

Quiz virologie

Laura LEVI

Hôpital Bicêtre

DIU STTPI

Mercredi 15/05/2025

VIH

- Vous voyez en consultation M. M. pour une découverte de VIH.
- Sa charge virale est à 6 log/ml ses CD4 à 502/mm³.
- Il n'a jamais pris la PrEP.
- Le patient est asymptomatique et l'examen sans particularité.
- Quel traitement initial pouvez-vous?
 - Dolutegravir/Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (DTG/TDF/FTC)
 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC)
 - Dolutegravir/Lamivudine
 - Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (RPV/ TDF/FTC)
 - Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (RPV/ TAF/FTC)
 - Cabotegravir/Rilpivirine

VIH

Quel(s) traitement(s) initial pouvez-vous lui proposer?

- **Dolutegravir/Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (DTG/TDF/FTC)**
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) **nécessite le HLAB57.01 et Ag HBs –**
- Dolutegravir/Lamivudine **nécessite Ag HBs – et CV < 500 000cp/ml**
- Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil/Emtricitabine (RPV/ TDF/FTC) **nécessite CV < 100 000cp/ml et du résultat du génotype**
- Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine (RPV/ TAF/FTC) **nécessite CV < 100 000cp/ml et du résultat du génotype**
- Cabotegravir/Rilpivirine **possible une fois la CV contrôlé**

VIH

| Associations préférentielles | |
|------------------------------|---|
| 2 INTI / 1 INI | |
| ABC/3TC/DTG | Contre-indiqué si HLA B*5701 positif Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et un risque élevé de réactivation |
| TAF/FTC/BIC | |
| 1 INTI / 1 INI | |
| 3TC/DTG | Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et un risque élevé de réactivation Non recommandé si lymphocytes T CD4 <200/ μ L (taux d'échec virologique plus important) Peu de données si ARN VIH plasmatique >500 000 copies/mL |
| 2 INTI / 1 INNTI | |
| TDF/3TC/DOR | Peu de données si ARN VIH plasmatique >500 000 copies/mL |

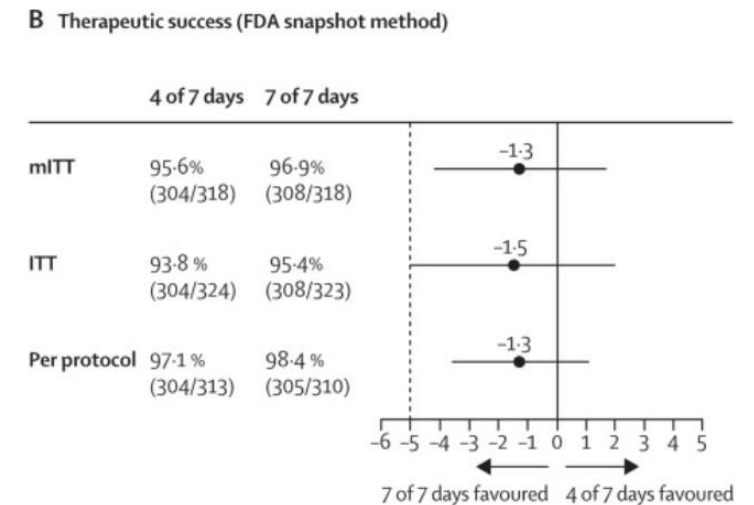
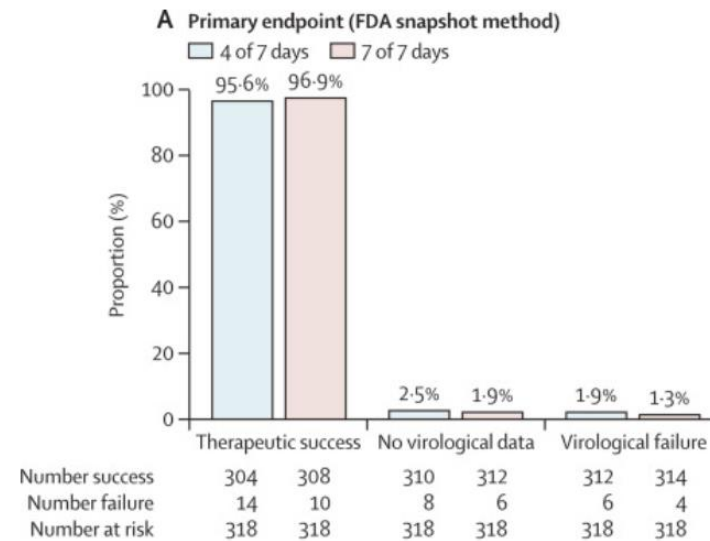
| Associations alternatives |
|---------------------------|
| 2 INTI + 1 INI |
| TDF/FTC + DTG |
| TDF/FTC + RAL |
| 2 INTI / 1 INNTI |
| TAF/FTC/RPV |
| 2 INTI + 1 IP/r |
| TDF/FTC + DRV/r |

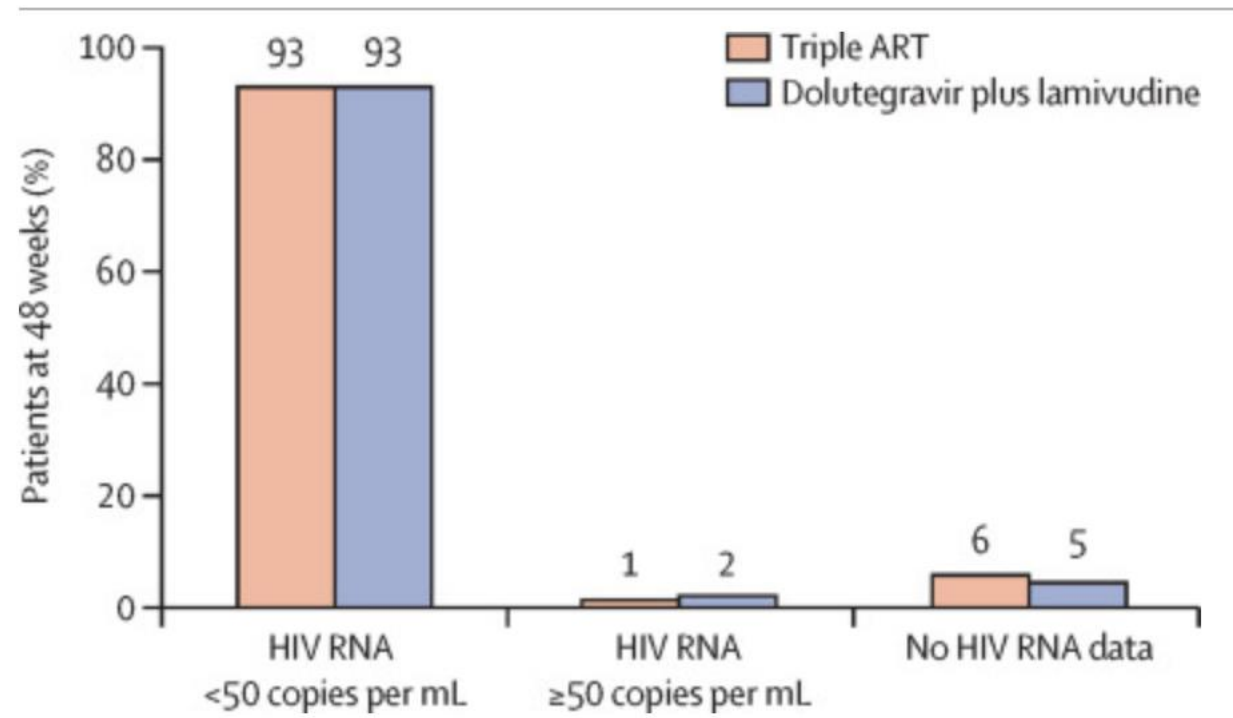
VIH

| Regimen |
|--|
| Recommended regimens |
| 2 NRTIs + INSTI |
| TAF/FTC/BIC |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DTG |
| 1 NRTI + INSTI |
| XTC + DTG or 3TC/DTG |
| 2 NRTIs + NNRTI |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR |
| Alternative regimens |
| 2 NRTIs + INSTI |
| ABC/3TC + DTG |
| ABC/3TC/DTG |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid |
| 2 NRTIs + NNRTI |
| TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV |
| 2 NRTIs + PI/r or PI/c |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c |

- 1 an après, le patient est parfaitement contrôlé, ses CD4 sont à $>800/\text{mm}^3$. La sérologie VHB est négative.
- Il est demandeur d'une simplification, que pouvez-vous lui proposer?

