, 0.83–0.96).

Du nouveau dans la prise en charge des nouveau-nés : traiter tôt les enfants symptomatiques

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Oral Valganciclovir Initiated Beyond 1 Month of Age as Treatment of Sensorineural Hearing Loss Caused by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Randomized Clinical Trial

David W. Kimberlin, MD¹, Immaculada Aban, PhD¹, Kalyani Peri, MS¹, Javier K. Nishikawa, BS¹, Jolanta Bernatoniene, PhD², Marieke Emonts, PhD^{3,4}, Nigel Klein, PhD⁵, Alasdair Bamford, PhD⁶, Roberta L. DeBiasi, MD⁷, Saul N. Faust, PhD⁸, Christine E. Jones, PhD⁹, Paddy McMaster, MRCP¹⁰, Mary Caserta, MD¹¹, Amina Ahmed, MD¹², Mike Sharland, FRCPCH¹³, Gail Demmler-Harrison, MD¹⁴, Scott Hackett, PhD¹⁵, Pablo J. Sánchez, MD¹⁶, Fiona Shackley, MRCP¹⁷, Dominic Kelly, PhD¹⁸, Penelope H. Denney, MD¹⁹, Gregory A. Storch, MD²⁰, Richard J. Whitley, MD²¹, and Paul Griffiths, MD²², for the Collaborative Antiviral Study Group (CASSG)

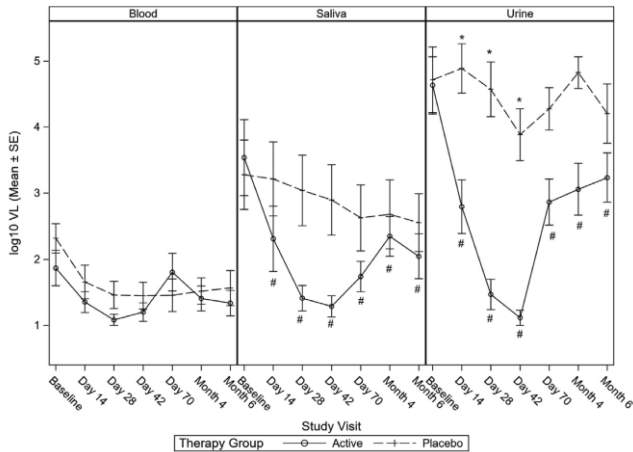
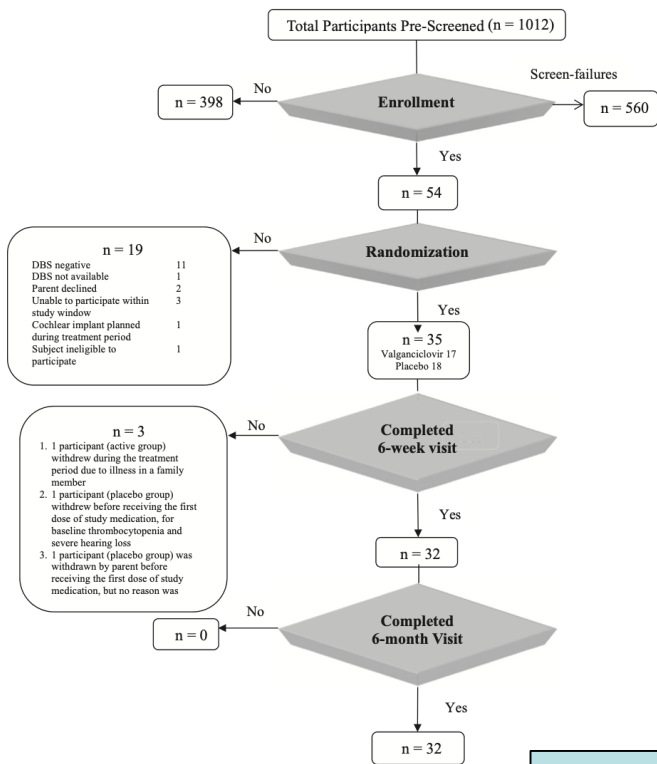


Table III. Change in total ear hearing at 6 months relative to baseline

	Valganciclovir (n = 26)*	Placebo (n = 28)†	Total (n = 54)
Improved	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0
No change (normal at baseline and normal at 6 mo)	6 (23.08%)	9 (32.14%)	15
No change (abnormal at baseline and same degree of abnormal at 6 mo)	14 (53.85%)	18 (64.29%)	32
Worsened	6 (23.08%)	1 (3.57%)	7

*26 ears in valganciclovir came from 15 participants.
†28 ears in placebo came from 16 participants.

Figure 1. Enrollment, randomization, and follow-up of children in the trial.

Que retenir ?

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- Le dépistage de l'infection à CMV n'est pas recommandé en France
- L'information des femmes et un dépistage précoce pendant le premier trimestre de grossesse est préconisé par le consensus Européen ainsi que la mise en route le plus tôt possible d'un traitement par Valaciclovir 8g/J jusqu'à l'amniocentèse avec arrêt si celle-ci est négative
- Pas de consensus sur le traitement des infections foétales, le valaciclovir peut être proposé dans les infections modérées
- Le traitement des nouveau-nés infectés symptomatiques (valganciclovir à forte dose 16mg/kg 2 fois par jour) doit être débuté dans le premier mois de vie pour un bénéfice maximal sur la surdité.
- Un algorithme de prédiction des séquelles pourrait être utilisé pour traiter les enfants asymptomatiques

A vaccine against cytomegalovirus: how close are we?

Sallie R. Permar,¹ Mark R. Schleiss,² and Stanley A. Plotkin^{3,4}

¹Department of Pediatrics, Weill Cornell Medical Center, New York, New York, USA. ²Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

³Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA. ⁴Vaxconsult, Doylestown, Pennsylvania, USA.

