

Dernier cas clinique Quand les virus se rebellent

Séminaire de DES de maladies infectieuses

Vendredi 31 mars 2023

Dr Blandine DENIS

Hôpital St Louis, APHP, Paris

AP-HP. Nord - Université de Paris

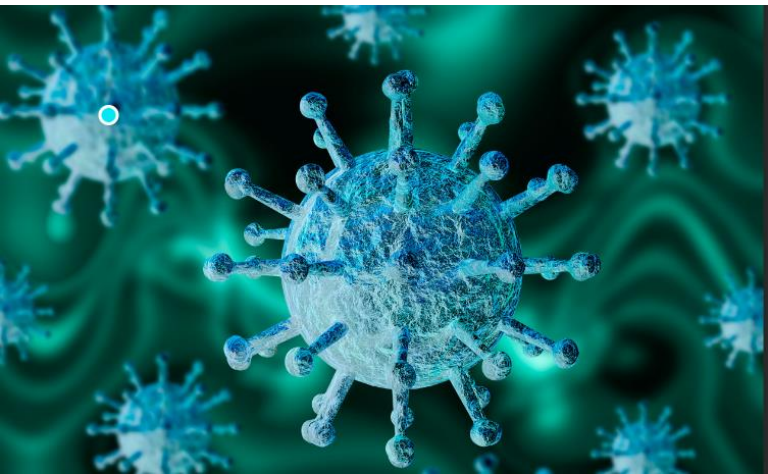
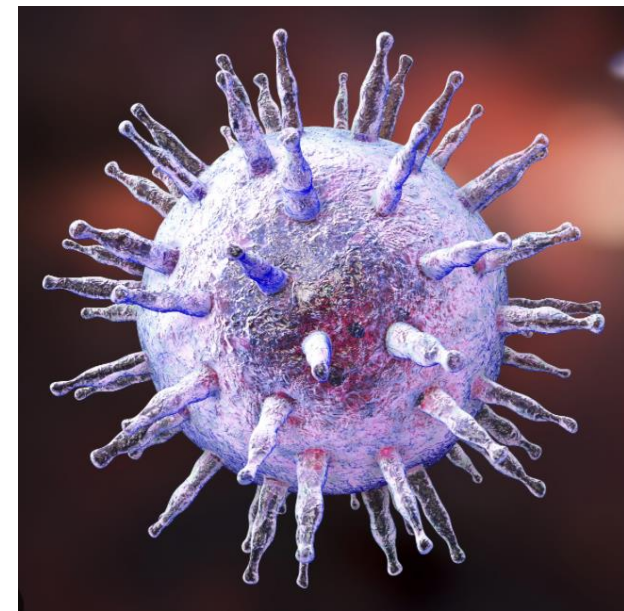
Hôpitaux Universitaires



SAINT-LOUIS

LARIBOISIÈRE

FERNAND-WIDAL



Rappels CMV chez l'immunodéprimé

- **Infection à CMV (= réactivation)**

« Virus isolation or detection of viral proteins or nucleic acid in any body fluid or tissue specimen »

Pas de seuil pour la définition

Problématique du seuil pour intervention thérapeutique +++

- **Maladie à CMV**

Atteinte d'organe cible (tube digestif, poumon, foie, CNS, rétine)

- **Stratégies préventives de la maladie à CMV en hématologie**

- Prophylactique: antiviraux systematiques chez patients à haut risque

- **Pré-emptive +++:** initiation des antiviraux en cas d'infection à CMV > seuil

Ljungman, P. *et al.* Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: *Clinical Infectious Diseases* 2017.

Réactivation CMV après allogreffe de moelle: une problématique fréquente

- **Risque variable** selon les sous groupes
- Evolution des pratiques : **tendance à la hausse des situations HR**

1- Méta-analyse : 29 000 patients allogreffés

Facteur de risque	Prevalence	OR
R+ vs R-	36,8% vs 6,8%	8,04 IC (7.34-8.74) p<0,0001
D- vs D+ in R+	35,8% vs 32,1%	1,58 IC (1.09-1.40) p<0,0001
Type de donneur (tous les autres vs génoidentique)	44,6% vs 33,8%	1,58 IC (1.40-1.77) p<0,0001
GVHD (tous les grades vs 0)	60,1% vs 32,1%	3,19 IC (2.8-3.64) p<0,0001

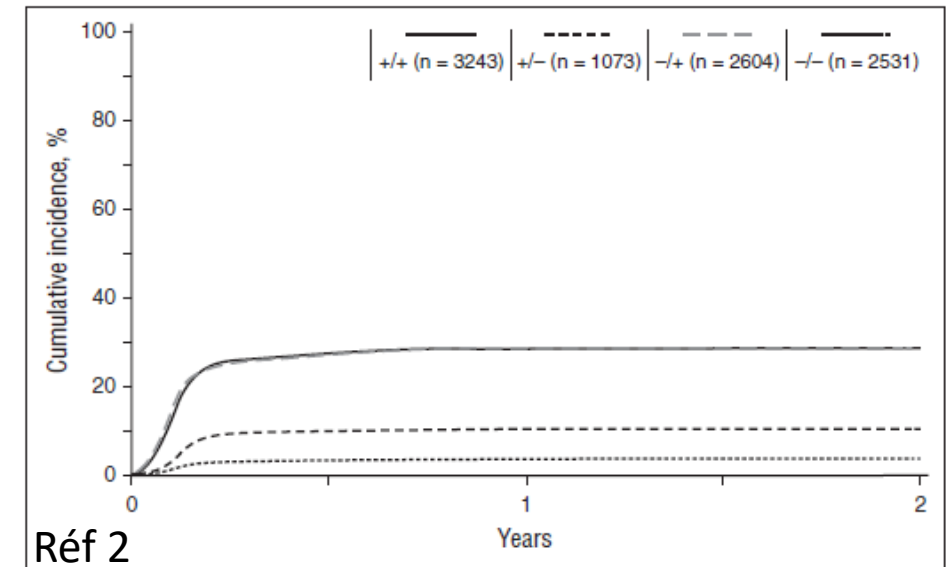


Figure 1. Cumulative incidence curves for CMV reactivation according to D/R serology.

1- Styczynski, J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence. *Infectious Diseases and Therapy* 2018

2- Teira, P. *et al.* Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016

Mme L, 38 ans

- **04/2021 : diagnostic de LAM4eo**
- Induction Daunorubicine Cytarabine, consolidation IDAC Cytarabine puis Mylotarg-HDAC puis IDAC
- Maladie résiduelle + à la greffe (0,012% dans la moelle, 0,0002% dans le sang) mais RC cytologique persistante
- **Allogreffée le 13/12/21 donneur phénoïdétique 10/10,**
- **Statut CMV : D+/ R+, prophylaxie par letermovir**
- 02/02/22 : GVH digestive grade III sous Neoral Cortancyl
- 16/02/22 : thrombopénie 50 000/mm³, MRD indétectable
- Myélogramme : thrombopénie d'origine centrale, pas de rechute

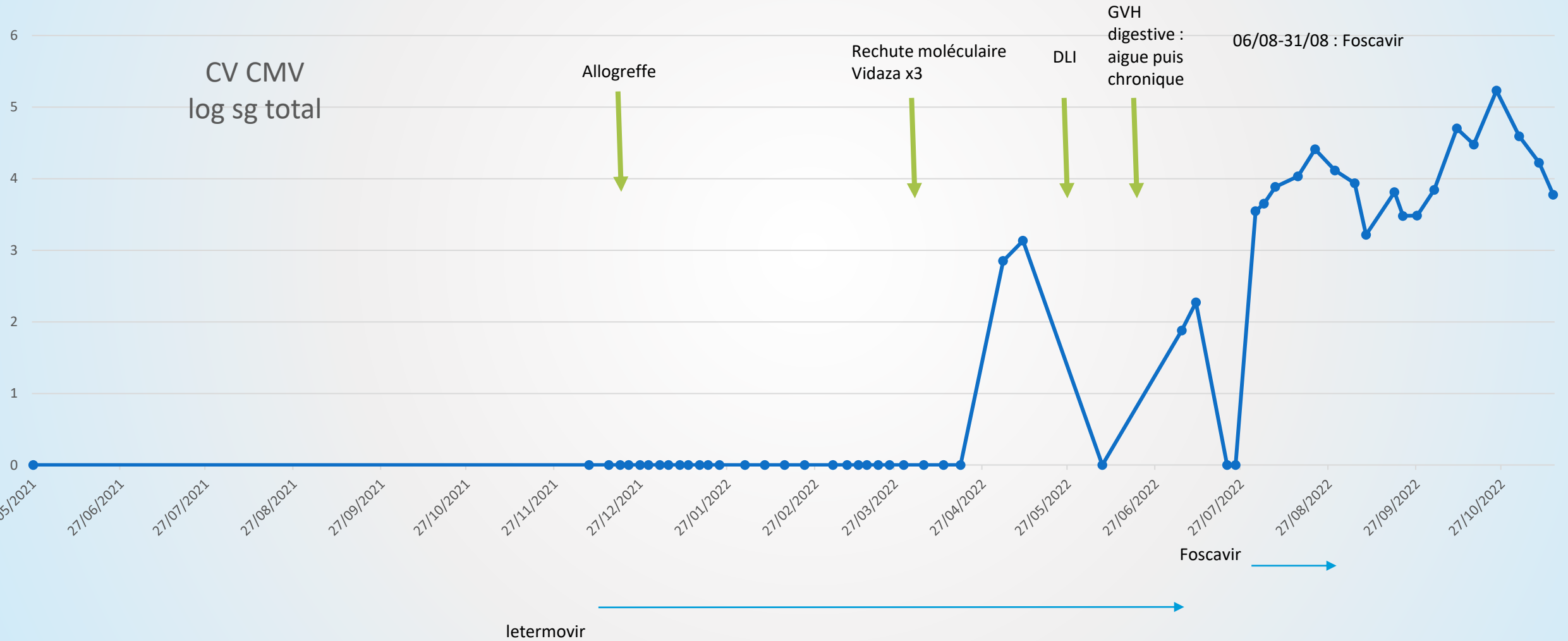
Mme L, 38 ans

- 02/22 : réactivation EBV : 2 injections de Rituximab
- 03/22 : 18 000 plq/mm³, signe de la houppe mentonnière
- Hospitalisation : pancytopénique : Nplate, G-CSF, transfusions
- 04/22 myélogramme : pas de rechute cytologique, mais MRD + dans la moelle à 0,0043% : récurrence moléculaire
- Arrêt des corticoïdes, 3 cures d'azacitidine (Vidaza), DLI x2 en 06/22 et 07/22
- Hospitalisation en hématologie 09/07/22 : diarrhée sur GVH digestive
- Anapath endoscopies : GVH
- Bilan infectieux : RAS
- Aplasie fébrile 16/07/22

Mme L, 38 ans

- 20/07/22 : GVH digestive : Dexaméthasone 70 mgX2/j
- Persistance diarrhée : + Ruxolitinib (Jakavi) 26/07
- 08/08/22 : Décroissance corticothérapie
- Réactivation CMV sous corticoïdes : introduction Foscarnet 06/08/22
- Pas de maladie à CMV retrouvée
- Covid +
- Transfert en maladies infectieuses 09/08/22 au 29/12/22

