



# MÉCANISME D'ACTION DES ANTI-CMV

Pr S.Alain

CNR des Herpèsvirus  
National Reference Center for Herpesviruses  
Limoges, France

**22 Novembre 2018**  
**SFGM-TC Montpellier**



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

# Déclaration de conflit d'intérêts

- Expert, conférencier
- Sanofi, Merck, MSD, Shire, GSK, BioMérieux
- Aucun financement personnel

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

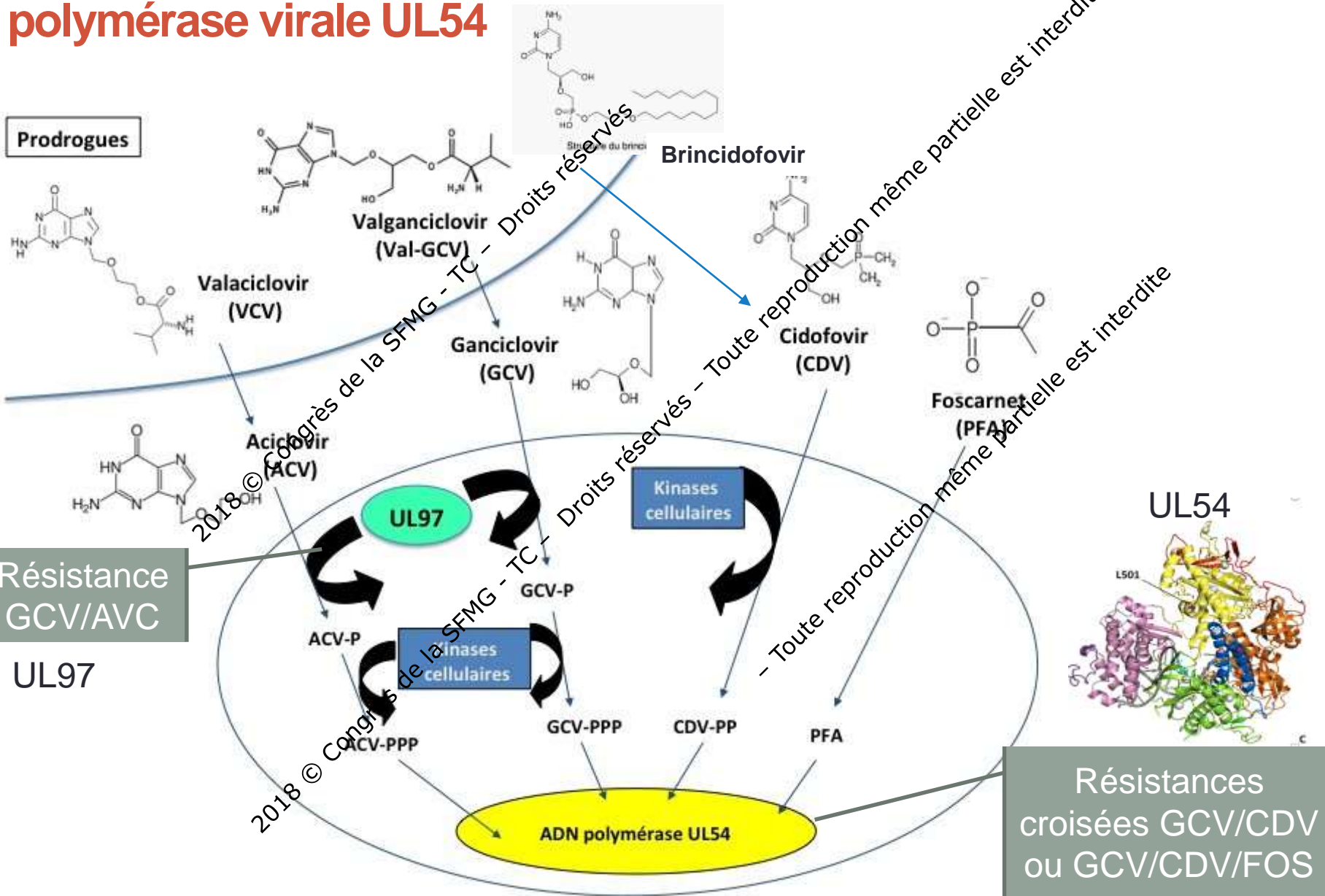
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