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Table 1. HCMV vaccines undergoing clinical trials

Vaccine candidate	Platform/expression strategy	Developer	Phase	Results	Clinical trial identifier
mRNA-1647	gB + PC	Moderna	III	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in healthy participants (16–40 yrs old); enrollment completed and data analysis underway with anticipated release in 2025	NCT05085366
			I/IIa	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in CMV ^{+/–} participants (9–15 yrs old); actively recruiting with anticipated results in 2025	NCT05575492
			II	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in patients with allogeneic HCT; actively recruiting with anticipated results in 2025	NCT05683457
Triplex	MVA vector expressing three CMV genes	City of Hope Medical Center	II	Reduction in CMV viremia and/or evidence of disease through day 100 after HCT	NCT02506933
			I/II	Analysis underway on CMV ⁺ pediatric patients after HSCT receiving MVA-Triplex CMV vaccine	NCT03354728
			II	Recruiting patients to assess the prevention of CMV during HCT; results anticipated in 2028	NCT06059391
			I	Recruiting patients to assess the feasibility of CMV-specific CD19-CAR T cells + Triplex vaccine in patients with non-Hodgkin lymphoma; results anticipated in 2028	NCT05801913
			II	Recruiting participants to assess the effect of pretransplant vaccination on CMV antiviral therapy; results anticipated in 2028	NCT06075745
gB/pentamer	gH/gL/UL128/UL130/UL131a adjuvanted with AS01	GSK	II	Evaluating the immunogenicity in dual infection (HIV and CMV); results anticipated in 2025	NCT05099965
			I/II	Evaluating the safety, reactogenicity, and immunogenicity in healthy adults (18–50 yrs old); enrollment completed and data analysis underway with anticipated release in 2029	NCT05089630
gB/VLP	VSV with or without APA	VBI	I	Elicited both fibroblast and epithelial cell neutralization, with the highest titers in the Alum-adjuvanted 2.0 µg dose recipients.	NCT02826798
VBI-1901	VLP expression of CMV gB–pp65 + GM-CSF		I/II	Assessing the safety and tolerability in participants with recurrent malignant gliomas (glioblastoma multiforme); recruiting patients and results expected in late 2025.	NCT03382977
SPYVLP01/VLP	Hepatitis B SPYTag/SPYCatcher (HCMV pentamer) with or without alhydrogel or Matrix-M	SpyBiotech Inc.	I	Recruiting participants to assess the safety and immunogenicity with and without adjuvants in healthy adult volunteers	NCT06145178
V160	DISC AD169 strain	Merck	II	42.4% efficacy (95% CI, –13.5 to 71.1)	NCT03486834

PC, pentameric complex; MVA, modified vaccinia Ankara; HCT, hematopoietic cell transplantation; CAR, chimeric antigen receptor; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; gB, glycoprotein B; VBI, Variations Biotech Incorporated; VLP, virus-like particles; VSV, VLP expression of gB (HCMV)–G protein; pp65, phosphoprotein 65; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; DISC, disabled infectious single cycle; APA, aluminum phosphate adjuvant.

Une comparaison *in vitro* en attendant les résultats de la phase III

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSIA
Infectious Diseases Society of America

hivma
for medicine association

OXFORD

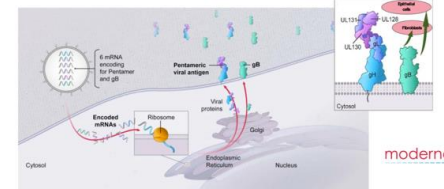
Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine

Xintao Hu,^{1,2} Kritika P. Korhigyan,^{1,2,3} Savannah Horbik,^{1,2} Sarah M. Valencia,² Jennifer A. Jenks,^{2,3} Helen Webster,² Itayana G. Miller,^{1,2} Megan Connors,¹ Justin Pollara,² Caroline Andy,² Linda M. Gerber,² Emmanuel B. Walter,² Kathryn M. Edwards,⁴ David I. Bernstein,⁵ Jacob Hou,⁶ Matthew Koch,⁶ Lori Panther,⁶ Andrea Carli,⁶ Kai Wu,⁶ and Sallie R. Permar¹

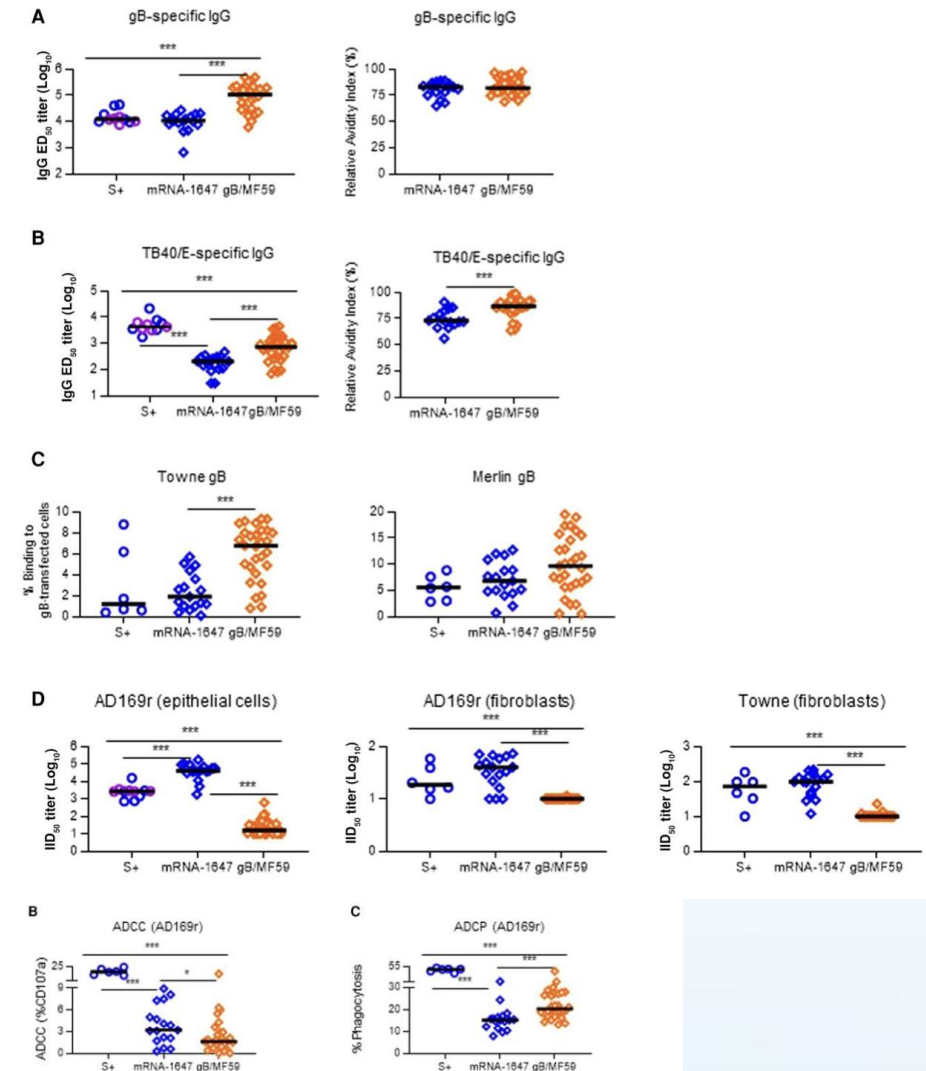
¹Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, New York; ²Duke Human Vaccine Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ³Department of Population Health Sciences, Weill Cornell Medicine, New York, New York; ⁴Department of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ⁵Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; and ⁶Moderna, Inc., Cambridge, Massachusetts