Mme L, évolution de la CV CMV sur sang total



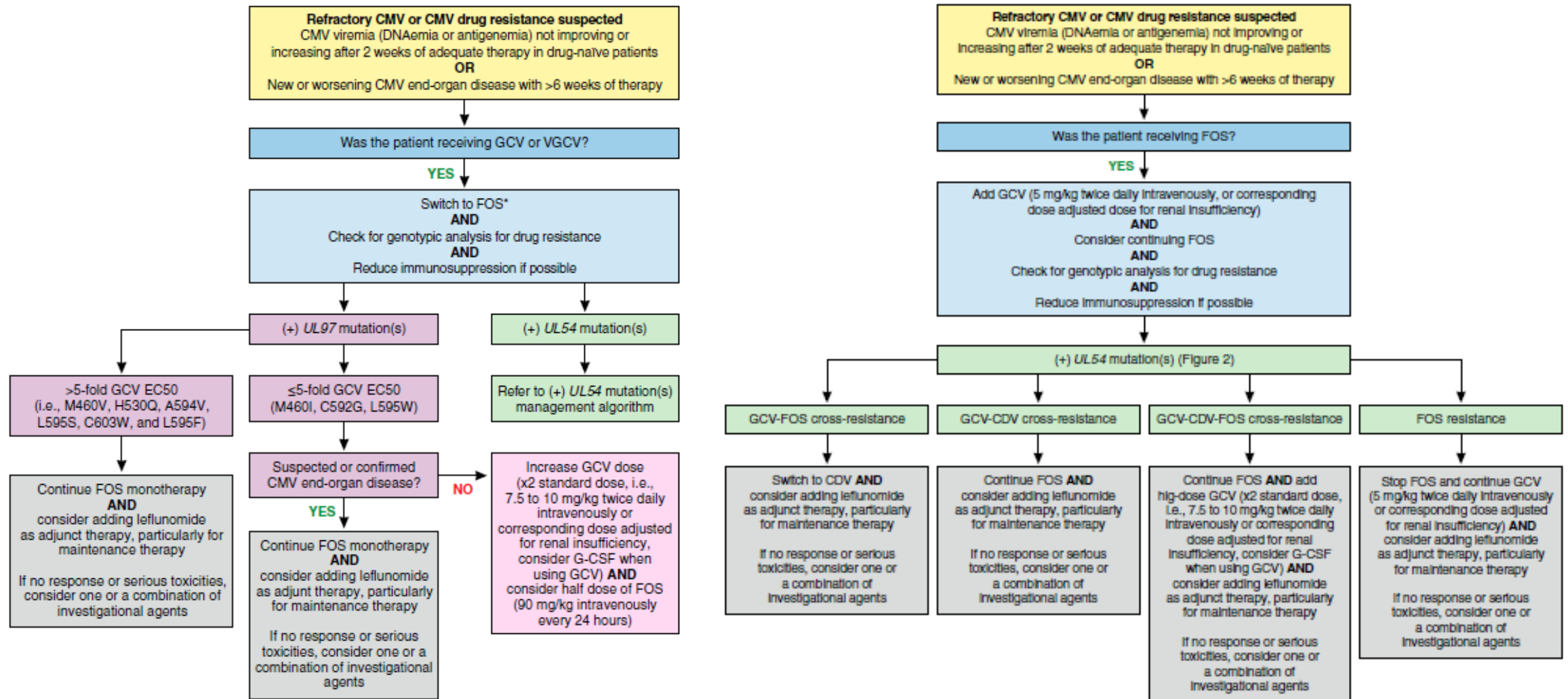
Question 1 : pas de baisse de la réplication CMV pendant 3 semaines sous Foscavir : que faites-vous?

- Baisse de l'immunosuppression si possible
- Génotype de résistance CMV
- Augmenter les doses?
- Changement pour ganciclovir
- Bithérapie
- Cidofovir
- Autre traitement ?

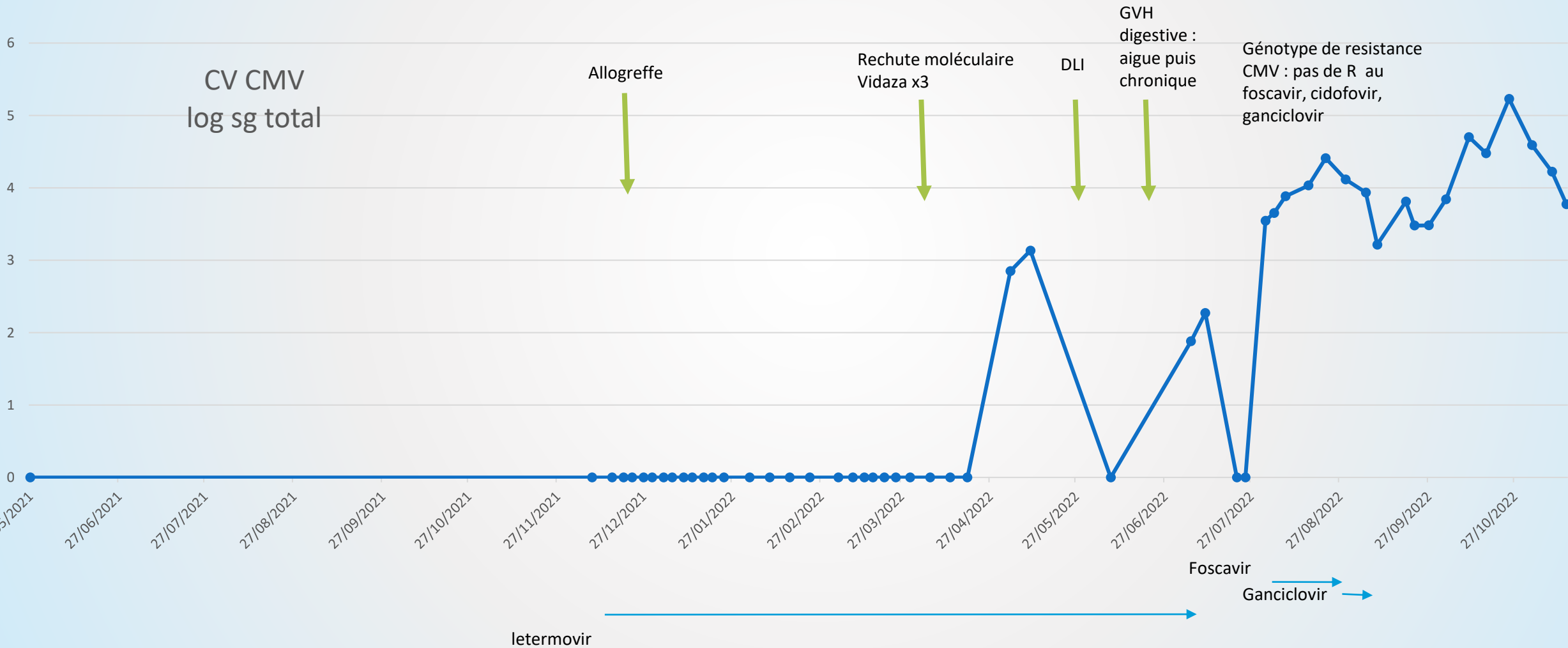
Définitions

- Infection à CMV réfractaire:
 - Augmentation > 1 log de la virémie CMV **après > 2 semaines** de traitement approprié
 - «Probable infection à CMV réfractaire» : échec de décroissance de > 1 log de la virémie
- Infection à CMV résistante:
 - Résistance virologique prouvée aux antiviraux

Recommandations actuelles



Switch pour ganciclovir le 31/08 : à J9 agranulocytose malgré G-CSF

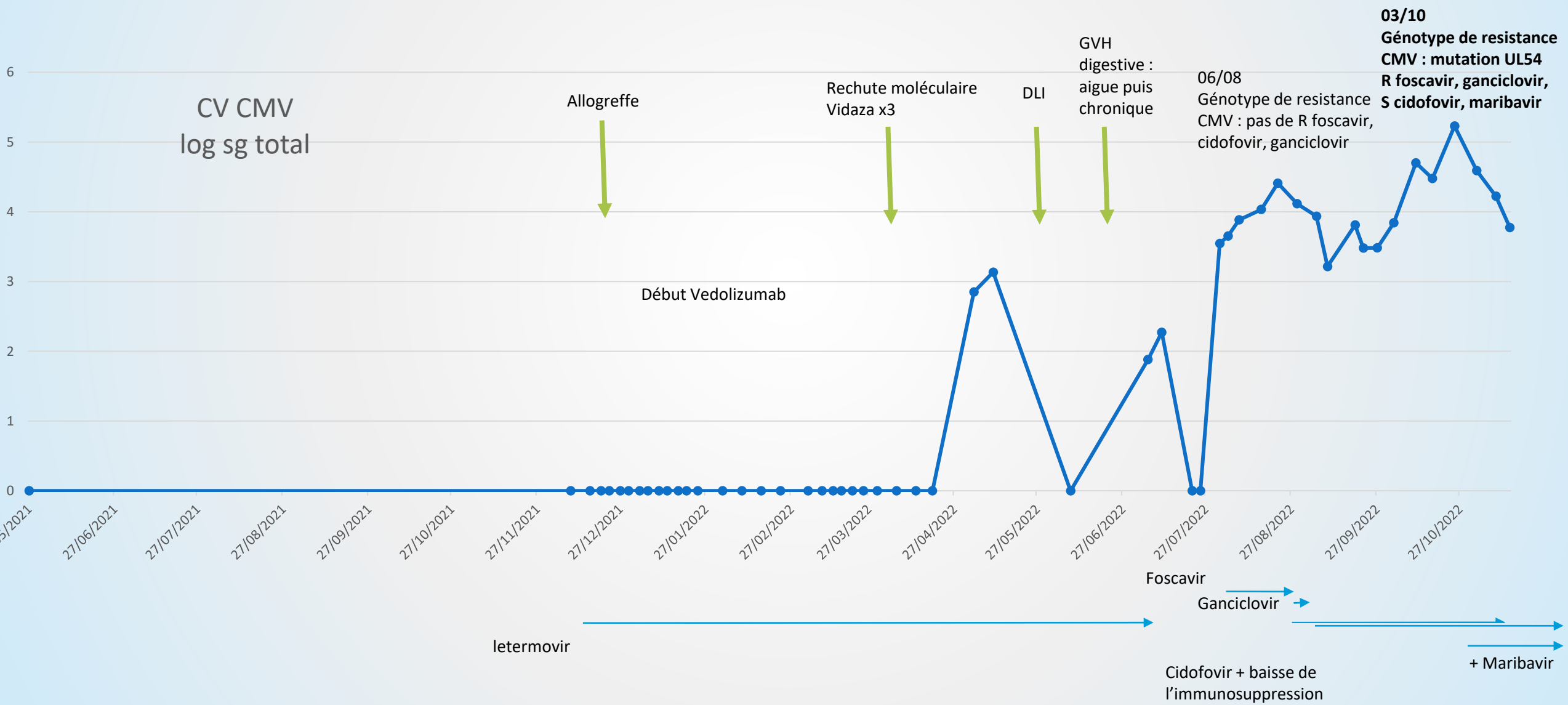


Question 2 : Echech du Foscavir et toxicité médullaire du ganciclovir : quelles options?