- 1 an après, le patient est parfaitement contrôlé, ses CD4 sont à >800/mm³. La sérologie VHB est négative.
- Il est demandeur d'une simplification, que pouvez-vous lui proposer?
 - 4 ou 5/7
 - CAB/RPV IM
 - Bithérapie : DTG/3TC





Proved non – inferiority in virologically suppressed patients

LATTE-2

**LA CAB/RPV/4W or /8W
Vs oral CAB/ABC/3TC**

n=286
W32 pHIV-1 RNA < 50 cp/mL: **94% vs 95% vs 91%**

FLAIR

**LA CAB/RPV/4W
Vs oral DTG/ABC/3TC**

n=566
W48 pHIV-1 RNA ≥ 50 cp/mL: **2.1% vs 2.5%**

ATLAS

**LA CAB/RPV/4W
Vs oral ART**

n=616
W48 pHIV-1 RNA ≥ 50 cp/mL: **1.6% vs 1%**

SOLAR

**LA CAB/RPV/4W or /8W
Vs oral BIC/FTC/TAF**

n=670
M12 pHIV-1 RNA ≥ 50 cp/mL: **1% vs <1%**

ATLAS-2M

**LA CAB/RPV/8W
Vs LA CAB/RPV/4W**

n=1045
W48 pHIV-1 RNA ≥ 50 cp/mL: **1.7% vs 1%**

VIH multirésistant

- Patient de 57 ans
- Vit avec le VIH depuis 1996
- Nadir CD4 68/mm³
- Multiples lignes de traitement et ATCD de mauvaise observance thérapeutique
- ATCD : dyslipidémie, phlébite
- Revient vous voir avec charge virale à 5 log/ml, CD4 210/mm³

- Que devez vous demander ?
 - Vérification de l'adhérence thérapeutique
 - Introduction de nouveaux traitements
 - Dosage des ARV
 - Génotypage sur ARN
 - Génotypage sur ADN
 - Anciens génotypes

- Que devez vous demander ?
 - **Vérification de l'adhérence thérapeutique**
 - **Introduction de nouveaux traitements**
 - **Dosage des ARV**
 - **Génotypage sur ARN**
 - **Génotypage sur ADN**
 - **Anciens génotypes**

| | |
|-------------------------|---|
| General measures | Review expected potency of the regimen, taking into account all available historical genotypes |
| | Evaluate adherence, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues |
| | Perform resistance testing preferably on failing therapy (usually routinely available for HIV-VL levels > 200-500 copies/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations |
| | Tropism testing if considering MVC |
| | Consider TDM |
| | Review ART history |
| | Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations |

Le génotype est le suivant. L'historique des précédents génotypes ne retrouve pas d'autres mutations.

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------------------------|--|-------|-------|----------------|
| Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC) | 184V | 3 | | R - Resistance |
| Abacavir (ABC) | 41L, 67N, 74I, 184V, 210W, 215Y | 3 | | R - Resistance |
| Islatravir (ISL) | 184V | 3 | | R - Resistance |
| Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF) | 41L, 67N, 74I, 210W, 215Y | 3 | | R - Resistance |
| Zidovudine (ZDV) | 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y | 3 | | R - Resistance |

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------|-------------------------|-------|-------|-------------------------|
| Doravirine (DOR) | 101E, 181C, 190A | 2 | | I - Possible resistance |
| Efavirenz (EFV) | 101E, 181C, 190A | 3 | | R - Resistance |
| Etravirine (ETR) | 101E, 181C, 190A | 3 | | R - Resistance |
| Nevirapine (NVP) * | 101E, 181C, 190A | 3 | | R - Resistance |
| Rilpivirine (RPV) | 101E, 181C | 3 | | R - Resistance |

Protease Inhibitors (PI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--|--|-------|-------|-----------------|
| Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV) | 10I, 33F, 46L, 71V | 3 | | R - Resistance |
| Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID) | 33F | 1 | | S - Susceptible |
| Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD) | 33F | 1 | | S - Susceptible |
| A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr) | 10I, 20R, 24I, 33F, 46L, 54V, 63P, 71V, 82A | 3 | | R - Resistance |

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|----------------------------|----------------|-------|-------|-----------------|
| Bictegravir (BIC) | | 1 | | S - Susceptible |
| Cabotegravir (CAB) | | 1 | | S - Susceptible |
| Dolutegravir BID (DTG_BID) | | 1 | | S - Susceptible |
| Dolutegravir QD (DTG_QD) | | 1 | | S - Susceptible |
| Elvitegravir (EVG) | | 1 | | S - Susceptible |
| Raltegravir (RAL) | | 1 | | S - Susceptible |

• Quelles stratégies peut-on proposer ?

- Monothérapie DRV/r
- Monothérapie INSTI
- Bithérapie DRV/r+INSTI
- L'utilisation de NRTI est inutile
- Trithérapie contenant DRV/r+INSTI
- Traitement comprenant du Lenacapavir

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|----------------|
| Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC) | 184V | 3 | Red | R - Resistance |
| Abacavir (ABC) | 41L, 67N, 74I, 184V, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |
| Islatravir (ISL) | 184V | 3 | Red | R - Resistance |
| Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF) | 41L, 67N, 74I, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |
| Zidovudine (ZDV) | 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------|------------------|-------|--------|-------------------------|
| Doravirine (DOR) | 101E, 181C, 190A | 2 | Yellow | I - Possible resistance |
| Efavirenz (EFV) | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Etravirine (ETR) | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Nevirapine (NVP) * | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Rilpivirine (RPV) | 101E, 181C | 3 | Red | R - Resistance |

Protease Inhibitors (PI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--|---|-------|-------|-----------------|
| Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV) | 10I, 33F, 46L, 71V | 3 | Red | R - Resistance |
| Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID) | 33F | 1 | Green | S - Susceptible |
| Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD) | 33F | 1 | Green | S - Susceptible |
| A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr) | 10I, 20R, 24I, 33F, 46L, 54V, 63P, 71V, 82A | 3 | Red | R - Resistance |

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|----------------------------|----------------|-------|-------|-----------------|
| Bictegravir (BIC) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Cabotegravir (CAB) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Dolutegravir BID (DTG_BID) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Dolutegravir QD (DTG_QD) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Elvitegravir (EVG) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Raltegravir (RAL) | | 1 | Green | S - Susceptible |

• Quelles stratégies peut-on proposer ?