First Participant Dosed in Phase 3 Study of CMV mRNA Vaccine

mRNA-1647 combines six mRNAs in one vaccine, which encode for proteins for the prevention of CMV infection



- mRNA-1647 booste la réponse IgG spécifique HCMV chez les séropositifs et les séronégatifs CMV
- Induit des anticorps neutralisants IgG gB <Pentamère
- ADCC et neutralisation > vaccin gBMF59 adjuvanté
- Le titre d'IgG gB et la phagocytose liée aux anticorps anti gB sont moins élevées que MF59



VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

CMV et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

ECIL10

CMV et allogreffe de cellules souches

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- Le principal facteur de risque d'infection à CMV est le statut CMV positif du receveur
- Prévalence d'infection à CMV : R+ 60%, 10% D+R-, et 1-4% R-D- (contexte de primo-infection)
- **Facteurs de risque** : patient R+, greffe avec incompatibilité HLA, utilisation d'une T-déplétion (par sérum anti-lymphocytaire ou cyclophosphamide post greffe), survenue d'une GVH requérant une corticothérapie systémique.
- Conséquences : maladie à CMV (en l'absence de traitement préventif, entre 45 et 60 j après la greffe)
- 16% des R+
- colite>pneumonie interstitielle hypoxémiante de mécanisme viral et immunologique > hépatite> atteintes rénales> rétinites>atteintes du système nerveux central
- Diagnostic difficile (GVH)

Un rappel des modalités d'évaluation du statut immunitaire des patients

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

Recommendations for CMV pre-transplant evaluation

- CMV serology in allogeneic HCT candidates should be preferably be done at 2 times:
 - a) At diagnosis of an underlying disease, which might be an indication for an allogeneic HCT and before any blood transfusion is administered (Allu).
 - If there is no CMV serology result available at the time of diagnosis, any available stored pre-transfusion samples should be tested if possible (BII).
 - b) Before HCT, close to the transplant (Allu).
- Pre-HCT CMV PCR is recommended (BIIu).
- Clinical judgement has to be used to decide whether to administer anti-CMV prophylaxis in patients with unclear CMV status. These patients need to be monitored as CMV seropositive patients (BII).



La définition d'infection et de maladie à CMV ont été revues en 2024

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

Infection à CMV

Test diagnostique positif (Antigénémie ou ADNémie, PCR CMV) quel que soit le prélèvement, en l'absence de symptôme

Compte tenu du risque associé au CMV et de la fréquence des réactivations chez l'enfant, la surveillance de la charge virale est maintenue chez tous les patients. Au moins jusqu'à 100 jours et trois mois supplémentaires chez les patients à haut risque ou en cas de GVHD

Toujours avec la même méthode/matrice.

Maladie à CMV

Détection virale dans le compartiment sanguin (virémie, ADNémie) en présence de **symptômes**.

Maladie invasive à CMV : infection d'un ou de plusieurs organes (signes cliniques + diagnostic virologique orienté). Le plus souvent associée à une ADNémie

Maladie **prouvée** sur une biopsie à l'aide de l'histologie, l'immunohistochimie, l'hybridation in situ ou la culture positive. Dans les encéphalites ou les rétinites la PCR suffit à prouver la maladie car le virus est normalement absent.

Maladie **probable** seuls les signes cliniques sont présents la PCR CMV n'étant pas disponible. Ou seule la PCR est positive sans biopsie disponible.

Intérêt de la quantification (Q PCR) dans le LBA en cas de pneumopathie (2024).