- G-CSF tous les jours et reprendre le ganciclovir dès que possible
- Foscavir
- Cidofovir
- Maribavir
- Letermovir
- Leflunomide ?
- Autres options?

Cidofovir à partir du 14/09 au 09/12/22 + baisse de l'immunosuppression

Cidofovir + maribavir 29/10 au 11/12/22

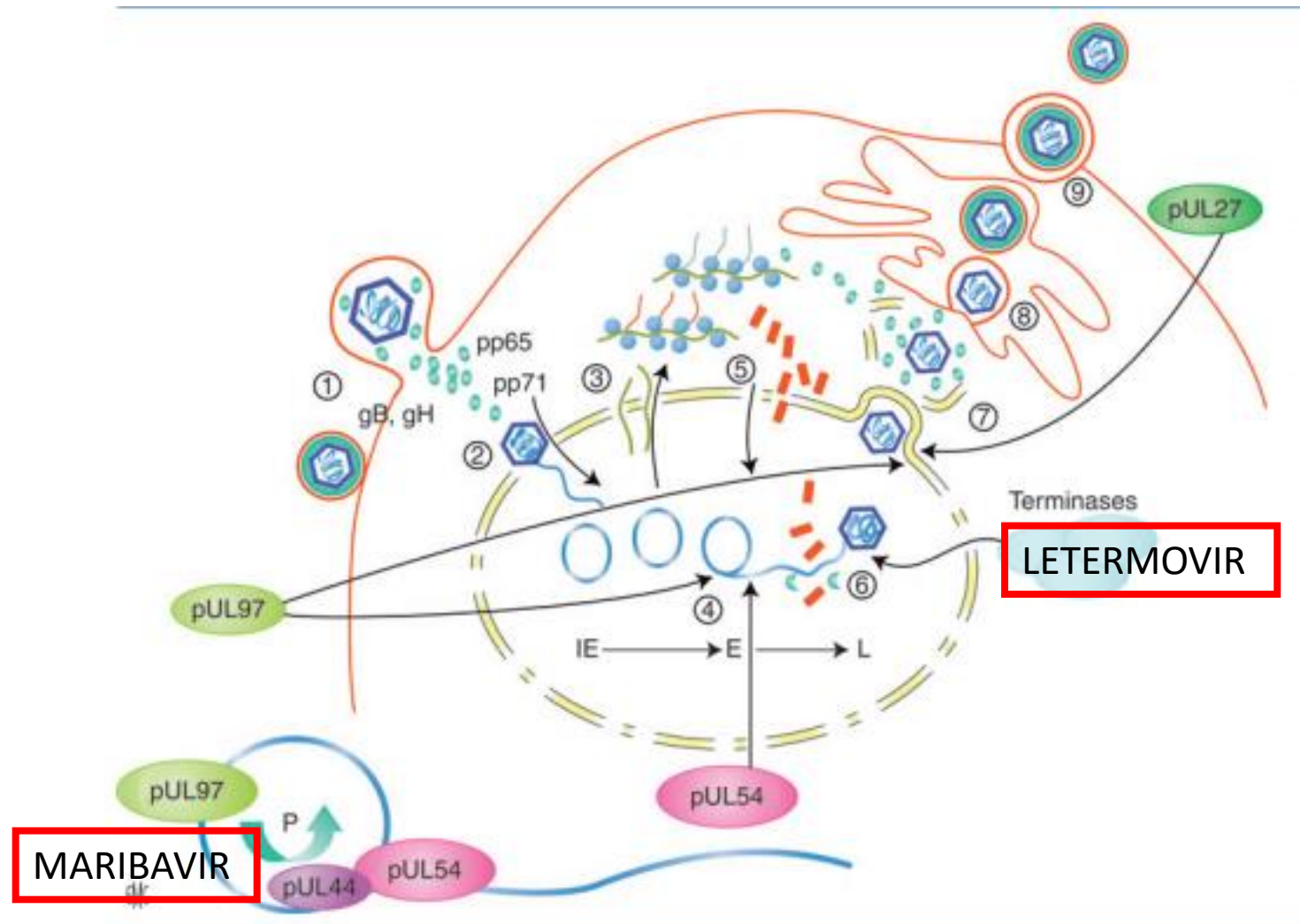


Cidofovir à partir du 14/09 au 09/12/22 + baisse de l'immunosuppression
Cidofovir + maribavir 29/10 au 11/12/22

- Sous cidofovir : amélioration modérée, notamment sur le plan digestif, avec peu d'effet sur la CV CMV mais traitement efficace sur la CV adénovirus
- Devant l'absence de décroissance franche de la CV CMV : génotype de résistance du CMV et demande d'ATU du maribavir
- Génotype de résistance : S Cidofovir et maribavir, mutation sur l'UL 54 avec R Foscavir + ganciclovir

Maribavir

- Mécanisme d'action unique: inhibition kinase UL97:
- Inhibition sortie des particules virales du noyau
- Inhibition phosphorylation UL44
- Efficacité sur souches de CMV GCV-R
- Cross résistance avec GCV possible
- Antagonisme avec GCV !



Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation

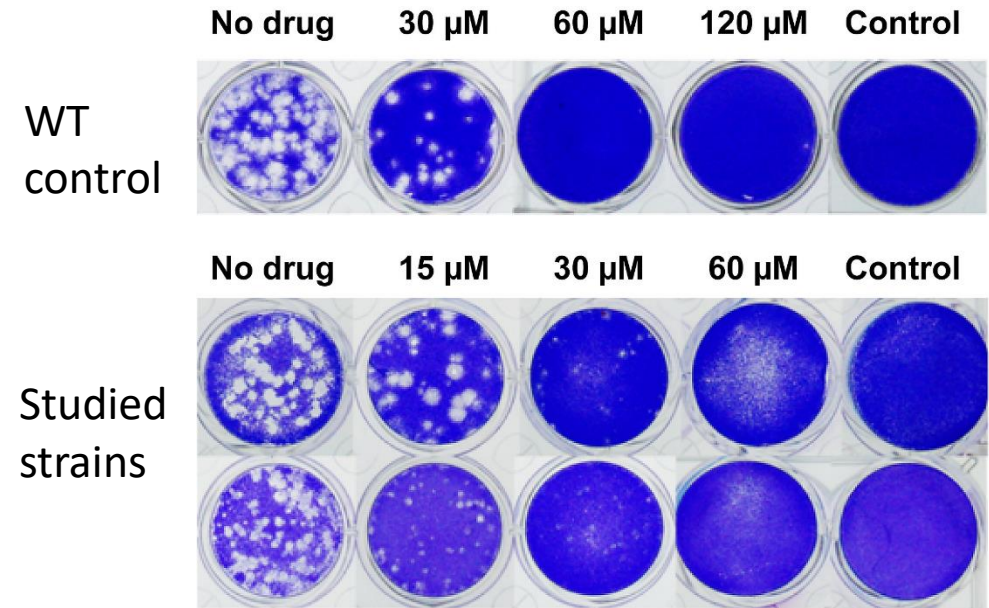
Johan Maertens, M.D., Catherine Cordonnier, M.D., Peter Jaksch, M.D.,
Kavier Poiré, M.D., Marc Uknis, M.D., Jingyang Wu, M.S., Anna Wijatyk, M.D.,
Faouzi Saliba, M.D., Oliver Witzke, M.D., and Stephen Villano, M.D.

- Phase 2, randomisé double aveugle, 3 doses de maribavir vs valganciclovir

161 patients avec virémie isolée : traitement pré-emptif Randomisation 3 bras de dose de maribavir et valganciclovir				Valganciclovir
Dose	400mg 1-0-1	800mg 1-0-1	1200mg 1-0-1	
Allogreffés (D/R+ et D+/R-) N	20	21	20	21
SOT	20	19	19	19
CV CMV à baseline (log copies/ml)	3, 56 ± 0,85	3, 69 ± 0,96	3, 64 ± 0,92	3, 57 ± 0,84
Indélectabilité à 6 semaines	79%	83%	74%	67% NS
Récurrences ultérieures	30%	24% (2 patients : mutation +)	13%	18%
% AE grade 3-4	40%	42%	49%	32%
%AE avec arrêt de traitement	30%	12%	26%	12%

La résistance virologique – phénotypique

- **GOLD STANDARD**
- Méthode : **Plaque Reduction Assay (PRA)**
- Avantage:
 - confirme la résistance « réelle » de la souche
 - **donne un IC50**
- Limites
 - Très long (>3 semaines), cher
 - Encore plus compliqué pour les souches « cliniques »
 - Peu standardisé



La résistance virologique – génotypique

- **PRATIQUE CLINIQUE ACTUELLE**

- Intérêt p/r à la résistance phénotypique

- Rapide
- De + en + standardisé

- Limites

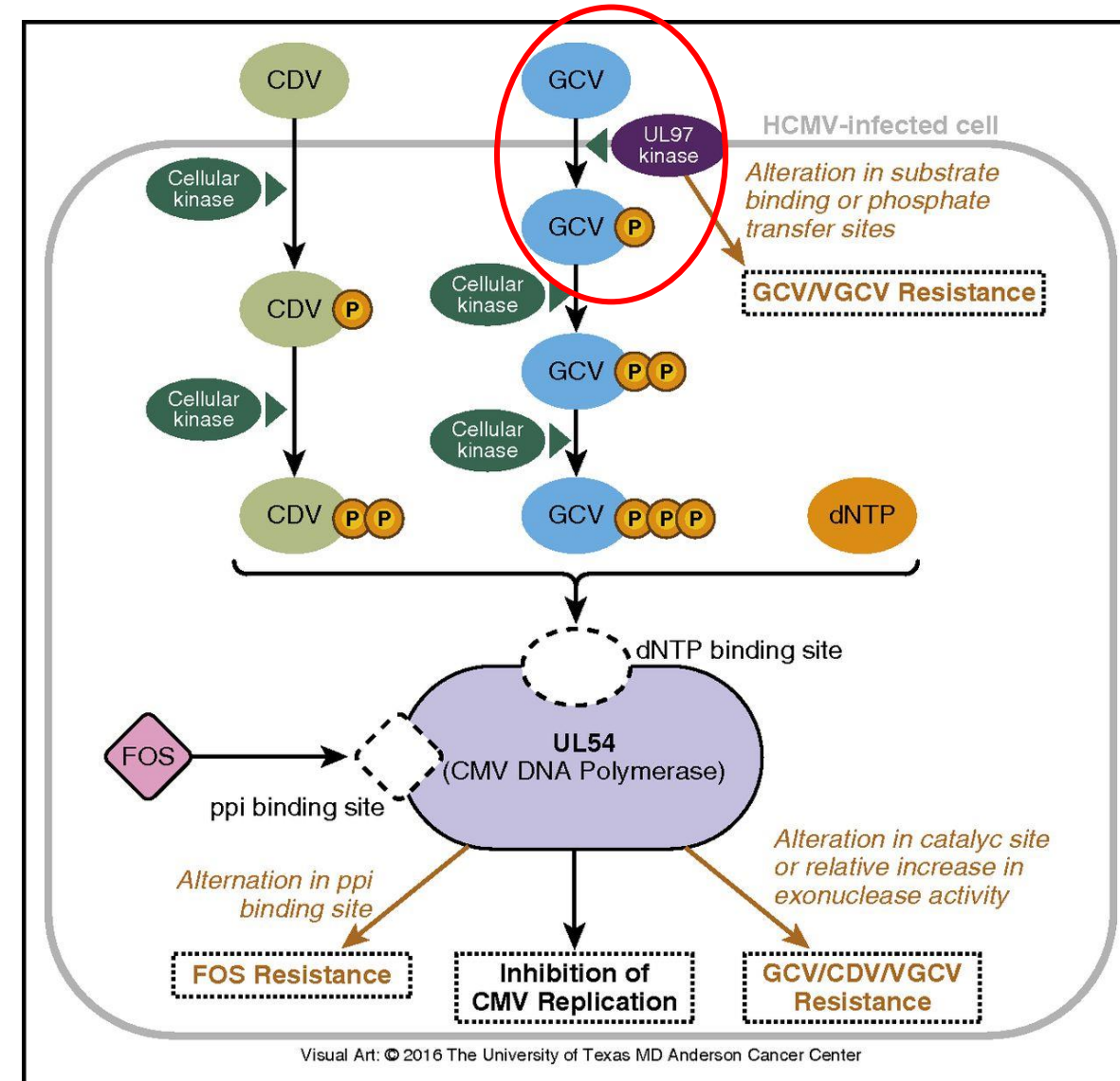
- Faux négatifs: seuils de sensibilité (UI/mL, % souche mutée dans l'échantillon)
- Amplitude de séquençage : « on ne recherche que ce qu'on connaît »
- Faux positifs: polymorphismes simples ?