# Limites des antiviraux actuels

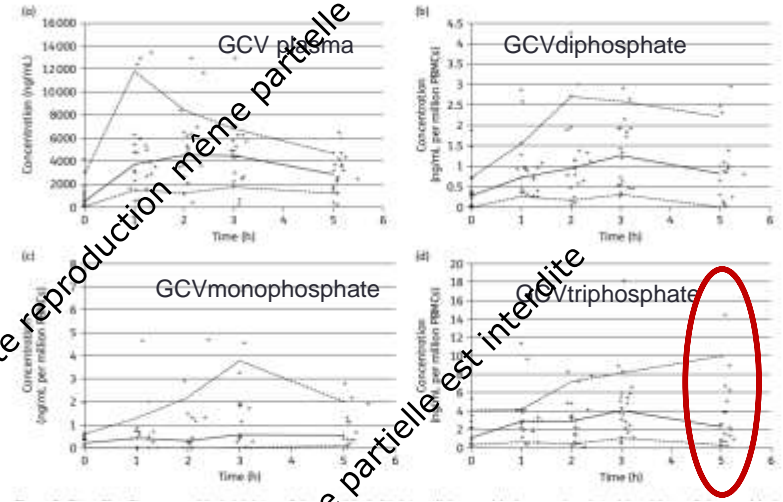
- Trois molécules ou leurs prodrogues, ganciclovir/valganciclovir, cidofovir/bri-cidofovir et foscarnet, une seule cible la polymérase UL54
- Virustatiques
- Toxicité hématologique ou néphrologique limitant leur utilisation
  - prophylaxie chez les receveurs d'allogreffe de CSH non recommandée d'après les groupes d'experts
- La résistance aux antiviraux augmente la morbidité, la mortalité, et la toxicité notamment rénale des alternatives antivirales cidofovir et foscarnet
  - 1-3% (Cohorte française CNR, 110 patients) 1/3 des non répondeurs (Orphavic cohorte)
  - 9,6% haploidentiques T déplétés (Schmueli et al., JID 2013)

# Les antiviraux usuels ou leurs prodrogues ont tous pour cible la polymérase virale UL54

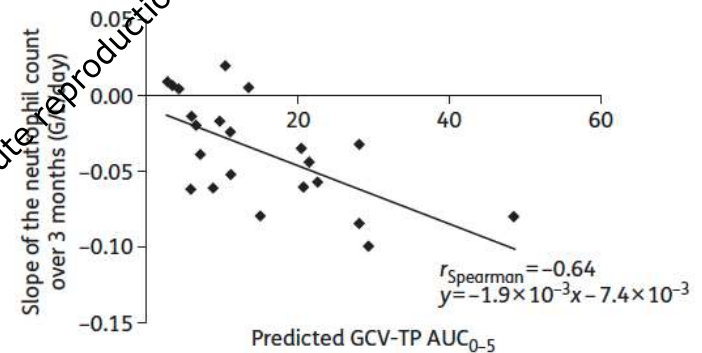


# ganciclovir, valganciclovir (GCV valyl-ester)

- **Analogue de la guanine**  $\frac{1}{2}$  **vie courte (2xj)**
- **IC50 : 2 - 6 $\mu$ M IC90 : 40 $\mu$ M**
- **Toxicité hématologique :**
- **Accumulation très importante de la forme triphosphate (TP) active dans les cellules infectées par CMV**
  - (UL97 GCV TP  $\rightarrow$  aciclovir-TP  $\Rightarrow$  efficacité x 10)
- **Moins sélectif que l'ACV :**  $\Rightarrow$  inhibition des ADN polymérase cellulaires en cas de forte accumulation
- **2 lignes de résistance : UL97 précoce, UL54 plus tardive** (mais résistance croisée cidofovir)



Dosages plasmatiques et intracellulaires de GCV



AUC GCV-TP et neutropénie en greffe rénale

Rôle de polymorphismes du transporteur d'efflux MRP4?  
(Billat et al., JAC 2016)

2018 © Congrès de SFMG - TC - Droits réservés  
 - Toute reproduction même partielle est interdite