2024 : Introduction dans les essais cliniques de la notion d'« Infection cliniquement significative »: maladie à CMV ou ADNémie ayant justifié une décision de traitement préemptif par le clinicien

Le letermovir a largement modifié l'épidémiologie de l'infection à CMV

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

• 2017

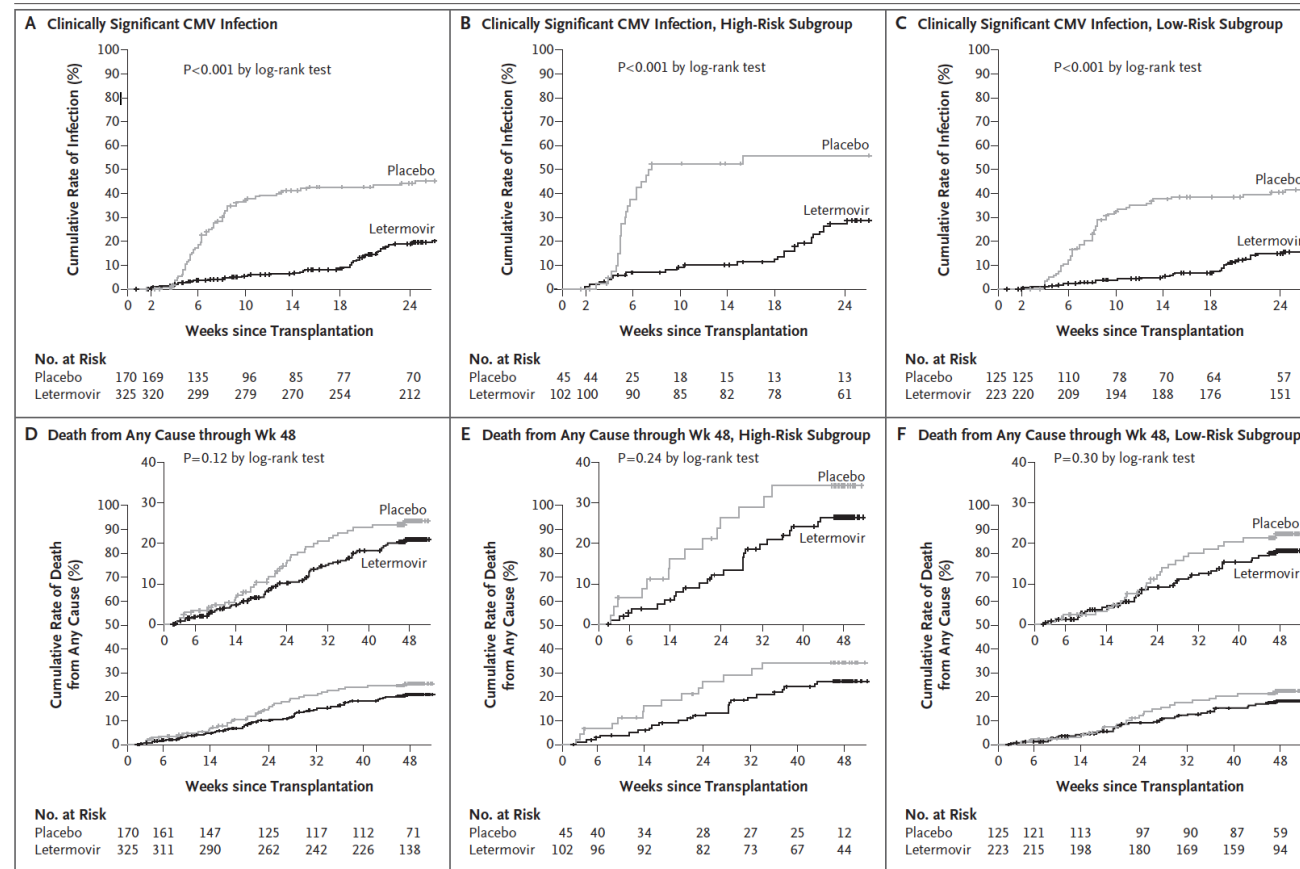
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

Bénéfice majeur pour les patients à haut risque avec un risque d'infection proche de 10%
Mais 12% des patients font une infection tardive après l'arrêt du letermovir



Etendre la prophylaxie par letermovir en 2024

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- **Letermovir** is recommended as the strategy of choice for **CMV seropositive** adult allo-HCT recipients (**AI**).
- It is recommended to start as early after allo-HCT as feasible but no later than day 28 post-transplantation (**AI**) Prophylaxis for 100 days post-HCT (**AI**)
- **Extended prophylaxis** should be considered in patients at high risk for CMV disease and can continue to at least 200 days after transplantation (**BI**).
- For some individuals, **prophylaxis for longer than 200 days** after transplantation can be considered if in the treating physician's judgment, the benefit is stronger than the risk (**CII**).
- Drug-drug interactions should be considered when giving letermovir prophylaxis (**BIIt**)
- **Recommandations identiques pour la pédiatrie (Galaverna et al., BMT 2024)**
- **dosage adulte à partir de 12 ans et >=35kg**

Nombreuses études en vie réelle dont les résultats concordent tous avec l'étude princeps. Une seule, (Hopff S et al., J. of Infection, 2024), montre une diminution significative de la mortalité après Letermovir (**BII**)

Letermovir aussi en population pédiatrique

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

ARTICLE

Letermovir for Cytomegalovirus infection in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a real-life study by the Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP)

Federica Galaverna^{1,16}, Francesco Baccelli^{2,16}, Daniele Zama^{2,3}, Gloria Tridello⁴, Riccardo Masetti^{2,5}, Elena Soncini⁶, Rossella Mura⁷, Federica Barzaghi⁸, Antonella Colombini⁹, Giulia Prunotto⁹, Maria Rosaria D'Amico¹⁰, Elisabetta Calore¹¹, Alessandra Biffi¹¹, Katia Perruccio¹², Pietro Gasperini¹³, Chiara Oltolini¹⁴, Francesco Quagliarella¹, Alice Giacomazzi⁴, Daria Pagliara¹, Franco Locatelli^{1,15} and Simone Cesaro¹⁴

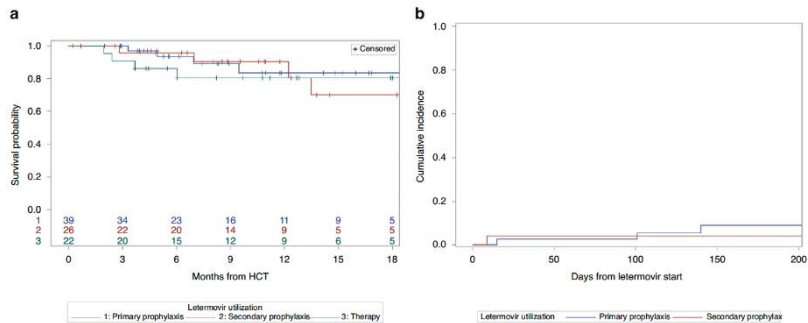


Fig. 1 Overall survival and cumulative incidence of breakthrough infections. Overall survival (a) and cumulative incidence of breakthrough infections (b) during prophylaxis in the studied population.