- Monothérapie DRV/r
- Monothérapie INSTI
- Bithérapie DRV/r+INSTI
- L'utilisation de NRTI est inutile
- **Trithérapie contenant DRV/r+INSTI**
- **Traitement comprenant du Lenacapavir**

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|----------------|
| Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC) | 184V | 3 | Red | R - Resistance |
| Abacavir (ABC) | 41L, 67N, 74I, 184V, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |
| Islatravir (ISL) | 184V | 3 | Red | R - Resistance |
| Tenofovir Alafenamide (TDF_TAF) | 41L, 67N, 74I, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |
| Zidovudine (ZDV) | 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y | 3 | Red | R - Resistance |

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--------------------|------------------|-------|--------|-------------------------|
| Doravirine (DOR) | 101E, 181C, 190A | 2 | Yellow | I - Possible resistance |
| Efavirenz (EFV) | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Etravirine (ETR) | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Nevirapine (NVP) * | 101E, 181C, 190A | 3 | Red | R - Resistance |
| Rilpivirine (RPV) | 101E, 181C | 3 | Red | R - Resistance |

Protease Inhibitors (PI)

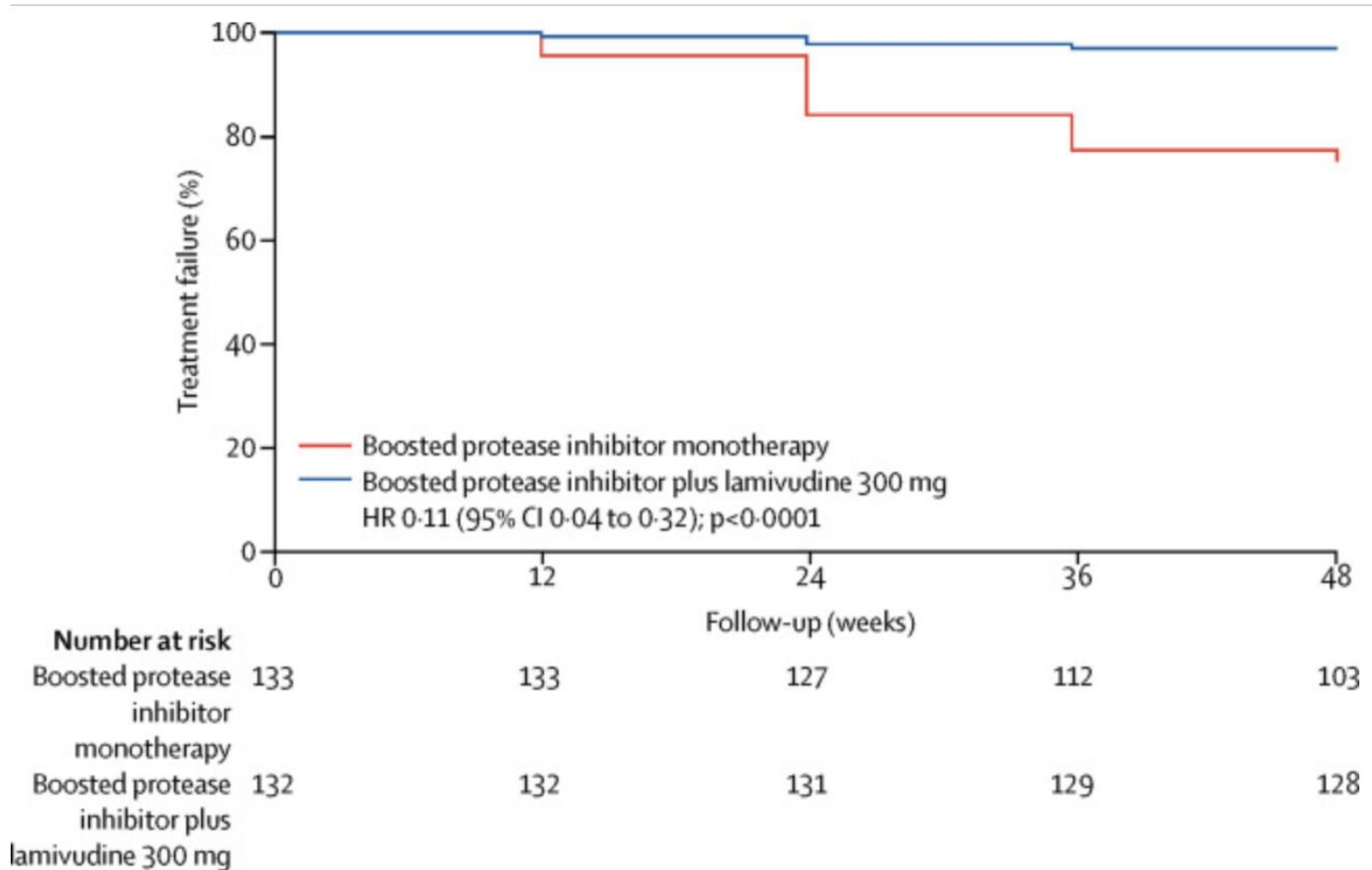
| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|--|---|-------|-------|-----------------|
| Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV) | 10I, 33F, 46L, 71V | 3 | Red | R - Resistance |
| Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID) | 33F | 1 | Green | S - Susceptible |
| Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD) | 33F | 1 | Green | S - Susceptible |
| A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr) | 10I, 20R, 24I, 33F, 46L, 54V, 63P, 71V, 82A | 3 | Red | R - Resistance |

Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTI)

| Drug | Mutations list | Range | Color | Interpretation |
|----------------------------|----------------|-------|-------|-----------------|
| Bictegravir (BIC) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Cabotegravir (CAB) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Dolutegravir BID (DTG_BID) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Dolutegravir QD (DTG_QD) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Elvitegravir (EVG) | | 1 | Green | S - Susceptible |
| Raltegravir (RAL) | | 1 | Green | S - Susceptible |

- Chez les patients déjà contrôlé, switch bithérapie FTC-IP/b est une bonne alternative malgré la mutation M184V
- Contrairement à la monothérapie d'IP/b