→ Nécessite connaissance du caractère pathologique des mutations (virologue expert)

La résistance au ganciclovir

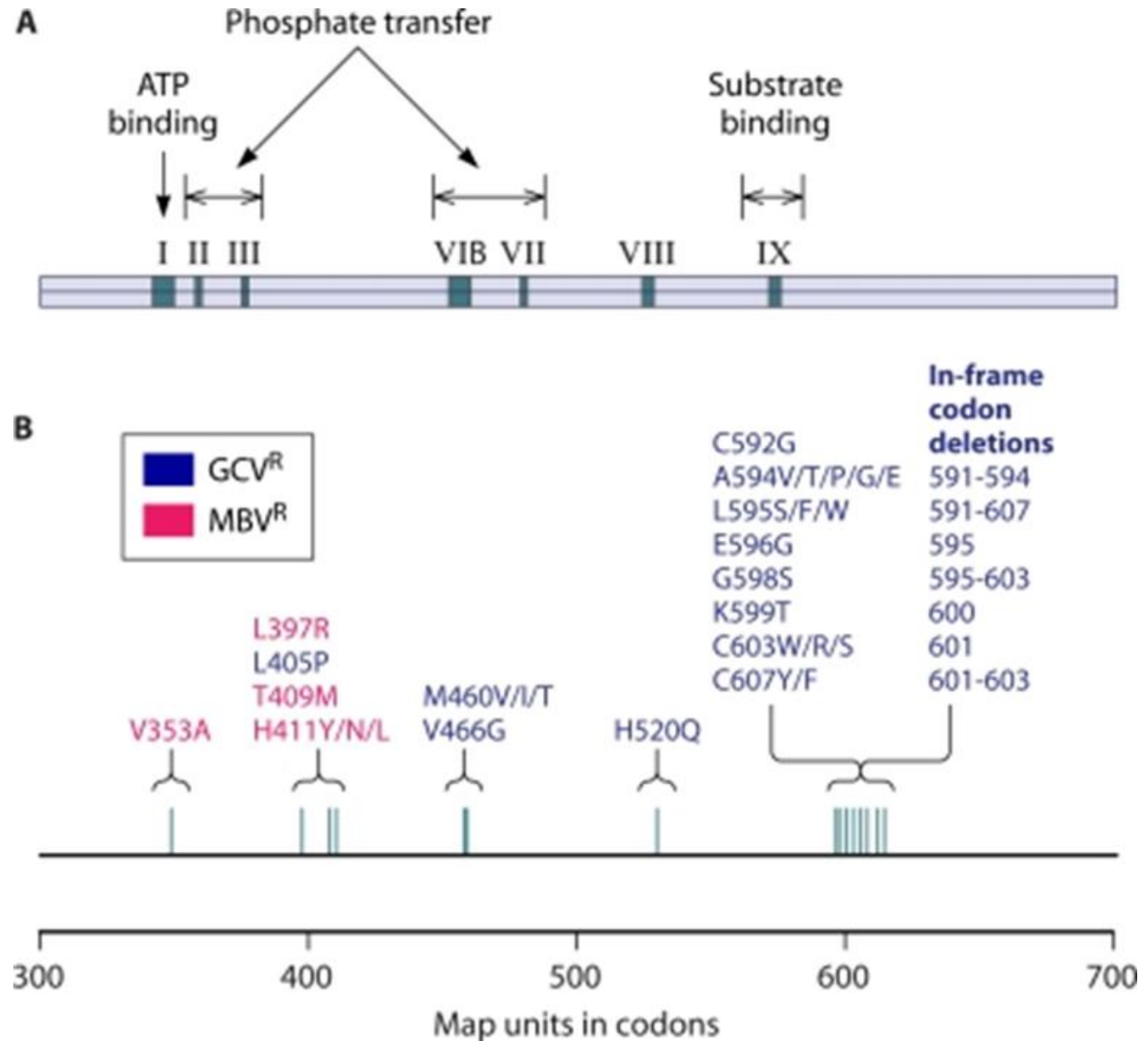
+++ Mutation UL97 (kinase virale) :

- Plusieurs mécanismes
 - Par diminution d'affinité K/substrat
 - Par diminution activité kinase
- Des niveaux de résistance variable
 - > augmentation de dose ?
- Des mutations « canoniques »
7 mutations: >80% des cas
 - > Identification « facile »



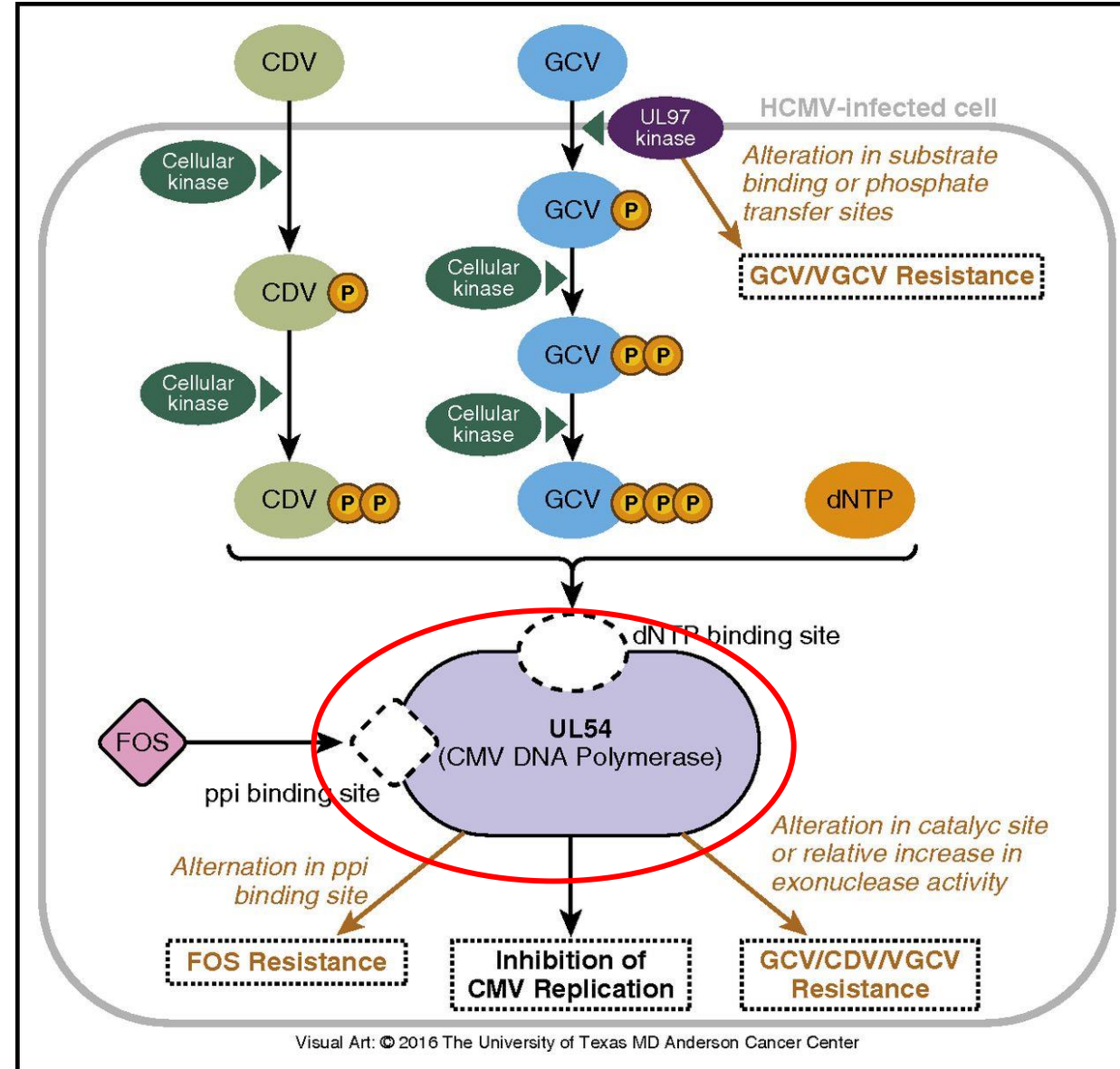
Mutations pUL97

- >80% des cas: 7 mutations
- Niveau de résistance connu
- Interprétation « facile »