Table 5. WHO grade > 2 adverse events related to letermovir administration.

	Primary Prophylaxis N = 39	Secondary Prophylaxis N = 26	Therapy N = 22	Total N = 87
Any adverse event, number	1	4	3	8
WHO grade 3	1	1		1
Nausea/vomiting, number	1	2	1	4
WHO grade 3		1		1
Abdominal pain, number	0	1	0	1
Cough, number	0	0	1	1
VII peripheral paralysis, number	0	0	1	1
Diarrhea, number	0	1	0	1
Letermovir discontinuation due to adverse event, number	0	0	0	0

Etude prospective portant sur 87 enfants transplantés dans 11 centres de greffe recevant le letermovir off-label indication entre janvier 2020 et November 2022.

Prophylaxie primaire n=39 aucun échappement
Prophylaxie secondaire n=26
Traitement n=22

Table 4. Treatment; R/D, recipient/donor.

	Letermovir treatment N = 22	Pre-emptive N = 18	CMV disease N = 4
Start of treatment, median day post-HCT, (range)	48 (1-155)	45 (1-155)	64 (11-136)
Duration of treatment (days), median (range)	40 (7-134)	66 (7-134)	18 (11-44)
CMV viremia at the start of treatment (copies IU/ml), median (range)	3669 (143-197000)	2070 (1430-83083)	48392 (7900-197000)
CMV viremia during treatment max value (copies IU/ml), median (range)	1233 (35-237000)	1141 (350-22800)	213500 (15963-237000)
CMV viremia at the end of treatment (copies IU/ml), median (range)	0 (0-35200)	0 (0-7500)	0 (0-35200)
CMV R/D, n (%)			
-/+	0	0	0
+/-	8	5	3
+/+	14	13	1
Treatment outcome:			
Resolution	19 (86.4) ^a	17	2
Progression	3 (13.6) ^b	1	2
Reactivation after letermovir interruption (19 pts who responded to letermovir and completed the treatment)			
Asymptomatic reactivation	4 ^c	4	0
CMV disease	0	0	0
No reactivation	15	13	2

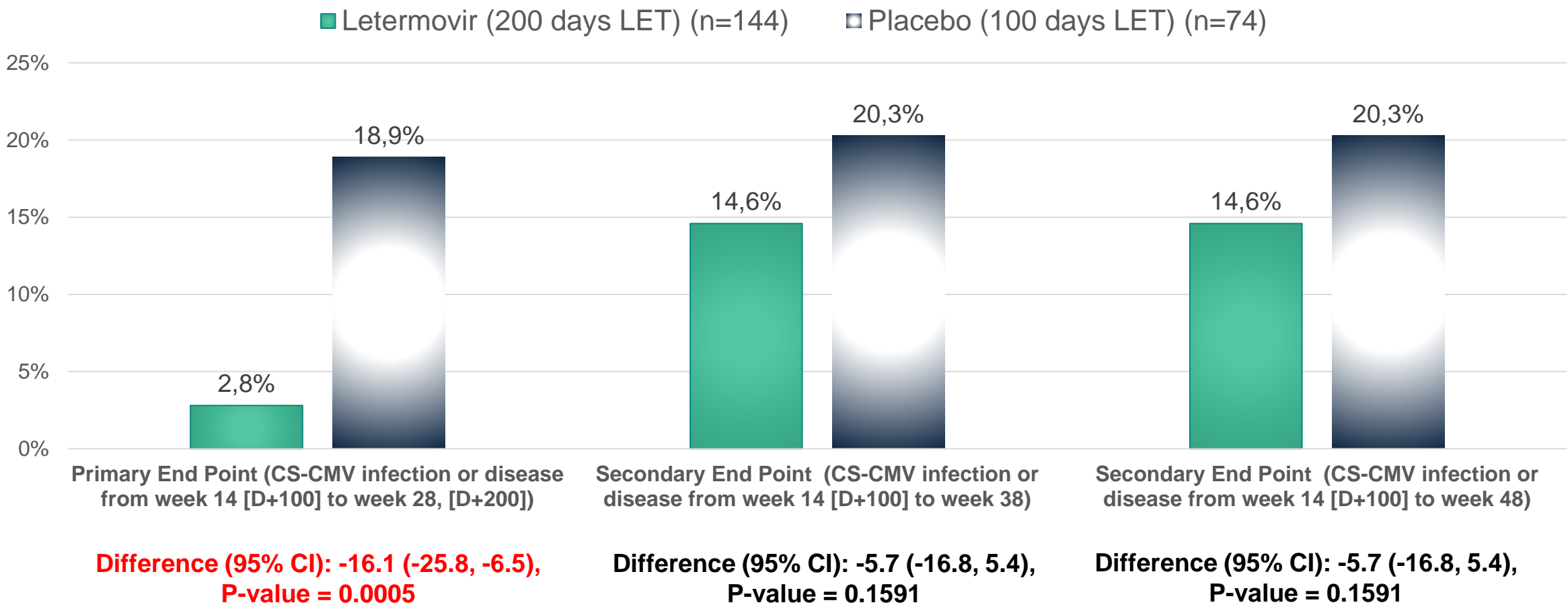
^aClearance of CMV DNA copies and resolution of symptoms (if CMV disease).
^bOne CMV infection (40,000 copies/ml) progressed to CMV disease during letermovir treatment, with CNS involvement, successfully treated with ganciclovir; two CMV pneumonia resistant to ganciclovir and foscarnet therapy did not respond to letermovir and died due to CMV disease.
^cFour asymptomatic reactivations, two successfully treated with a further course of letermovir as pre-emptive therapy and two successfully treated with ganciclovir.

Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Domenico Russo ¹, Michael Schmitt ², Sylvain Pilorge ³, Matthias Steljes ⁴, Toshiro Kawakita ⁵,
Valerie L Teal ⁶, Barbara Haber ⁶, Charlene Bopp ⁶, Sanjeet S Dadwal ⁷, Cyrus Badshah ¹

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence



La prolongation de la prophylaxie jusqu'à 200 jours bénéficie également aux patients ayant une charge virale détectable à l'initiation du Letermovir sans augmenter les événements indésirables
Mais pas d'impact sur la mortalité globale pendant l'étude (0,7 et 0,3% à S14 et à S28)

Introduction possible du maribavir en traitement préemptif

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDSA
Infectious Diseases Society of America

hivma
hiv medicine association

OXFORD

Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post-Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir With Valganciclovir

Genovefa A. Papanicolaou,¹ Robin K. Avery,² Catherine Cordonnier,³ Rafael F. Duarte,⁴ Shariq Haider,⁵ Johan Maertens,⁶ Karl S. Peggs,⁷ Carlos Solano,⁸ Jo-Anne H. Young,⁹ Martha Fournier,^{10,11} Rose Ann Murray,¹⁰ Jingyang Wu,¹⁰ and Drew J. Winston¹¹, for the AURORA Trial Investigators*

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA; ²Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ³Henri Mondor Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, and Université Paris-Est-Créteil, Créteil, France; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; ⁵Hamilton Health Sciences Corporation, Ontario, Canada; ⁶University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁷University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁸Hospital Clínico Universitario, University of Valencia, Valencia, Spain; ⁹University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ¹⁰Takeda Development Center Americas, Inc, Lexington, Massachusetts, USA; and ¹¹Los Angeles Medical Center, University of California, Los Angeles, California, USA

Critère d'inclusion : infection à CMV charge virale plasmatique 910 IU/mL à 91 000 IU/mL

Objectif : indétectabilité (Roche LLOQ 157 UI/mL) à S8, maintien à S16 et S22

Réponse au traitement : 69.6% versus 77.4%

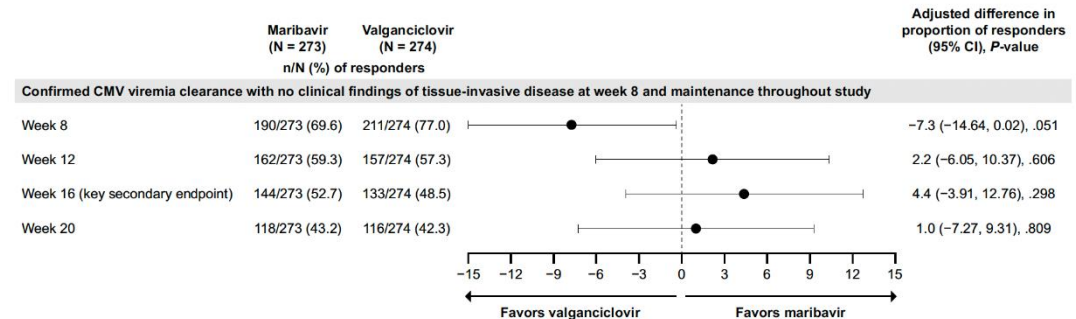
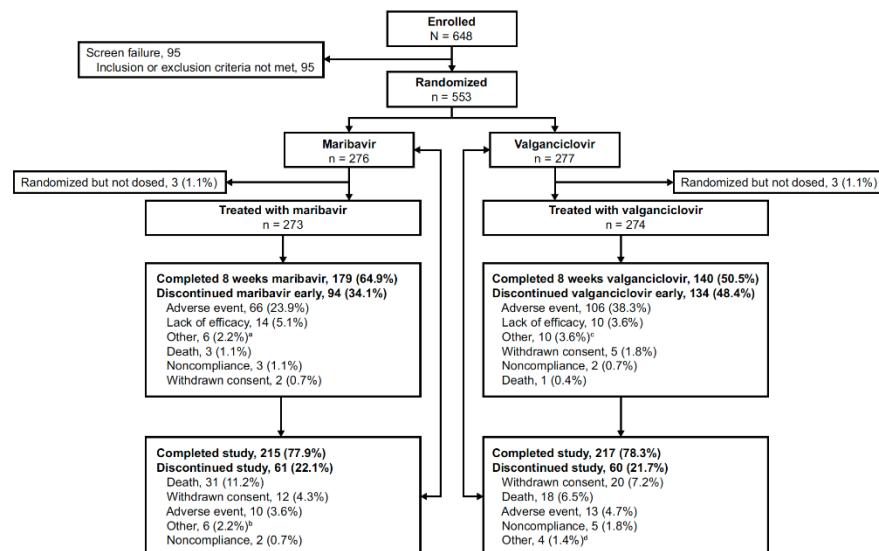


Figure 4. Maintenance of confirmed CMV viremia clearance with no clinical findings of tissue-invasive disease achieved at week 8 through weeks 12, 16 (key secondary endpoint), and 20 (Modified Randomized Population). Abbreviations: CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; N, number of patients in a treatment arm; n, number of responders.

EI : Neutropénie de grade 3 ou 4 50% VGCV versus 16,1% MBV pas de différence significative par ailleurs

Résistance : MBV 10% VGCV 2,5%

(Chou S et al. JID 2024 Comparative Emergence of Maribavir and Ganciclovir Resistance in a 1 Randomized Phase 3 Clinical Trial for Treatment of Cytomegalovirus Infection)

Utiliser la prophylaxie secondaire par letermovir

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- After discontinuation of prophylaxis, “secondary” prophylaxis with letermovir can be considered in the following situations:
 - After successful treatment (neg qNAT test) of a CMV reactivation (**BII**) in patients perceived to be at increased risk for CMV disease.
 - In patients, who for some reason have not received primary prophylaxis and who have reactivated CMV that has been successfully treated (**BII**)
- Letermovir is not indicated for treatment of CMV reactivations or disease due to the high risk for resistance development and possible underdosing since a treatment dose has not been determined (**DII**).