# Atouts et inconvénients des inhibiteurs de polymérase

- Molécules puissantes *in vitro* et *in vivo* IC50 de l'ordre du micromolaire,
- Cinétiques de décroissance de charge virale rapide (T1/2 24h), négativation de la charge virale circulante en 1 à 3 semaines
- **Spectre large du CDV et du FOS :**
  - spécificité liée à leur fixation privilégiée sur les ADN polymérase virales
  - Elimination rénale sous forme active => **forte toxicité rénale**
- **Biodisponibilité du CDV et du FOS uniquement IV** mais bonne pénétration tissulaire et au niveau du SNC (FOS) et demi vie longue pour le CDV

# Une vraie attente vis-à-vis de nouveaux antiviraux

- Tolérance
- Biodisponibilité orale, et diffusion tissulaire
- Absence de résistance croisée avec les antiviraux actuels
- => recherche active de nouvelles cibles antivirales

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

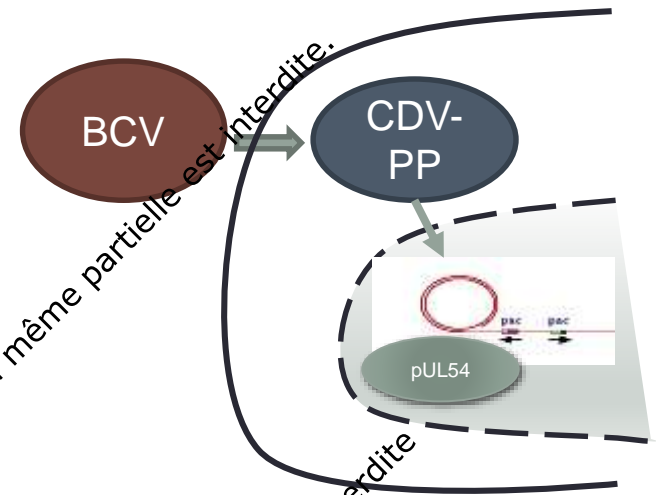
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Brincidofovir

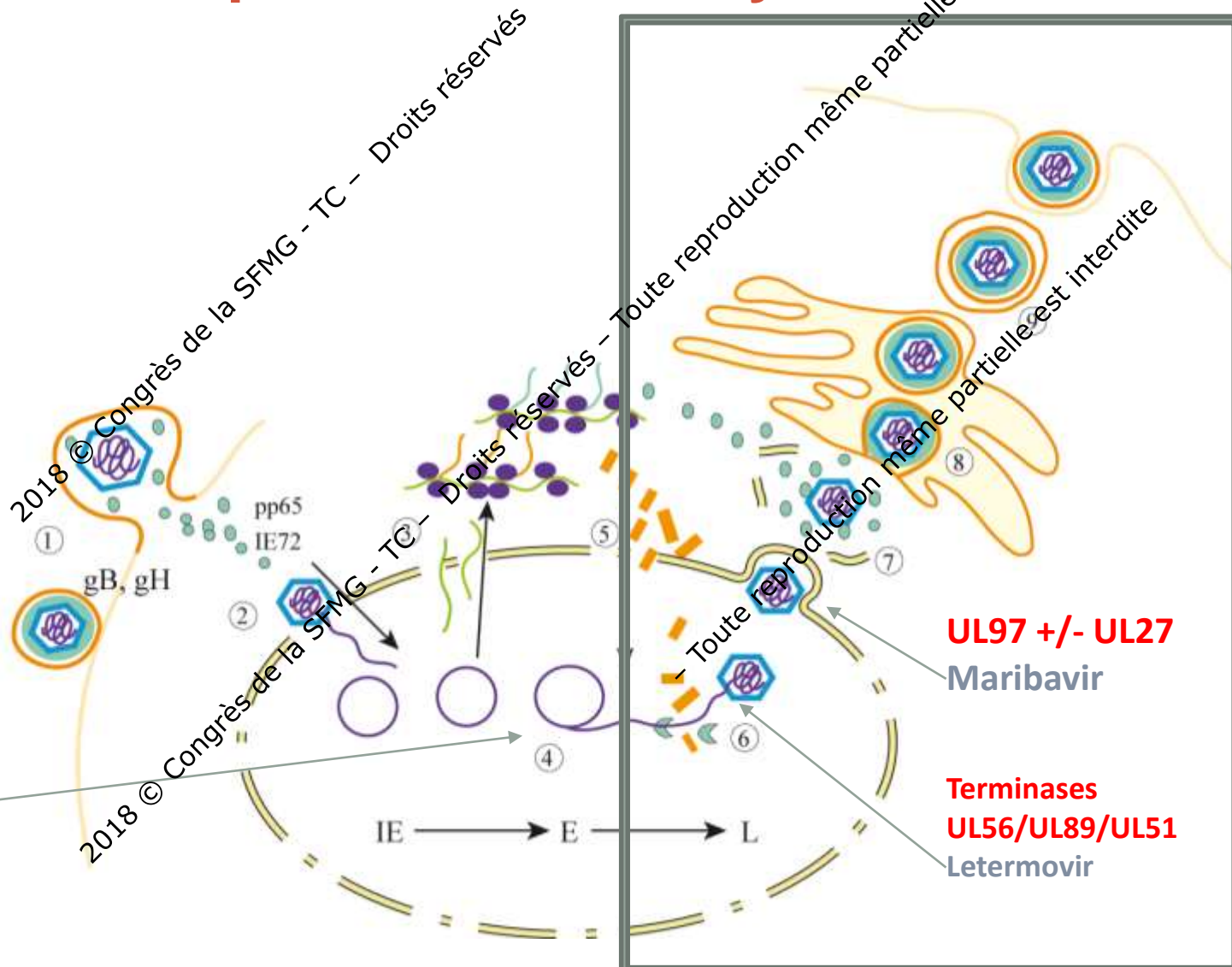
## • Une nouvelle prodrogue : Hexadecyloxypropyl-CDV