Mutations pUL54 et résistances croisées

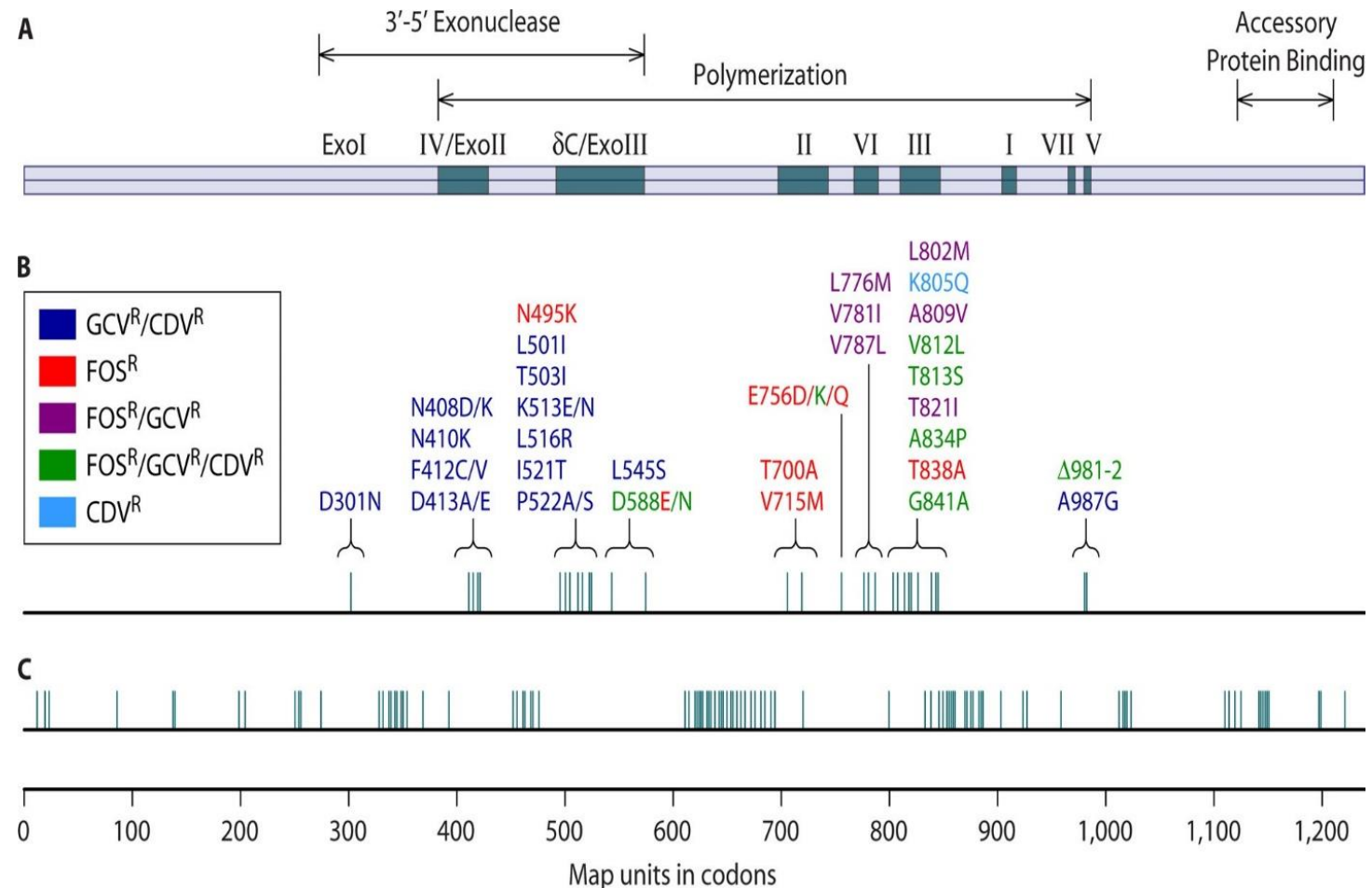
- Tous les anti-CMV « approuvés » ciblent pUL54
 - > possibilité théorique de cross résistance
- Résistance au GCV (quasi) toujours additionnelle



Mutations pUL54 en pratique

- Plusieurs mécanismes de résistance :
 - Site liaison PPI
 - Diminution activité Pol
 - Augmentation activité ExoN

- Recherche génotypique plus extensive (env 700 codons)
- Pas de mutations canoniques
- Nécessite virologue expert ++

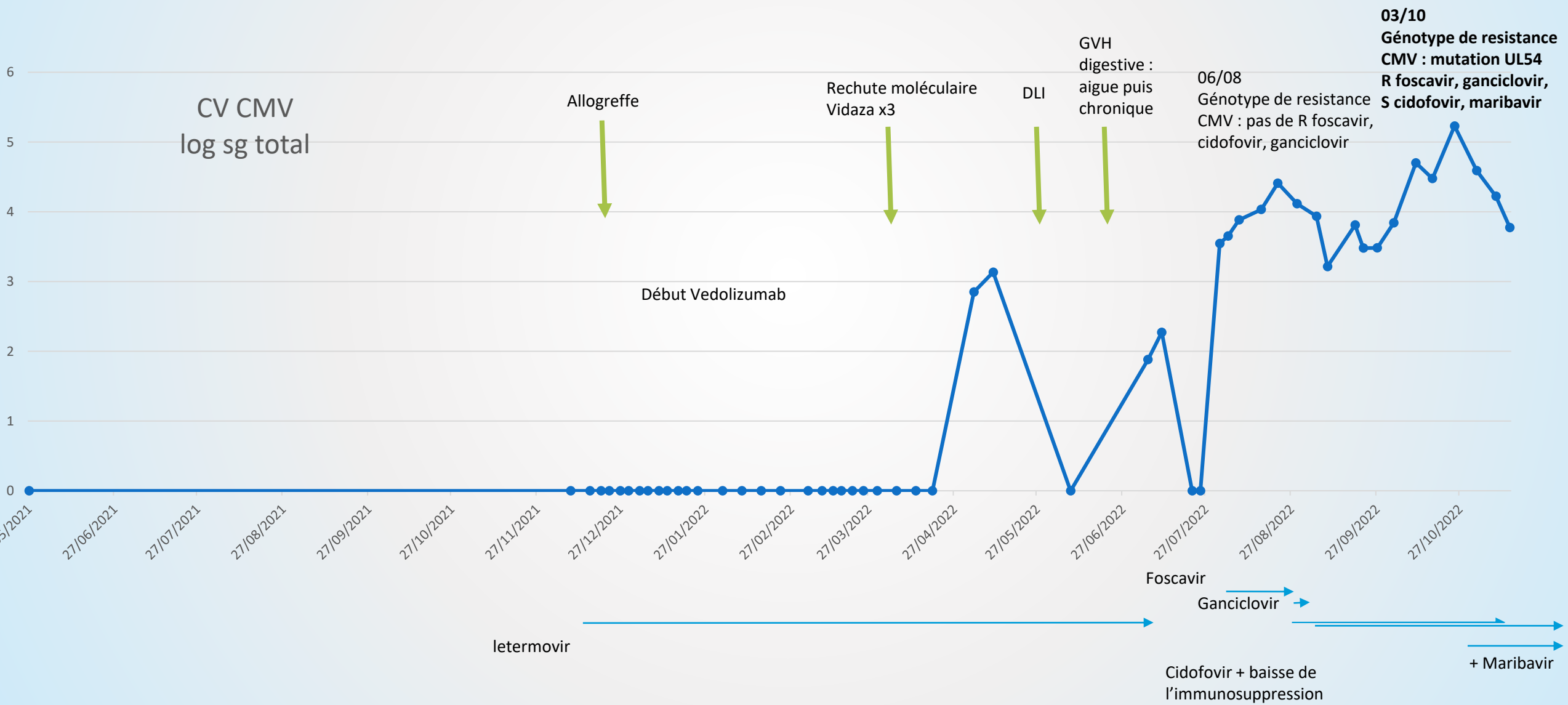


Evolution de Mme L, Sept-Nov 2022

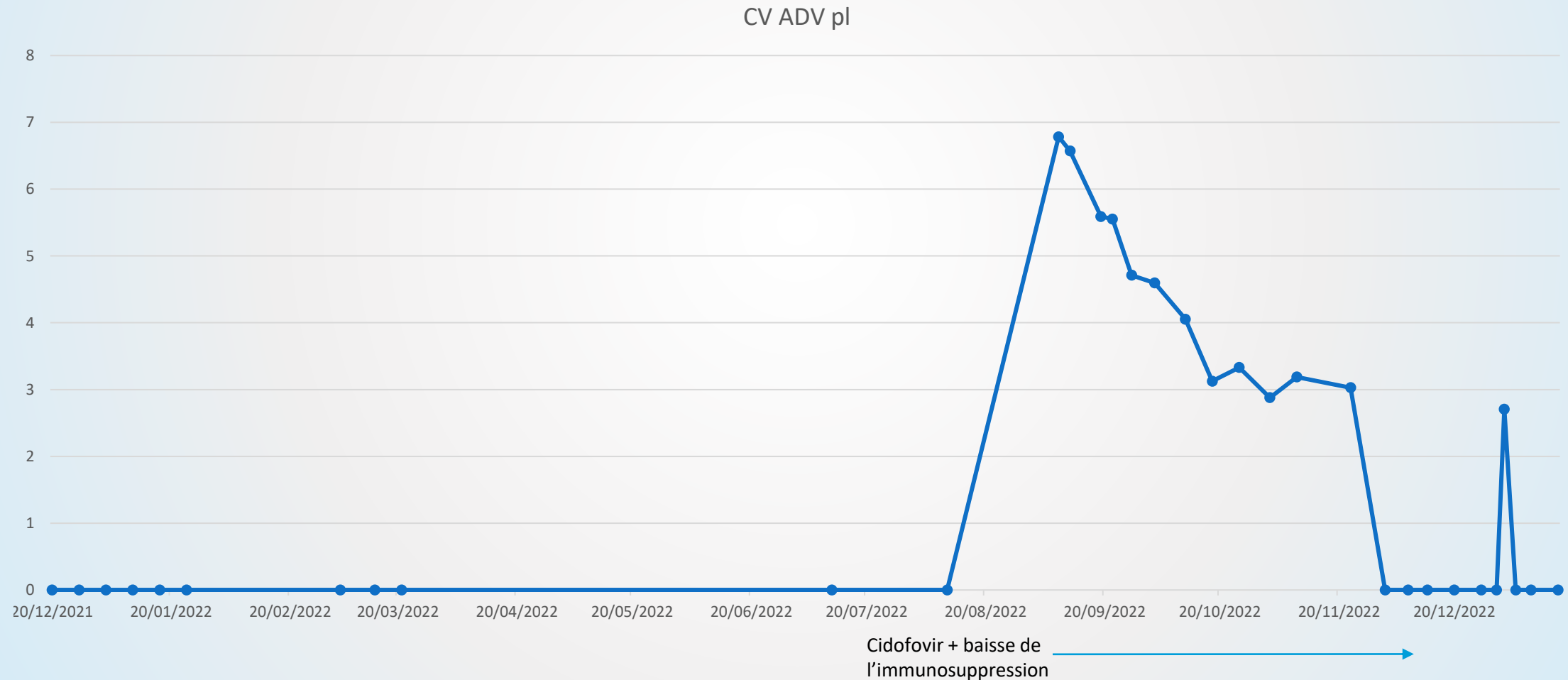
- AEG +++
- Diminution des diarrhées fin Septembre puis début Octobre
- Reprise des diarrhées (3-4 selles/j) puis majoration des douleurs abdominales par la suite
- Syndrome subocclusif sur sténoses étagées du grêle
- Multiples épisodes de bactériémies + plusieurs fongémies
- Bicytopénie marquée, dépendance ++ envers les transfusions
- 08/22 : 200 lymphocytes totaux/mm³, zenith 6170/mm³ le 31/10, immunophénotypage 18/10 : T CD8+, CD57+
- La patiente reste virémique pour le CMV + pour l'adénovirus malgré le cidofovir