Jamais de monothérapie

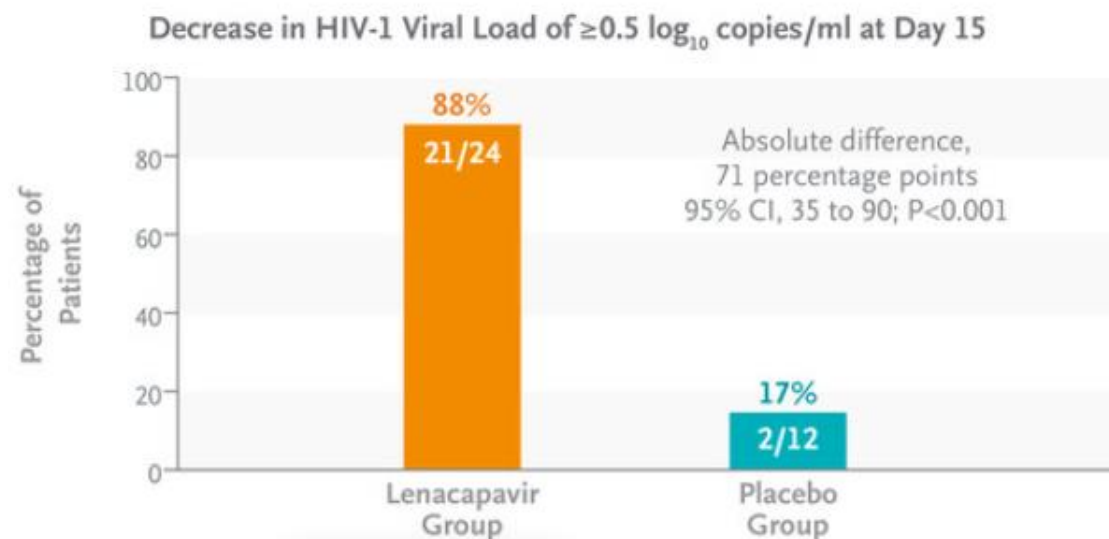
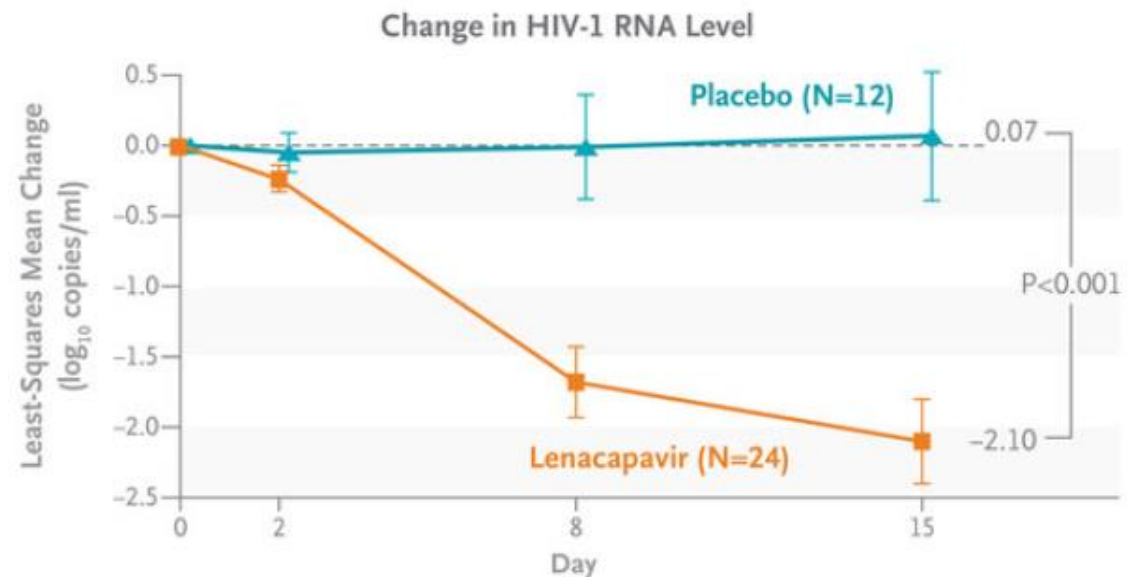
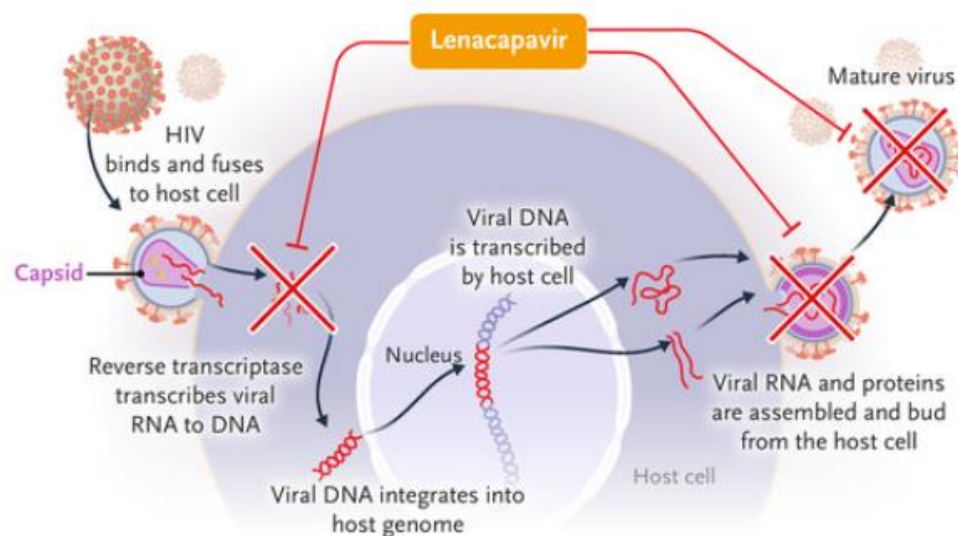


EACS guidelines

| | | |
|---|---|---|
| In case of demonstrated resistance mutations | General recommendations: | |
| | Use at least 2 and preferably 3 fully active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses | |
| | <p>* If genotype shows only limited NRTI mutation(s) e.g. M184V and/or 1-2 TAMs⁽ⁱⁱⁱ⁾: new regimen can include 2 NRTIs (3TC or FTC plus TDF or TAF) and either 1 active PI/b (i.e. DRV/b) or BIC or DTG (RAL or NNRTI not recommended)</p> <p>* If genotype shows multiclass resistance (i.e. ≥ 2 classes): new regimen will usually use</p> <ul style="list-style-type: none"> - at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2nd generation INSTI (BIC, DTG) - plus 1 or 2 drugs remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (i.e. 1 or 2 NRTIs and/or DOR) - and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing | <p>* When a 2-3 drugs active regimen cannot be constructed with NRTI, NNRTI, PI/b and INSTI, a drug with a new mechanism of action such as fostemsavir, lenacapavir or ibalizumab (where it is available on compational use) can be selected to obtain such a 2-3 drugs active regimen</p> <p>* In any case monotherapy is not recommended</p> <p>If < 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in persons with low CD4 count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL (> 1 log₁₀ copies/mL reduction) by recycling drugs</p> <p>Other considerations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment interruption is not recommended - Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial <p>If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, and sparing of future salvage therapy</p> |

VIH multirésistant

- Etude de phase 3 randomisée
- > 400cp/ml depuis ≥ 6 mois, résistances à ≥ 2 classes
- ARV optimisé +/- lenacapavir
- Lenacapavir PO J1,2,8 puis SC J15 et tous les 6 mois



VIH multirésistant : Conclusion

- Education thérapeutique
- RCP
- 2 ou 3 classes thérapeutiques actives
- Penser aux nouveaux ARV
- Maintenir la lamivudine/emtricitabine malgré la M184I/V

CMV

- Diapositives Dre Blandine Denis avec autorisation

Mme L, 38 ans

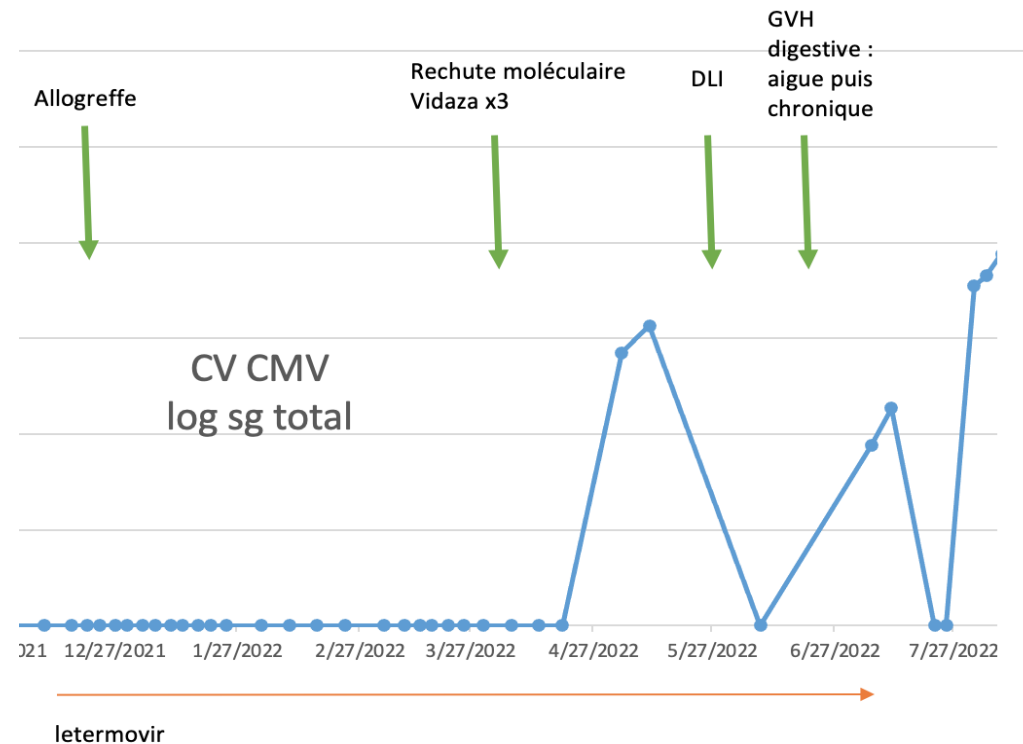
- **04/2021 : diagnostic de LAM4eo**
- Chimiothérapie d'induction puis de consolidation
- **Allogreffée le 13/12/21 donneur phénoïdétique 10/10,**
- **Statut CMV : D+/R+, prophylaxie par letermovir**
- 02/02/22 : GVH digestive grade III => ciclosporine et prednisone
- 16/02/22 : thrombopénie centrale 50 000/mm³, Rémission complète