- Prodrogue lipidique du Cidofovir
- Pas de toxicité rénale attendue (pas d'accumulation du cidofovir au niveau rénal)
- **10x plus efficace que le cidofovir *in vitro*** :
  - (IC<sub>50</sub> AD169: BCV 1nM, CDV 400nM, GCV 3800nM) (Aldern et al., *Mol Pharmacol* 2003)
  - Actif sur CMV, HSV, adenovirus, poxvirus
- Biodisponibilité orale et demi-vie longue (1 x 2 sem), bonne pénétration oculaire.
- **Résistance croisée avec CDV et GCV** (Chou S et al., AAC 2016) émergence rapide de mutants de la polymérase (données du CNR) en cas de sous exposition
- Cas de toxicité rénale après tt par foscarnet (Vial et al., 2016, Faure et al., 2016)
- Arrêt des essais cliniques non supériorité en prophylaxie en phase III (Etude SUPPRESS)



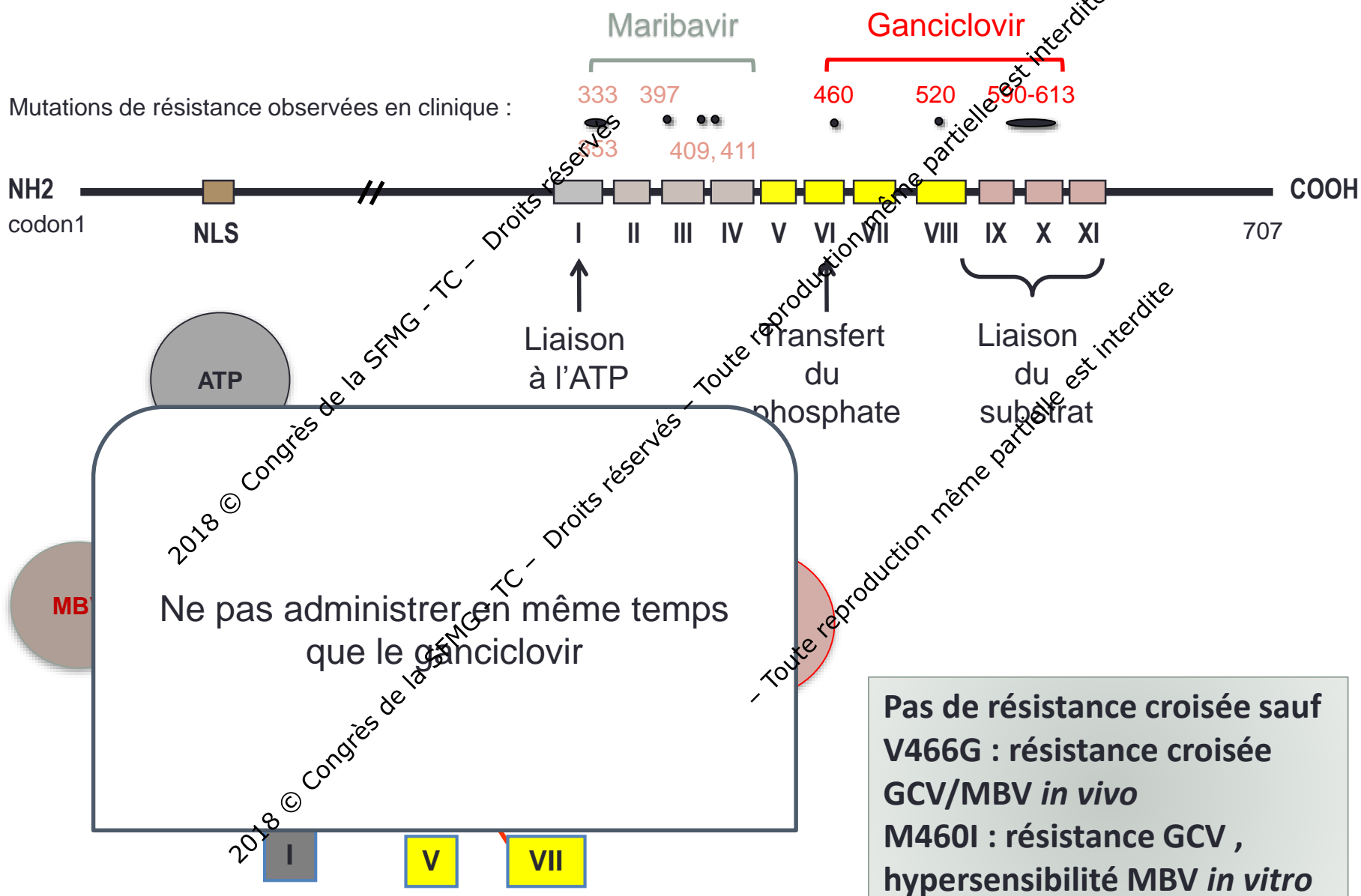


# Mode d'action des nouvelles molécules anti-CMV : inhibition de la phase tardive du cycle viral



- Ganciclovir
- valganciclovir
- cyclopropavir
- Cidofovir
- brincidofovir
- Foscarnet