Cidofovir à partir du 14/09 au 09/12/22 + baisse de l'immunosuppression

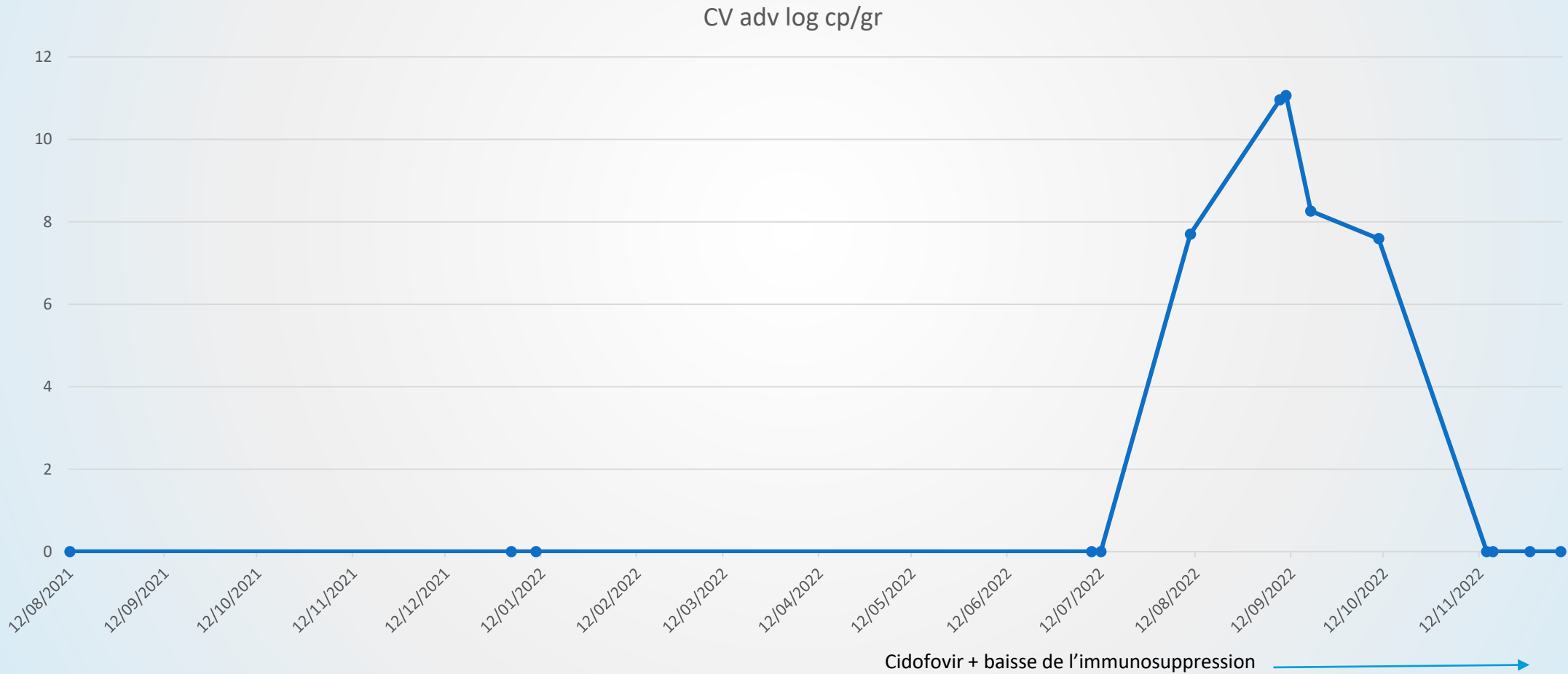
Cidofovir + maribavir 29/10 au 11/12/22



Evolution de la CV adénovirus dans le plasma en log copies/ml



Evolution de la CV adénovirus dans les selles en log copies/ml



Question 3. Que dites-vous à la famille?

- C'est foutu
- On rajoute un autre antiviral
- On essaie une immunothérapie anti CMV + adénovirus?

Immunothérapie anti-CMV

- Immunité cellulaire anti-CMV défaillante:

- LT anti-CMV du receveur :

Très peu nombreux (post conditionnement)

Détruits par alloréactivité

- LT anti-CMV du donneur:

Présence initiale ?

Faible nombre, expansion rendue difficile par les immunosuppresseurs

- Reconstituer cette immunité par transfert de LT anti-CMV ?

- Autologues: risque de rejet/destruction allogénique ?

- Si DLI standard : GVHD ↗ +++

→ Nécessité de **CTL allogéniques CMV-spécifiques non alloréactifs**

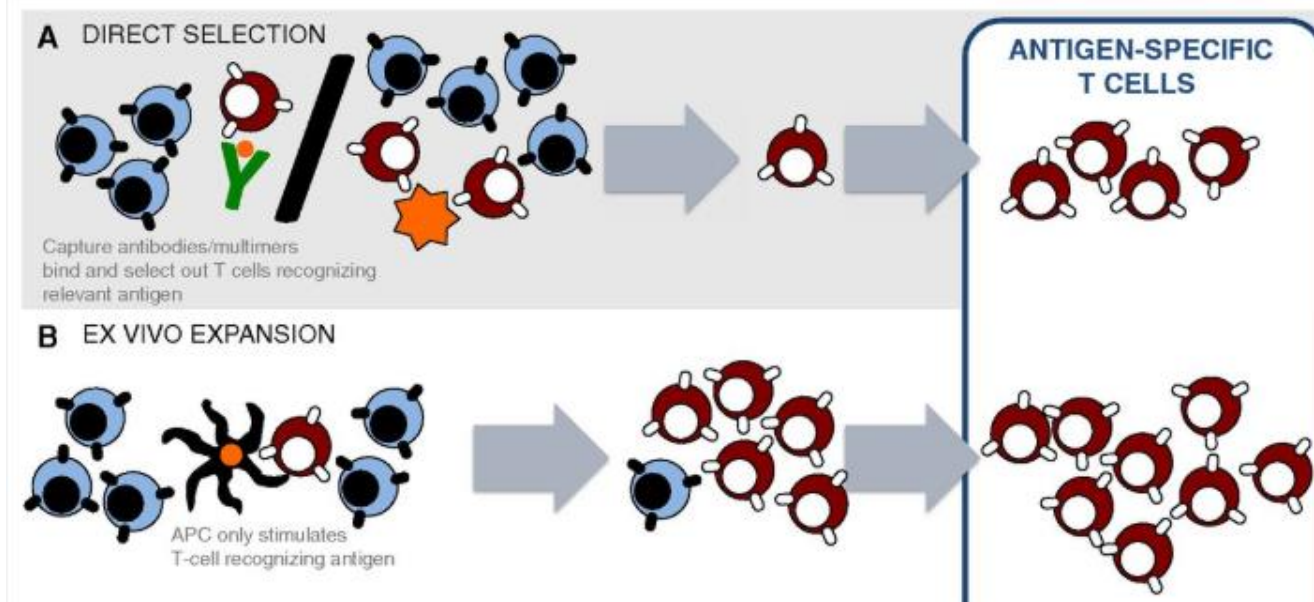
Deux principales techniques de production

Expansion ex-vivo

- 1- Prélèvement de PBMCs du donneur
- 2- Culture avec Ag viraux
- 3-Stimulations répétées pour obtenir la prolifération de LT CMV-spécifiques

Sélection par IFN γ

- 1-Prélèvement de PBMCs du donneur
- 2- Stimulation courte avec Ag viraux
- 3-Capture magnétique après marquage avec Ac anti IFN γ porteur de bille



Sélection par multimères

Idem mais sélection par complexe HLA-peptide
Inconvénients: uniquement CD8, restriction HLA

Adapted from:
Bollard, C. M. & Heslop, H. E. *Blood* 2016.

Immunocompromised host section: Adoptive T-cell therapy for dsDNA viruses in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

Carla S. Walt^{a,b,c,*}, Claudia Stuehler^{a,*}, Darya Palianina^a,
and Nina Khanna^{a,b,c}

Volume 35 • Number 4 • August 2022

Table 1. Clinical studies for dsDNA virus-specific T cell therapy in allogeneic HCT recipients

Virus	Diagnosis	Number of studies (n)	Number of patients (n)	Strategy	Donor	Outcome (PR + CR) ^b (%; n/N ^a)	De novo or recurrent GvHD (%; n/N ^a)	Ref.
CMV	Mainly refractory infection or disease	39	516	Ex vivo exp./CCS/multimer	HCT/3rd party	71% (365/512)	16% (55/346)	[21,30,34,35,43–47 ^{***} ,49,50,52,55,60,70,71,94–116]
EBV	PTLD	20	173	Ex vivo exp./CCS/multimer	HCT/3rd party	72% (125/173)	8% (12/145)	[23,26,35,42 ^{***} ,49,50,53,54,64,95 ^{***} ,99,103,117–124]
	PID	1	20	Ex vivo exp./multimer	HCT/3rd party	65% (13/20)	15% (3/20)	[107]
	Lymphoma	4	15	Ex vivo exp.	HCT/3rd party	43% (6/14)	7% (1/15)	[34,125–127]
AdV	Mainly disseminated disease	10	63	Ex vivo exp./CCS/multimer	HCT/3rd party	75% (46/61)	6% (4/63)	[31,34,49,51,99,103,116,128–130]
BKPyV	Mainly refractory disease	5	120	Ex vivo exp./CCS	HCT/3rd party	86% (95/110)	5% (6/120)	[36 ^{***} ,37 ^{***} ,44,50,131]
JCPyV	Refractory disease	5	7	Ex vivo exp./CCS	HCT/3rd party	86% (6/7)	0% (0/7)	[38 ^{***} ,39 ^{***} ,41 ^{***} ,132,133]
HHV-6	One pts. with encephalitis	2	4	Ex vivo exp.	HCT/3rd party	100% (3/3)	0% (0/3)	[44,50]

CCS, cytokine capture system; CR, complete response; exp., expansion; GVHD, graft-versus-host-disease; HCT, hematopoietic cell transplant; multimer, multimer selection; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; PR, partial response; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder.

^aOnly evaluable patients shown.

^bCR is defined as complete resolution of symptoms, viremia and if applicable radiological manifestations, whereas PR as partial response in stable viral loads or radiological imaging.