Surveillance des charges virales sous prophylaxie: blips

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- **ECIL 2024**
- “So called letermovir blips (single test low level DNA positivity in plasma or whole blood samples occurring especially early during letermovir prophylaxis) are common and it is not recommended to interrupt letermovir prophylaxis unless there are repeated positive samples showing increased viral load (BII).”

CMV-RNAemia as new marker of active viral replication in transplant recipients

Giulia Piccirilli,¹ Federica Lanna,² Liliana Gabrielli,¹ Vincenzo Motta,² Martina Franceschiello,¹ Alessia Cantiani,² Matteo Pavoni,² Marta Leone,² Eva Caterina Borgatti,² Dino Gibertoni,³ Renato Pascale,⁴ Maddalena Giannella,⁴ Francesca Bonifazi,² Tiziana Lazzarotto^{1,2}

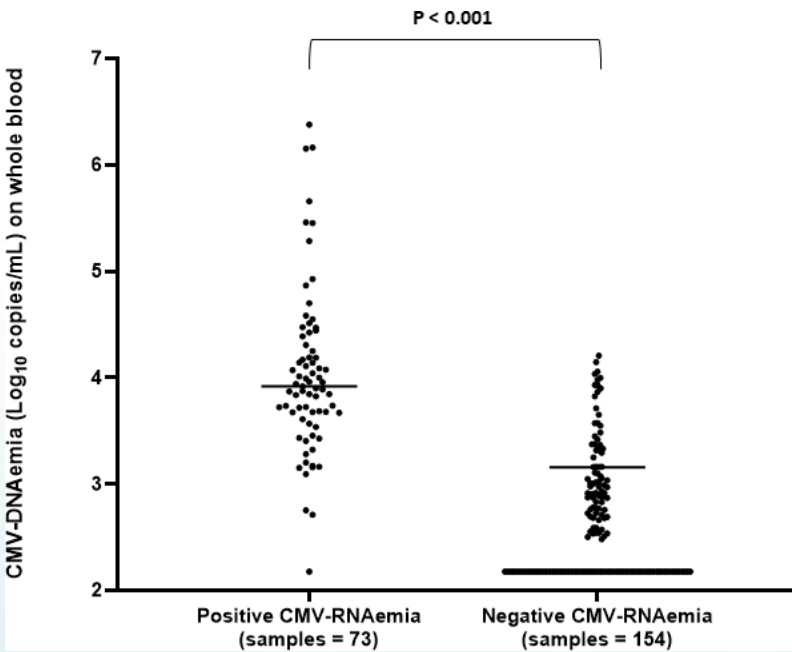


TABLE 1 Characteristics of study population, infective episodes, and samples analyzed

	LMV-prophylaxis	LMV off-label treatment ^b	Pre-emptive therapy ^c	Total
No. of transplant recipients	23	7	14	44
Male sex	13	5	10	28
Age (mean ± SD)	49 ± 13.2	34 ± 16.1	45 ± 21.2	45 ± 17
Type of transplant				
Hematopoietic stem cells	23	4	6	33
Liver	0	1	3	4
Heart	0	2	2	4
Kidney	0	0	3	3
CMV serostatus D/R ^d				
D+/R+	13	0	7	20
D-/R+	10	4	3	17
D+/R-	0	3	4	7
No. of CMV-DNAemia-positive episodes ^d	25	7	15	47
CMV-DNAemia-positive/total samples	97/106	35/37	95/111	227/254
Median CMV DNAemia levels in whole blood (copies/mL ^e , range)	3.9 × 10 ² (3 × 10 ² –1.9 × 10 ⁵)	1.4 × 10 ³ (3 × 10 ² –7.3 × 10 ⁴)	2.8 × 10 ³ (3 × 10 ² –2.4 × 10 ⁶)	9.8 × 10 ² (3 × 10 ² –2.4 × 10 ⁶)
No. of CMV-RNAemia-positive episodes ^f	6	6	15	27
CMV-RNAemia-positive/total samples	14/106	9/37	50/111	73/254
Median CMV-RNAemia levels in plasma (copies/mL, range)	3 × 10 (3 × 10–1.9 × 10 ³)	5.1 × 10 (3 × 10–1.2 × 10 ³)	1.4 × 10 ² (3 × 10–9.1 × 10 ³)	8.1 × 10 (30–9.1 × 10 ³)
Correlation coefficient between CMV DNAemia and CMV-RNAemia levels	0.571 ^g	0.237 ^g	0.759 ^h	0.755 ^h
Sensitivity-specificity of CMV-RNAemia vs CMV-DNAemia	14.4%–100%	25.7%–100%	52.6%–100%	32.2%–100% ⁱ

^dD, donor; R, recipient; +, positive; –, negative.