Mme L, 38 ans

- 02/22 : réactivation EBV : 2 injections de Rituximab
 - 03/22 : 18 000 plq/mm³
 - 04/22 : Hospitalisation pour pancytopénie
 - Nplate, G-CSF, transfusions
 - Myélogramme : pas de rechute cytologique, mais MRD + dans la moelle à 0,0043% : récurrence moléculaire
- => Arrêt des corticoïdes, 3 cures d'azacitidine, Donor lymphocyte infusion (06 et 07/22)

Mme L, 38 ans

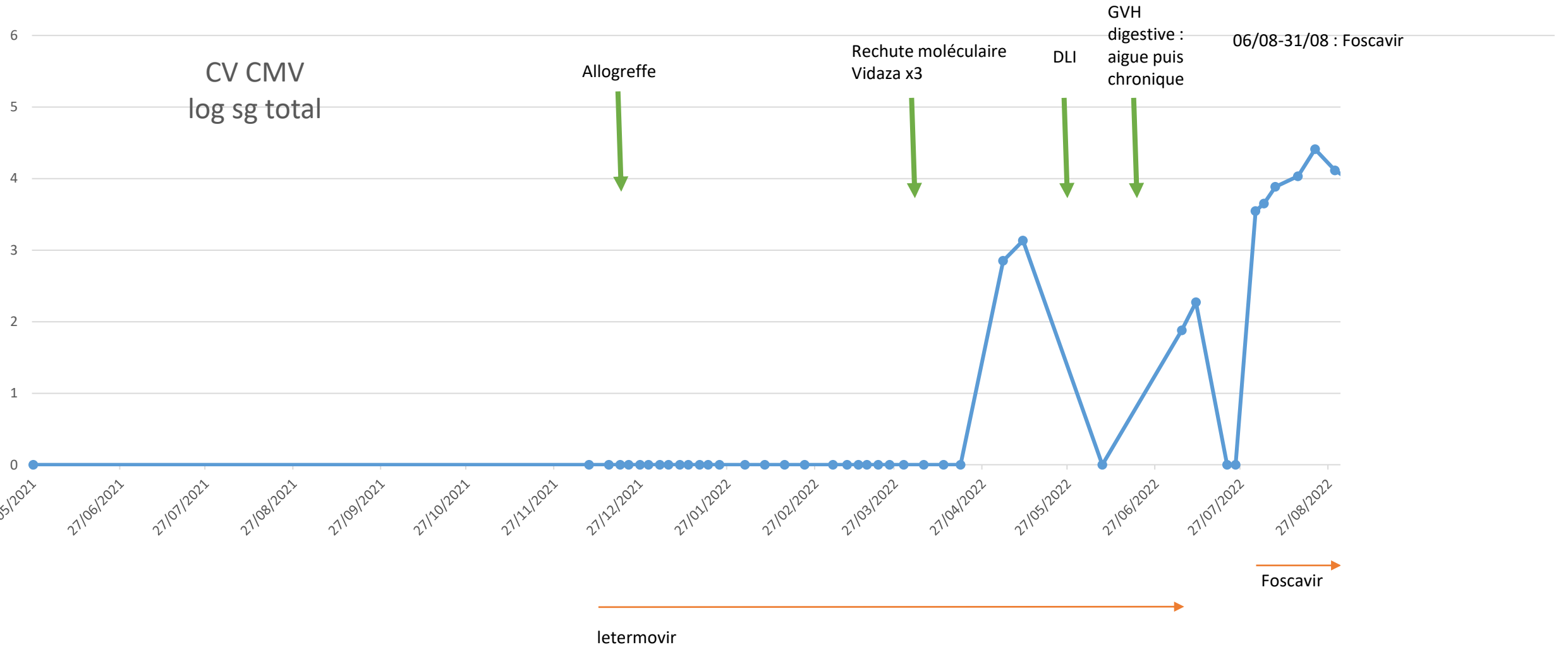
- Hospitalisation en hématologie 09/07/22 : diarrhée sur GVH digestive (confirmé par anapath)
 - 20/07/22 : Dexaméthasone 70 mgX2/j
 - Persistance diarrhée : + Ruxolitinib (Jakavi) 26/07
- Réactivation CMV (3,54 puis 3,65 log/ml) sous corticoïdes, pas de maladie CMV
 - Que faites vous?



Mme L, 38 ans

- Hospitalisation en hématologie 09/07/22 : diarrhée sur GVH digestive
 - 20/07/22 : Dexaméthasone 70 mgX2/j
 - Persistance diarrhée : + Ruxolitinib (Jakavi) 26/07
- Réactivation CMV (3,54 puis 3,65 log/ml) sous corticoïdes, pas de maladie CMV
 - 08/08/22 : Décroissance corticothérapie
 - introduction Foscarnet 06/08/22
- Transfert en maladies infectieuses 09/08/22 au 29/12/22

Mme L, évolution de la CV CMV sur sang total



Question : 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 de FOSCAVIR
- Changement pour GANCICLOVIR
- Changement pour CIDOFOVIR
- Bithérapie
- Autre traitement ?

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 de FOSCAVIR
- Changement pour GANCICLOVIR
- Changement pour CIDOFOVIR
- Bithérapie
- **Autre traitement : MARIBAVIR**