Immunocompromised host section: Adoptive T-cell therapy for dsDNA viruses in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients

Carla S. Walti^{a,b,c,*}, Claudia Stuehler^{a,*}, Darya Palianina^a,
and Nina Khanna^{a,b,c}

Volume 35 • Number 4 • August 2022

Immunocompromised host section adoptive Walti *et al.*

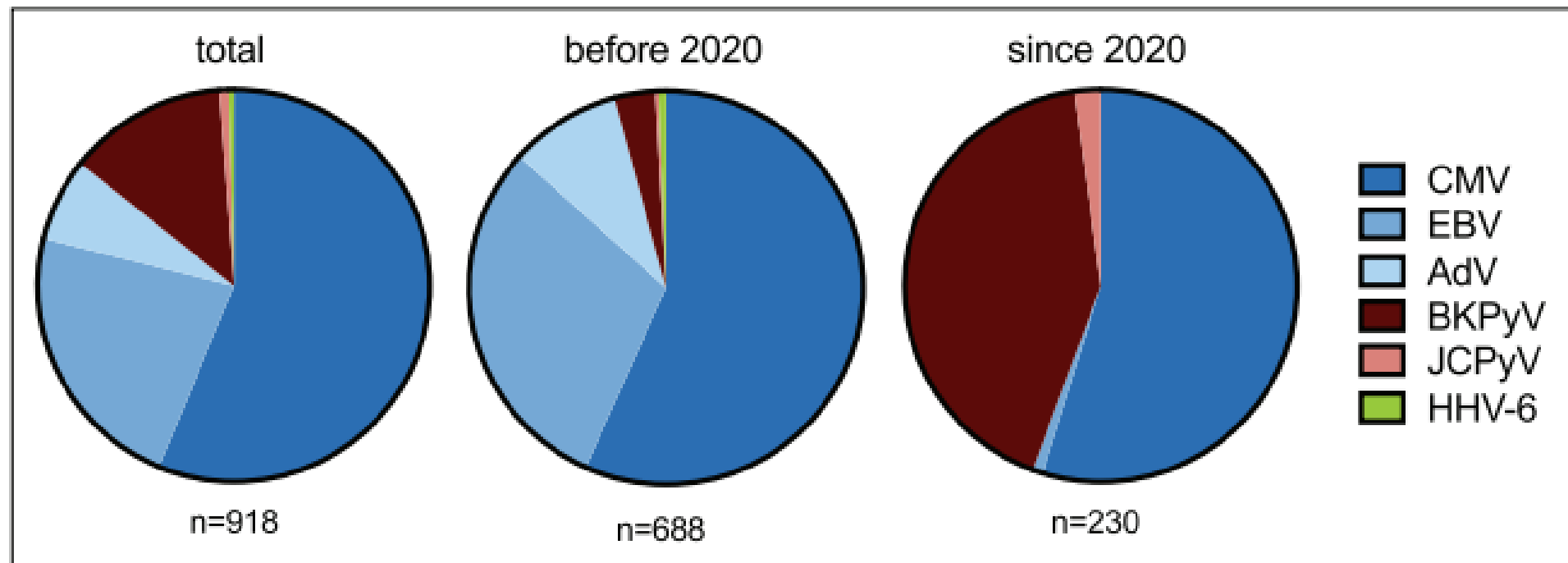
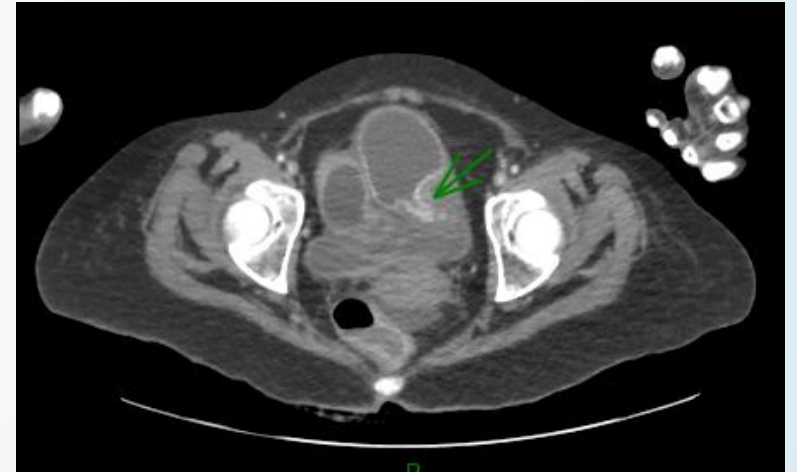
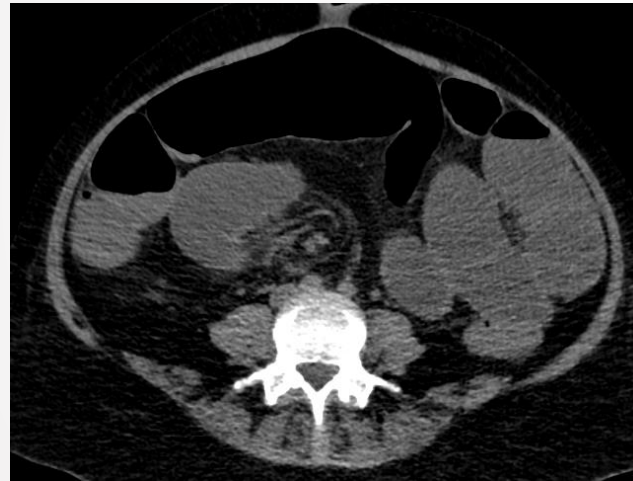


FIGURE 3. Published cases of preemptive and therapeutic adoptive T-cell therapy before and since 2020. *n* indicates number of treated patients.

CTL bivalents adénovirus + CMV le 18/11/2022, protocole TRACE

- CTL bivalents adénovirus + CMV le 18/11/2022
- Récidive des douls abdo 26/11 , syndrome occlusif le 02/12, échec d'un ttt médical



- Laparotomie exploratrice 05/12, résection de 5 cm de grêle de la jonction iléo-caecale + iléostomie
- Anapath : lésions pseudoinflammatoires à type de bourgeon charnu + lésions de nécrose ischémique débutante, non spécifiques, de nature cicatricielle, probablement en rapport avec l'atteinte grêliques initiale (GVH? Infectieuse?)

Différents traitements anti CMV

Génotype de résistance CMV :
1 mutation sur le gène UL97 avec résistance
au maribavir+ mutation sur le gène UL54 en
position G841 : résistance au ganciclovir,
foscavir et cidofovir