# Maribavir : un benzimidazole ciblant la kinase UL97 du CMV



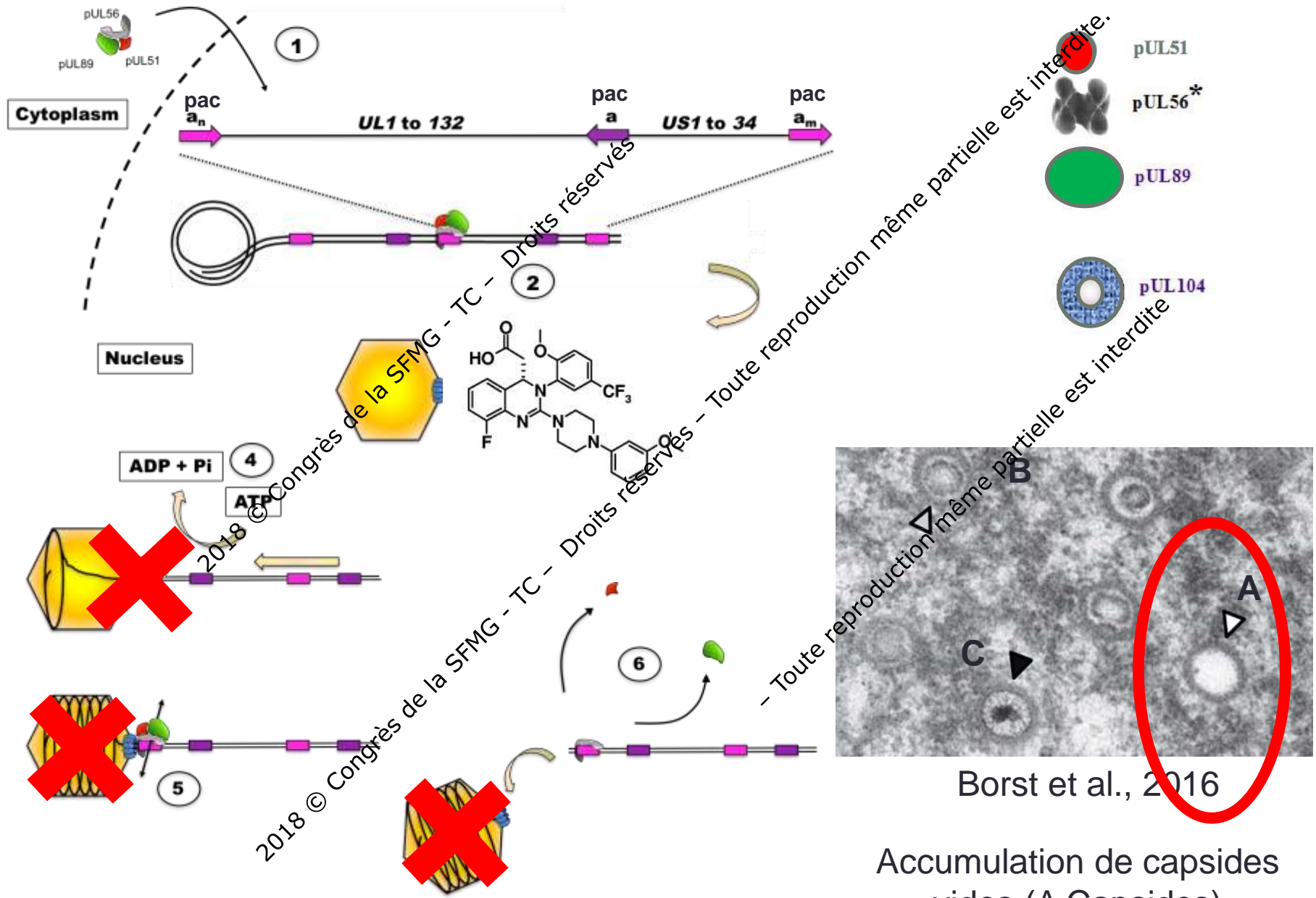
# Maribavir : caractéristiques

- \* **4 x plus efficace que le GCV IC50 0,12 - 0,56uM**
- \* **Spécifique du CMV : Pas d'efficacité sur HSV, VZV... EBV**
- \* **Cible ubiquitaire : kinase phosphorylant de nombreux facteurs cellulaires homologue des CDK**
  - \* Efficacité *in vitro* variable selon le type cellulaire *in vitro* (compensation par kinases cellulaires?)
  - \* Synergie possible inhibiteurs de kinases, sirolimus (rapamycine) *in vitro* (Chou AAC, 2006)
- \* **Biodisponibilité orale, pas de forme IV**
- \*  $\frac{1}{2}$  vie courte (2 x j), absorption 30-40% (98% liaison aux protéines)
- \* **Ne passe pas la BHE** => exclu si atteinte du SNC ou en traitement des rétinites
- \* **Pas d'adaptation des doses à la fonction rénale mais CI si DFG < 15ml/mn**
- \* **Toxicité faible (dysgueusie 40 à 60%)** - interaction possible avec taux de Tacrolimus, à surveiller
- \* **Résistance en clinique par mutation UL97:** 12-14%, rapide, en traitement de sauvetage
- \* *Echec en prophylaxie, essais cliniques en cours : phase III en traitement préemptif ou en deuxième intention à forte dose 400mgx2/j*

# Letermovir : un mode d'action original ciblant le complexe terminase

- Inhibe le clivage et l'encapsidation du génome viral
- => **Cible spécifiquement virale (sans équivalent en cellules de mammifère)**
- potentiellement aucun effet sur les cellules humaines => bien toléré
- => **Spécificité stricte pour le CMV parmi les Herpès virus**
- Inactif sur HSV et VZV, HHV6 ou EBV
- => **Cible différente et indépendante des autres antiviraux**
- Pas de résistance croisée avec les autres anti-CMV
- Efficace sur les souches résistantes