VIDEO

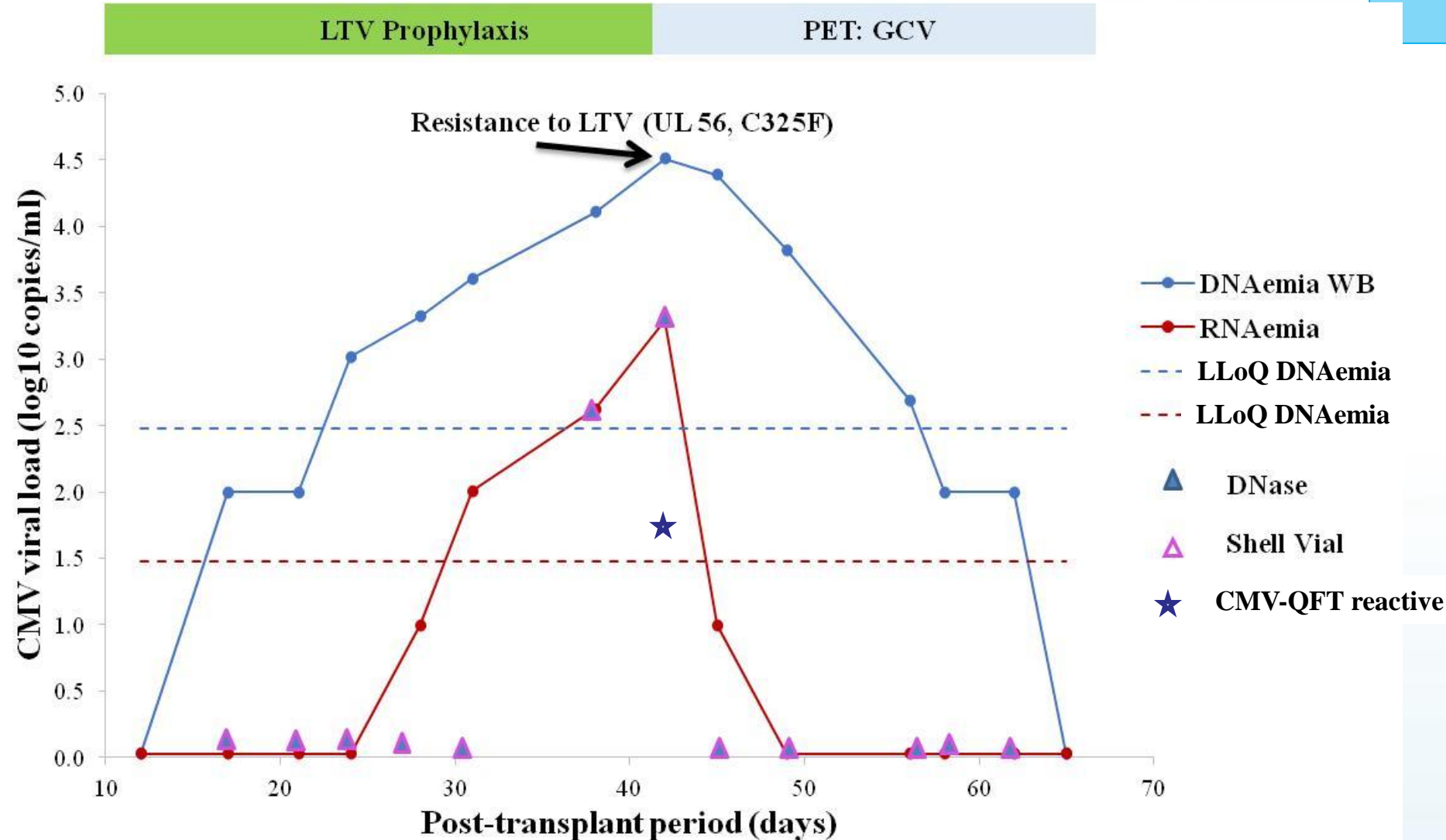
Merci de laisser ce cadre vide pour l'affichage de la vidéo lors de la webconférence

Patient: MS

Age: 53 years, HSCT recipient **receiving LTV prophylaxis**

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence



SUSPICION OF REFRACTORY OR RESISTANT CMV

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

Switch drug class
Ask for resistance genotyping
Reduce immunosuppression, if possible

**Refractory CMV without
known resistant
mutations**

Optimization of
VGCV/GCV³ dosage

Switch to MBV^{3,4} as next
option

Investigative agents,
including CMV T-cells

UL97 mutations

High level¹
resistance to GCV

Low level¹
resistance to GCV

Resistance
to MBV⁵

High dose GCV²

MBV⁴ as first line if risk of toxicity except
neurologic or ophthalmic disease
And in combination if life-threatening
disease or high CMV viral loads

FOS or CDV³ as next option

GCV,⁷ FOS
or CDV
as next
option

UL54 mutations

Resistance to
GCV and FOS³

Resistance to
GCV and/or CDV

Resistance to
FOS

Resistance to GCV,
FOS, and CDV

MBV⁴ if risk of toxicity except
neurologic or ophthalmic disease
and in combination if life threatening
disease or high CMV viral loads

Seek special access or trial
participation for investigative
agents, including CMV T-cells

Stop FOS &
start GCV
dose 5mg/kg
q12h or
Maribavir

Investigative
agents,
including
CMV T-cells.

MBV⁴
Consider adding
alternative agents
such as CMV T Cells
when available

Investigative agents
including CMV T-
cells.

1. Low-level resistance to GCV: mutations that increase IC50 more than 2-fold and less than 5-fold. High level resistance is more than 5-fold.

2. High dose GCV: 7.5mg-10mg/kg q12h as tolerated, if CMV disease not present.

3. GCV: Ganciclovir, VGCV: Valganciclovir, FOS: Foscarnet, CID: cidofovir, MBV: Maribavir.

4. Maribavir: check for pre-existing resistance mutations by resistance genotyping. Combination of maribavir and (val)ganciclovir is not recommended.

5. If given as first line treatment

6. Alternative agents: leflunomide or artesunate, donor lymphocytes (under evaluation or other CMV-activated T-cells...).

7. Check for infrequent but possible cross-resistance.

Que retenir pour la prise en charge des infections à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques?

VIDEO

Merci de laisser ce cadre vide pour
l'affichage de la vidéo lors de la
webconférence

- Le statut sérologique à l'égard du CMV doit de préférence être évalué à la fois au moment du diagnostic de la maladie sous-jacente et à proximité de la greffe
- Le letermovir est recommandé comme stratégie de choix pour la prévention du CMV dans le cadre de la prophylaxie primaire du CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant bénéficié d'une allogreffe.
- Le letermovir doit être envisagé comme prophylaxie du CMV chez les enfants à haut risque bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Le maribavir est efficace pour le traitement de l'infection et de la maladie à CMV R/R et est associé à un risque plus faible d'effets secondaires que les autres alternatives.

Remerciements!

Merci de
l'afficha