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

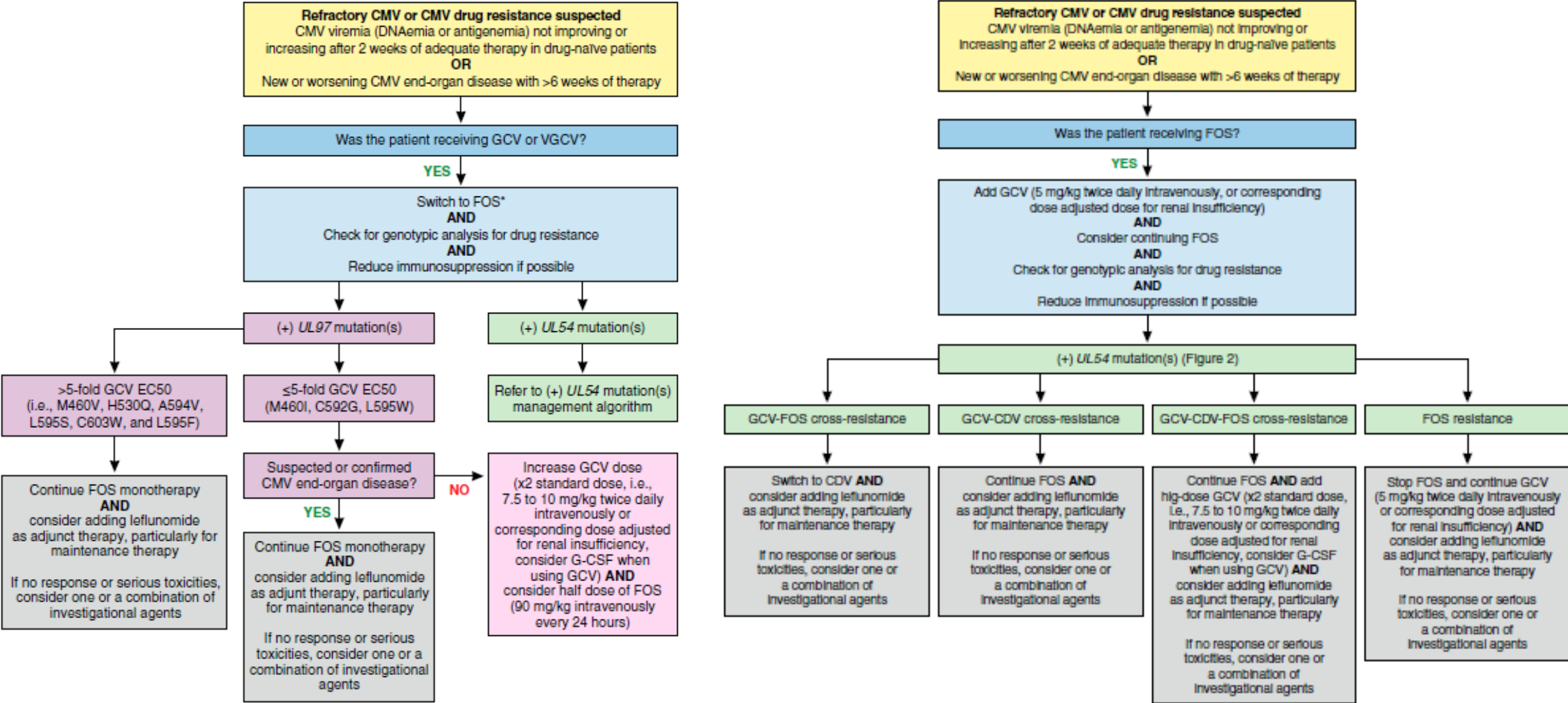
- **Baisse de l'immunosuppression si possible**
- **Génotype de résistance CMV**
- Augmenter les doses de FOSCAVIR
- Changement pour GANCICLOVIR
- Changement pour CIDOFOVIR
- **Bithérapie**
- Autre traitement

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

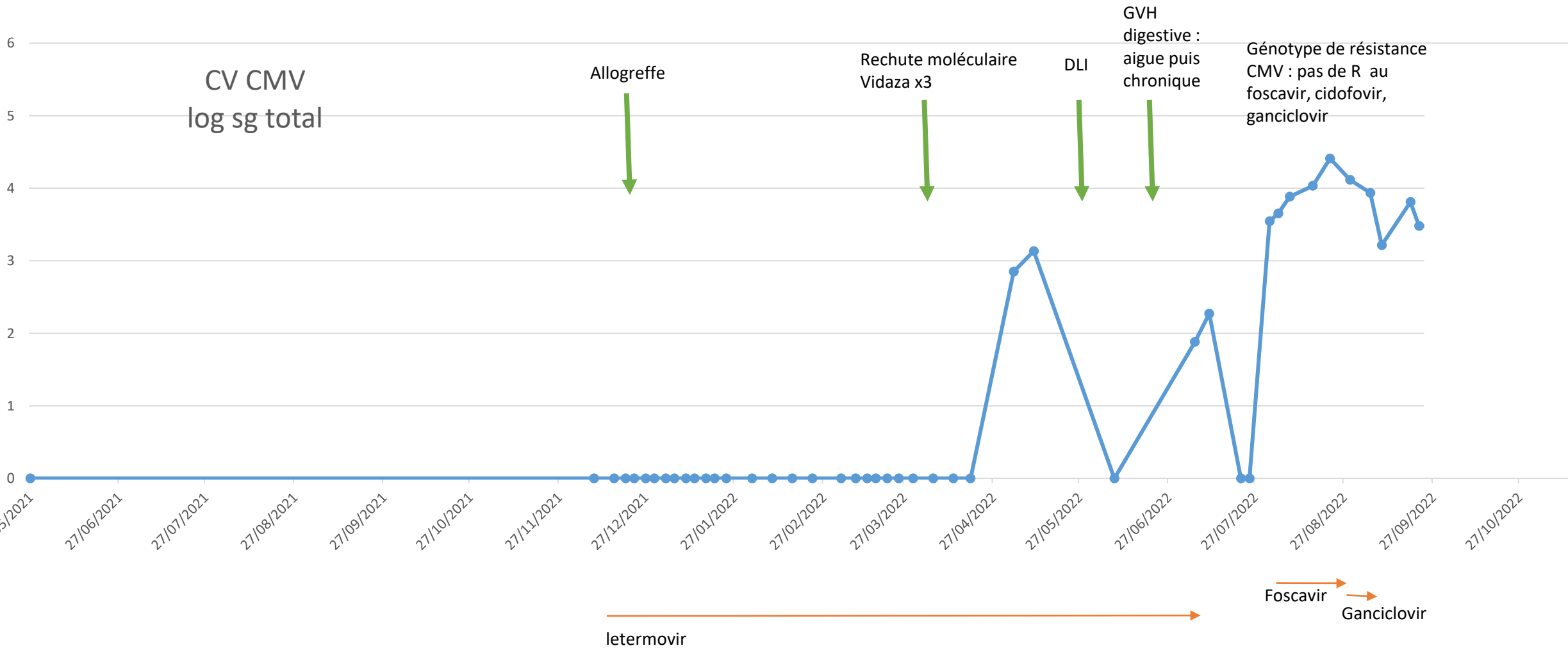
- Infection à CMV résistante:
 - Résistance virologique prouvée aux antiviraux

Recommandations avant le maribavir



El Chaer, F. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood* 2016.