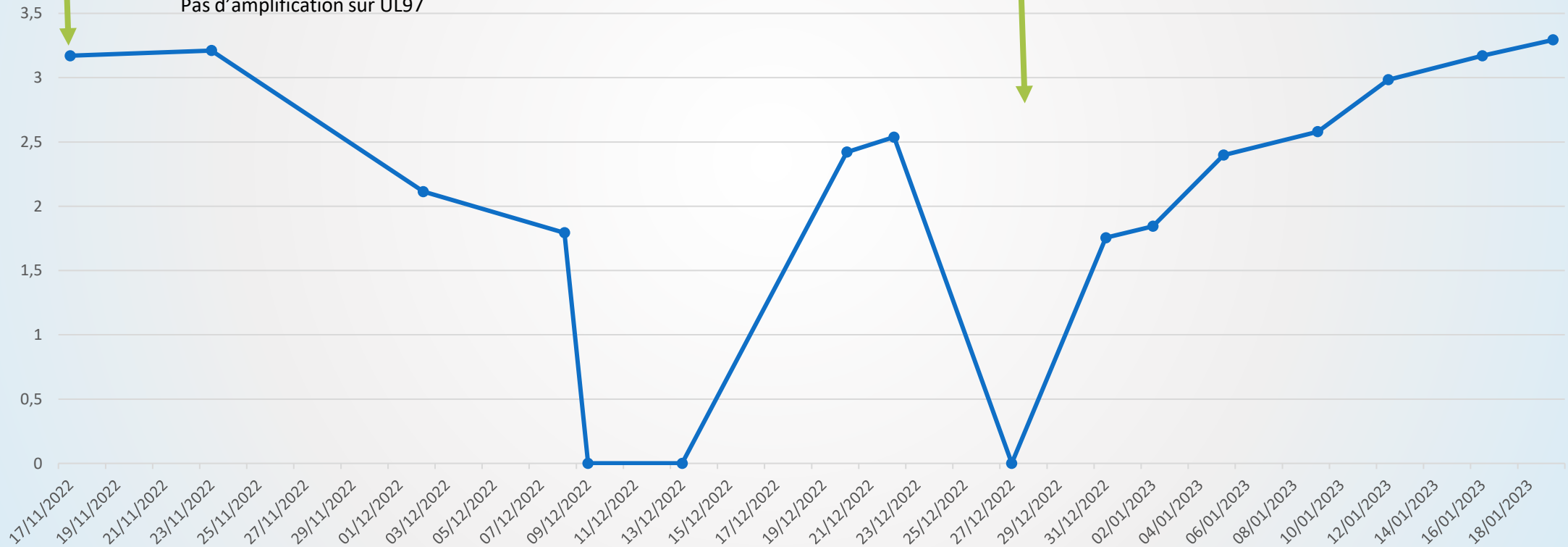
Injection CTL/placebo protocole TRACE

23/11

Génotype de résistance CMV :
pas de mutation UL54
Pas d'amplification sur UL97

CV CMV
log plasma

Début Vedolizumab + maribavir
per os probablement mal
absorbé 16/01/2023

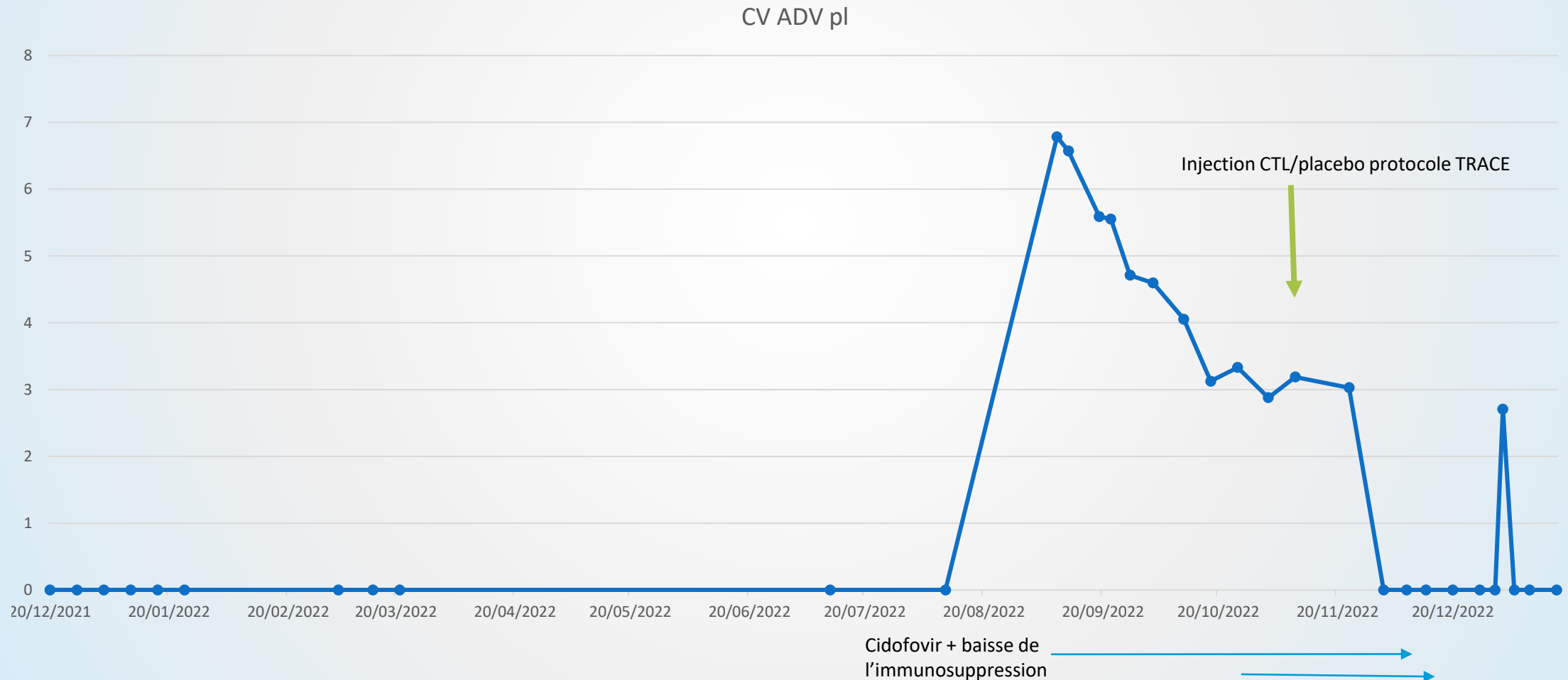


Cidofovir + maribavir

letermovir

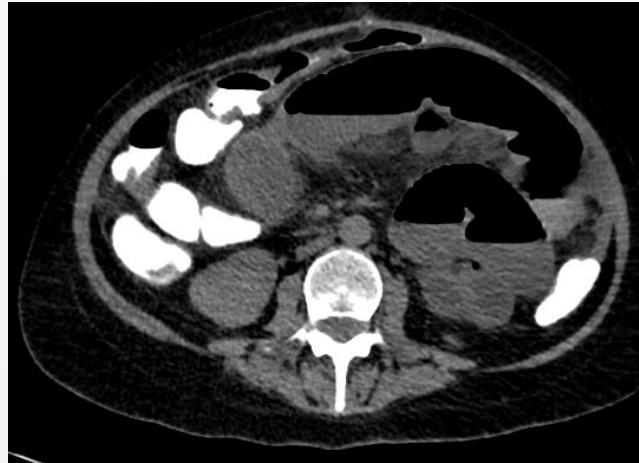
Maribavir

Evolution de la CV adénovirus dans le plasma en log copies/ml



Cliniquement

- 22/12 : nouveau syndrome occlusif, SNG en aspiration
- Scanner : multiples zones de sténose, la + distale et la + serrée se trouvant juste en amont de la stomie
- 22/12 : sonde de Fowley à travers la sténose-reprise du transit



- Initiation de Vedolizumab en remplacement de l'etanercept 1^{ère} injection 28/12/22 (avis gastro + hémato sur probable GVH digestive résiduelle)

Différents traitements anti CMV

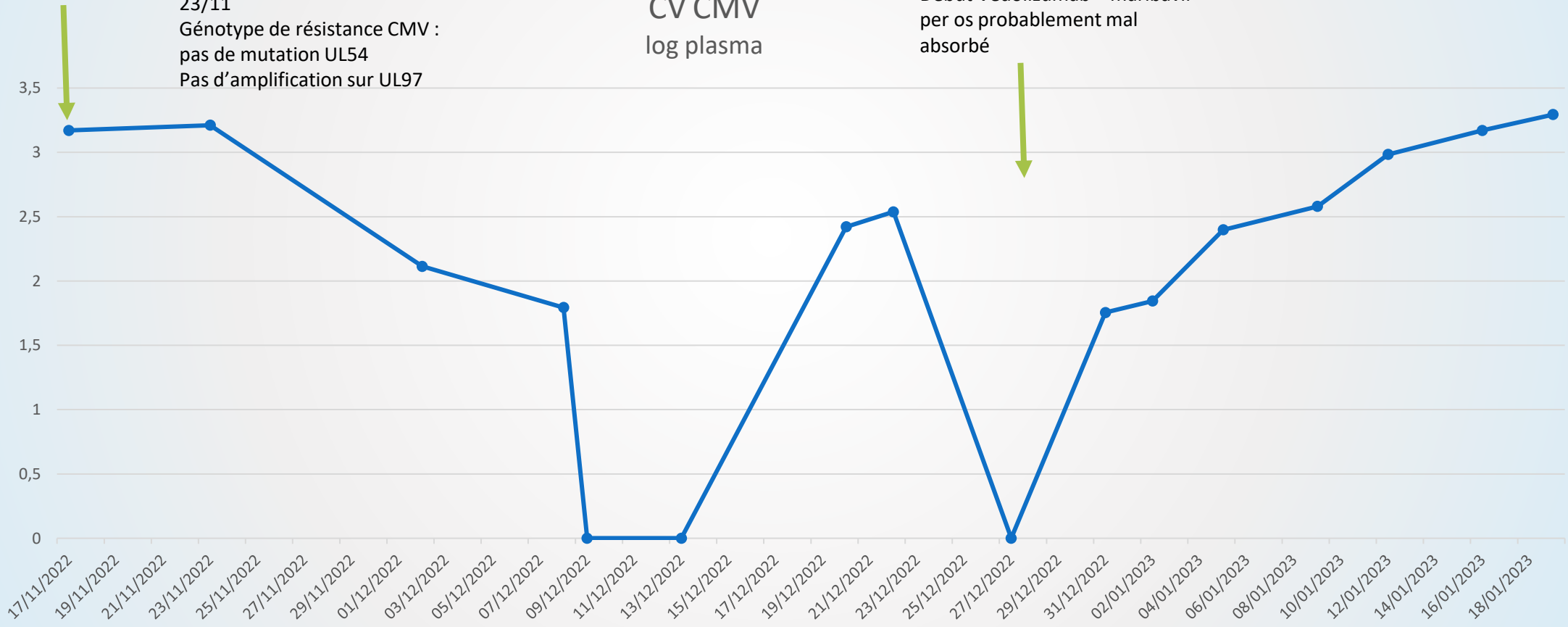
Génotype de résistance CMV :
 1 mutation sur le gène UL97 avec résistance
 au maribavir+ mutation sur le gène UL54 en
 position G841 : résistance au ganciclovir,
 foscavir et cidofovir

Injection CTL/placebo protocole TRACE

23/11
 Génotype de résistance CMV :
 pas de mutation UL54
 Pas d'amplification sur UL97

CV CMV
 log plasma

Début Vedolizumab + maribavir
 per os probablement mal
 absorbé



Cidofovir + maribavir

letermovir

Maribavir

Et à la fin c'est le CMV qui gagne....

- Résection de ≥ 2 m de sténose grêlique aurait été nécessaire, mais impossible
- Endoscopie digestive par l'iléostomie 19/01/23 : lésions purpuriques du grêle + polypes d'allure inflammatoire ulcérés + sténose avec ulcérations circonférentielles

- Muqueuse d'allure iléale modérément atrophique, sans argument évident pour une GVH active.
- Polype ulcéré et sténose ulcérée montrant des lésions de bourgeon charnu au sein desquelles sont notées quelques cellules au noyau basophile et avec marquage CMV positif.

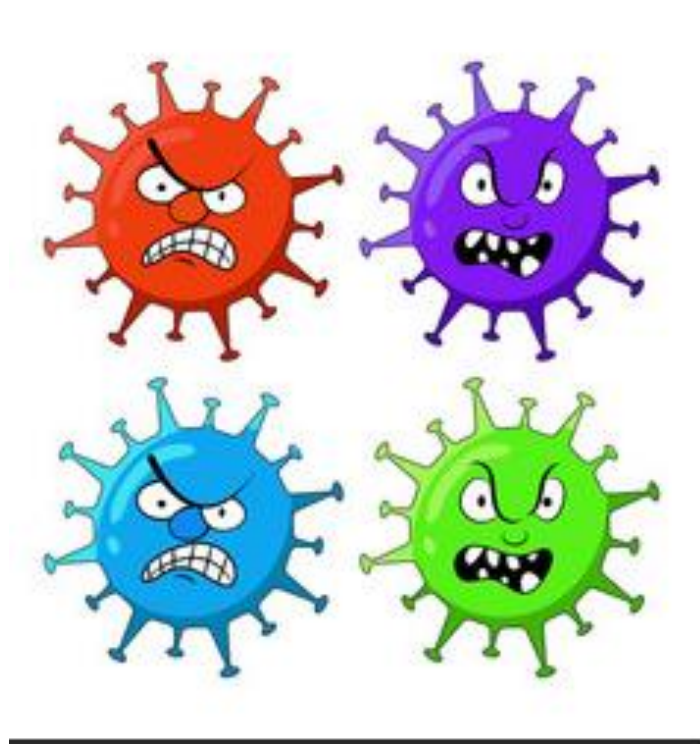
- Génotype de résistance du CMV : 1 mutation sur le gène UL97 avec résistance au maribavir + mutation sur le gène UL54 en position G841 : résistance au ganciclovir, foscavir et cidofovir

Conclusion

- Le CMV reste coriace...
- Intrications GVH/CMV avec des diagnostics restant difficiles
- Les situations de maladie réfractaire CMV : non rares et associées à une mortalité accrue
- Toutes les infections réfractaires ne correspondent pas à la présence d'un virus résistant
- Problématique majeur dans le contrôle du CMV : déficit cellulaire T
- Nécessité de poursuivre les essais sur l'immunothérapie

Merci pour votre attention

- Merci à Clémentine Boccon-Gibod pour certaines diapositives



Génotypes de résistance du CMV

- 23/11/2022 : Absence d'amplification du gène UL97 ne permettant pas l'interprétation de la sensibilité du CMV au ganciclovir. Absence de mutation de résistance sur le gène UL54 : CMV sensible au Foscavir et Cidofovir.
- 03/10/2022 Présence de mutations sur le gène de l'UL54 entraînant une résistance au ganciclovir et au foscarnet en positions E 756 Q, G 841 A. CMV sensible au cidofovir et au maribavir.
- 16/08/2022 Absence de résistance génotypique au ganciclovir, au cidofovir ou au foscarnet.
- 16/01/2023 Présence d'une mutation sur le gène UL97 entraînant une résistance au maribavir. Présence d'une mutation sur le gène UL54 en position G841 entraînant une résistance au ganciclovir, foscavir et cidofovir.

Prise en charge de sa réactivation CMV sans maladie CMV prouvée mais supposée

traitement

- Foscavir 180 mg/kg 06/08 au 31/08/22 : échec virologique
- Ganciclovir 5 mg/kg x2 du 31/08 au 09/09 : agranulocytose
- Foscavir 09/09 au 14/09
- Cidofovir à partir du 14/09 au 09/12/22
- + baisse de l'immunosuppression (nadir prednisone : 2,5 mg/ j à partir du 12/10 + Etanercept)
- Cidofovir + maribavir 29/10 au 11/12/22
- Letermovir 11/12/22 au 20/12/22
- 21/12/22 : maribavir

CV CMV plasmatique

14/11/2022	5951	3,77458995
09/11/2022	16734	4,22359976
02/11/2022	39079	4,59194344
25/10/2022	170128	5,2307758
17/10/2022	30002	4,47715021
11/10/2022	50295	4,70152481
03/10/2022	6968	3,84310814
27/09/2022	3045	3,4835873
22/09/2022	3024	3,48058179
19/09/2022	6475	3,81123977
09/09/2022	1645	3,2161659
05/09/2022	8644	3,93671476
29/08/2022	13070	4,11627559
22/08/2022	25792	4,41148502
16/08/2022	10795	4,03322265
08/08/2022	7671	3,88485198
04/08/2022	4488	3,65205285
01/08/2022	3516	3,54604887
25/07/2022	<62	0
22/07/2022	<62	0
11/07/2022	187	2,27184161
06/07/2022	76	1,88081359
08/06/2022	<62	0
11/05/2022	1360	3,13353891
04/05/2022	709	2,85064624
19/04/2022	<62	0