# Mécanisme d'action du letermovir



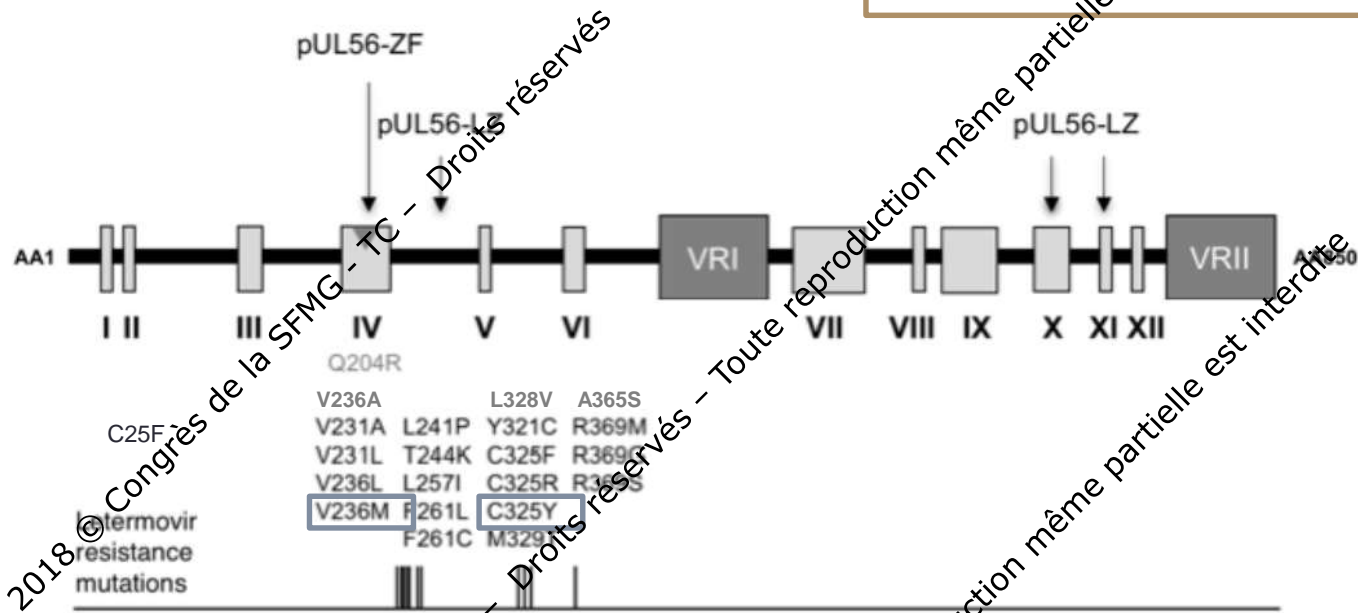
Borst et al., 2016  
Accumulation de capsides vides (A Capsides)

# Efficacité/biodisponibilité

- => Une molécule 1000 x plus efficace que le ganciclovir *in vitro*
- IC50  $2,2 \pm 0,7$  nM (extrêmes : 0,14 à 6,1 nM) (vs 6µM GCV)
- => Synergie ou effet additif avec les autres antiviraux
- **Le premier inhibiteur de terminases à montrer une très bonne biodisponibilité (94%) orale et iv**
- La co-administration de ciclosporine, l'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmentent la concentration plasmatique du letermovir
- Passage de la BHE

# Barrière génétique

=> Comme pour les autres antiviraux, génotype de résistance en cas de réplication prolongée sous prophylaxie



- **Pas de résistance croisée avec les autres antiviraux**
- **In vitro :**
  - mutations de résistance, dans des régions non conservées de pUL56, UL89, UL51, apparaissant sous pression de sélection
- **Etudes cliniques : mutations peu fréquentes, d'apparition tardive en cas d'échappement virologique ne compromettant pas le traitement par les autres antiviraux**
  - Phase II : 1/12 pUL56 V236M (60mg)
  - Phase III : 2/28 pUL56 V236M ou C325W
  - Rescue ttt : C325Y, en 10 semaines de tt
  - Prophylaxie : J142 450mgx1 C325F

([www.accessdata.fda.gov, Reference ID 4179078](http://www.accessdata.fda.gov/Reference ID 4179078)).  
 Lischka J I D 2016  
 Ligat et al., Fems microbiology 2018  
 Cherrier et al., Am J Transpl. 2018  
 Knoll, BMT 2018



# Conclusions

- Face aux difficultés liées à la toxicité des molécules usuelles
- Le mode d'action unique du letermovir, sa spécificité pour des protéines virales du CMV et sa très faible toxicité associée à une bonne biodisponibilité orale ou I.V. lui confèrent une place de choix dans la prise en charge des receveurs d'allogreffe de moelle
- Le maribavir pourrait trouver une place en traitement préemptif ou de deuxième intention
- Tous ces antiviraux sont virustatiques : le rôle de la réponse immune est essentiel
- La surveillance des résistances reste, comme pour les autres antiviraux, indispensable.

# LETERMOVIR

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Meribavir

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

Valganciclovir  
ganciclovir

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.