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

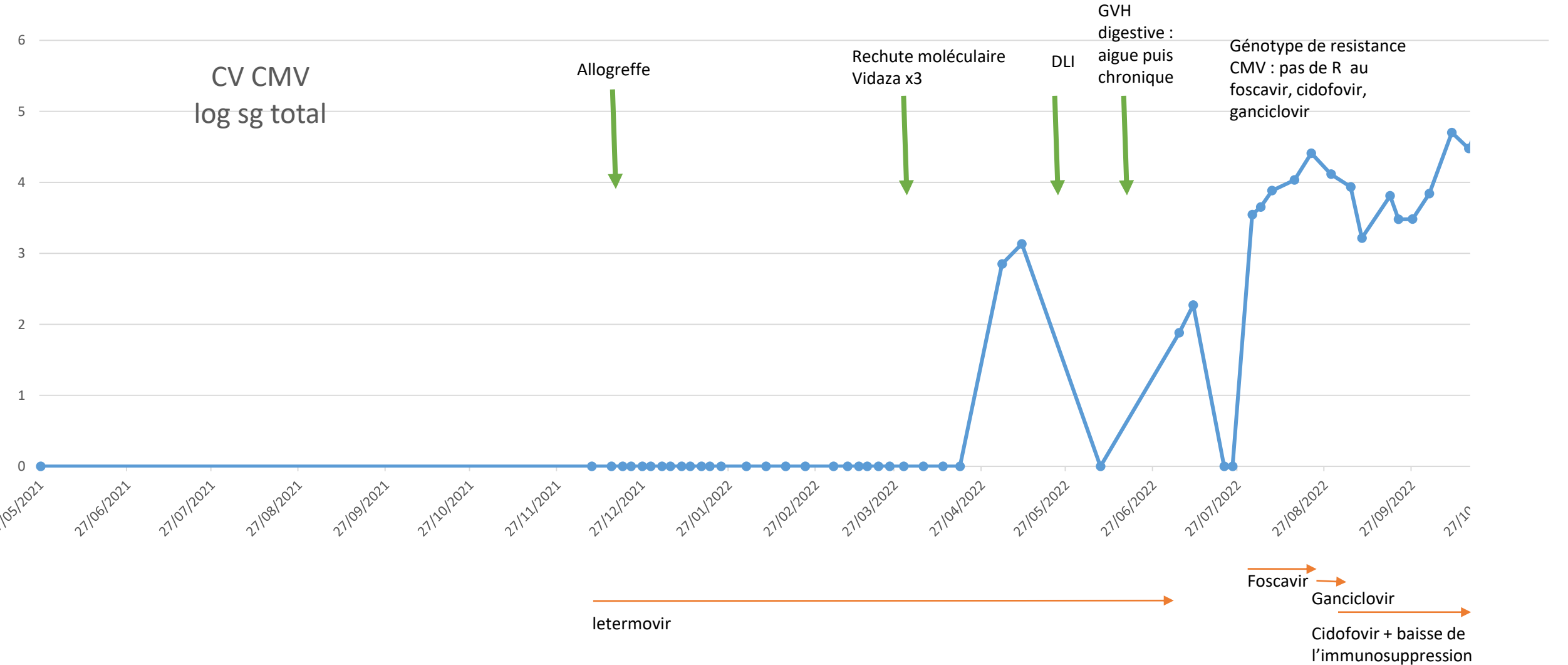


Question : Echec du Foscavir et toxicité médullaire du ganciclovir : quelles options?

- 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

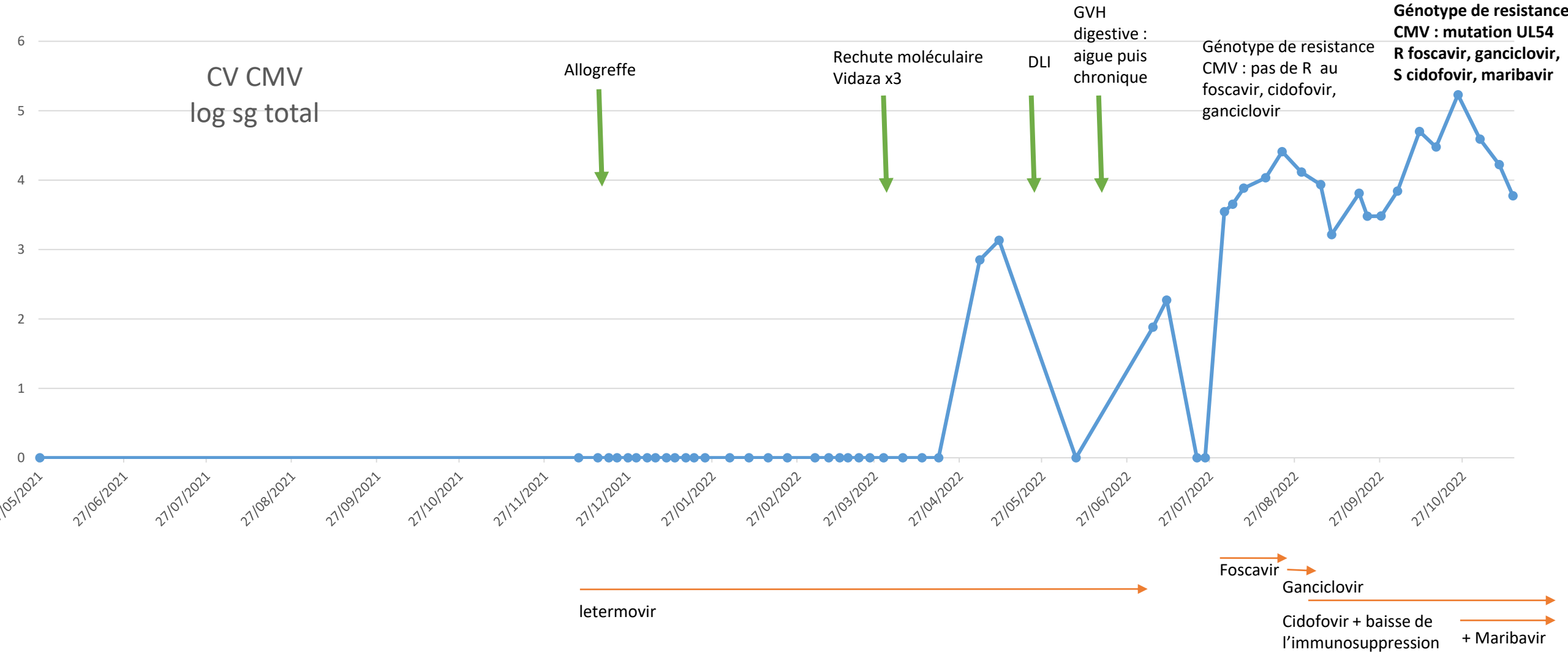
- Sous cidofovir : amélioration modérée, notamment sur le plan digestif, avec peu d'effet sur la CV CMV
- Devant l'absence de décroissance franche de la CV CMV : que faites-vous?

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

- Génotype de resistance : S Cidofovir et maribavir, mutation sur l'UL 54 avec R Foscavir + ganciclovir
- Demande d'ATU du maribavir

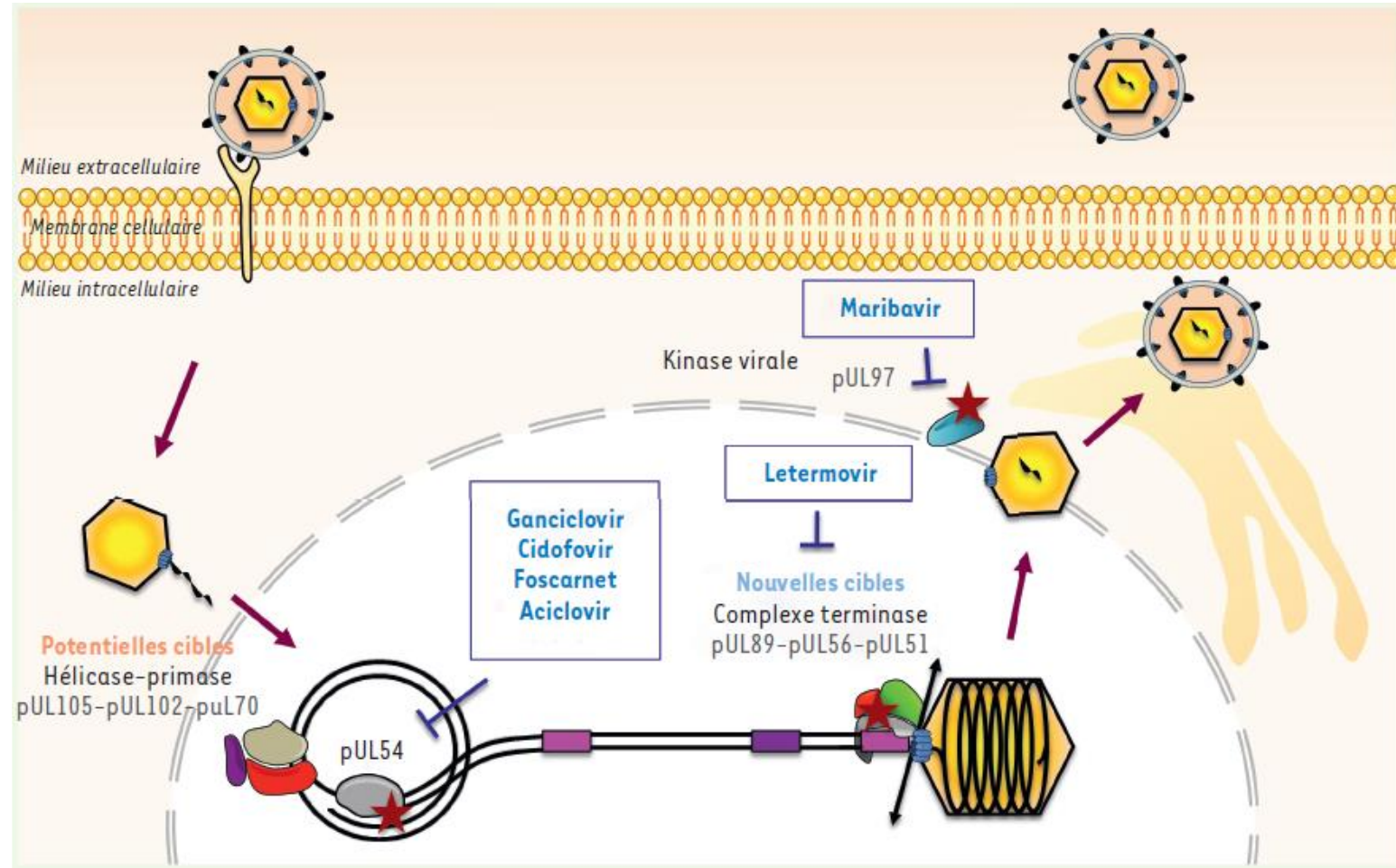
Cidofovir à partir du 14/09 au 09/12/22 + baisse de l'immunosuppression

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



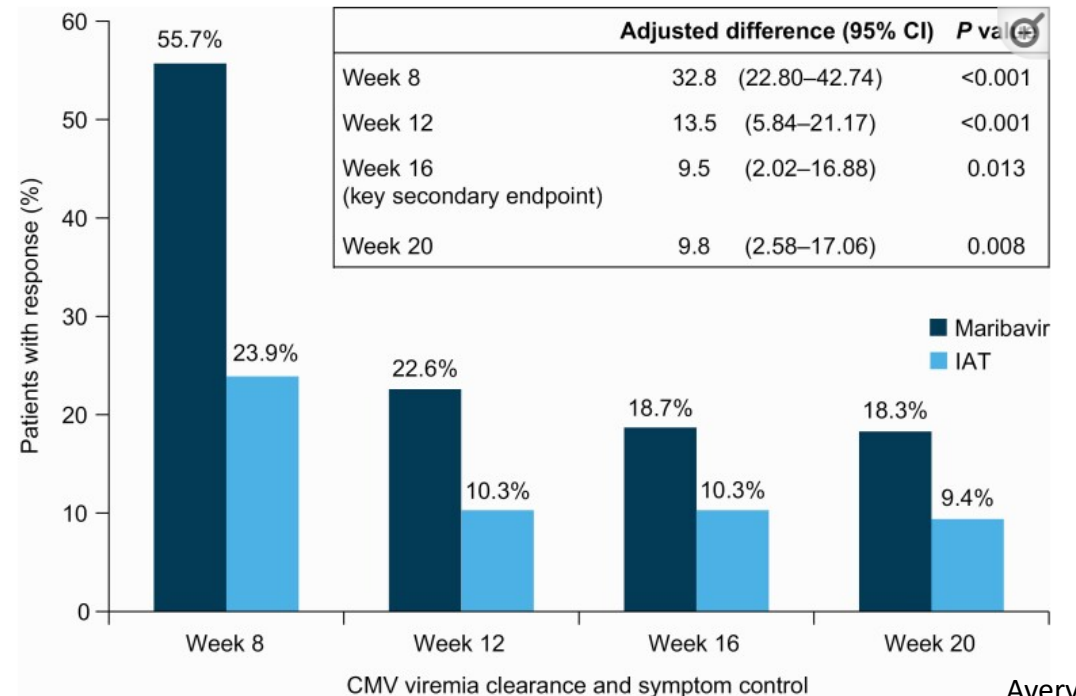
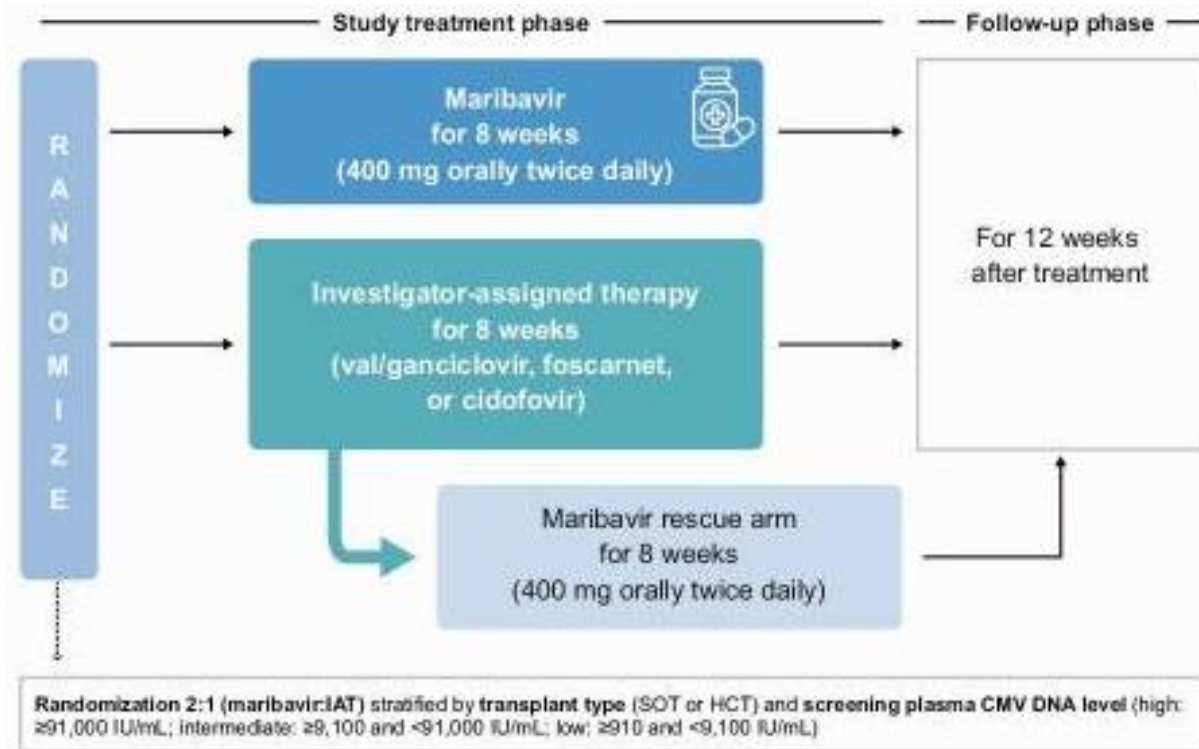
Maribavir

- 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

- Infection à CMV réfractaires chez le greffé
- Etude randomisée ouverte, 352 patients (HSCT ou SOT)
- Meilleure tolérance rénale et hématologique
- Dysgueusie, attention aux interactions médicamenteuses

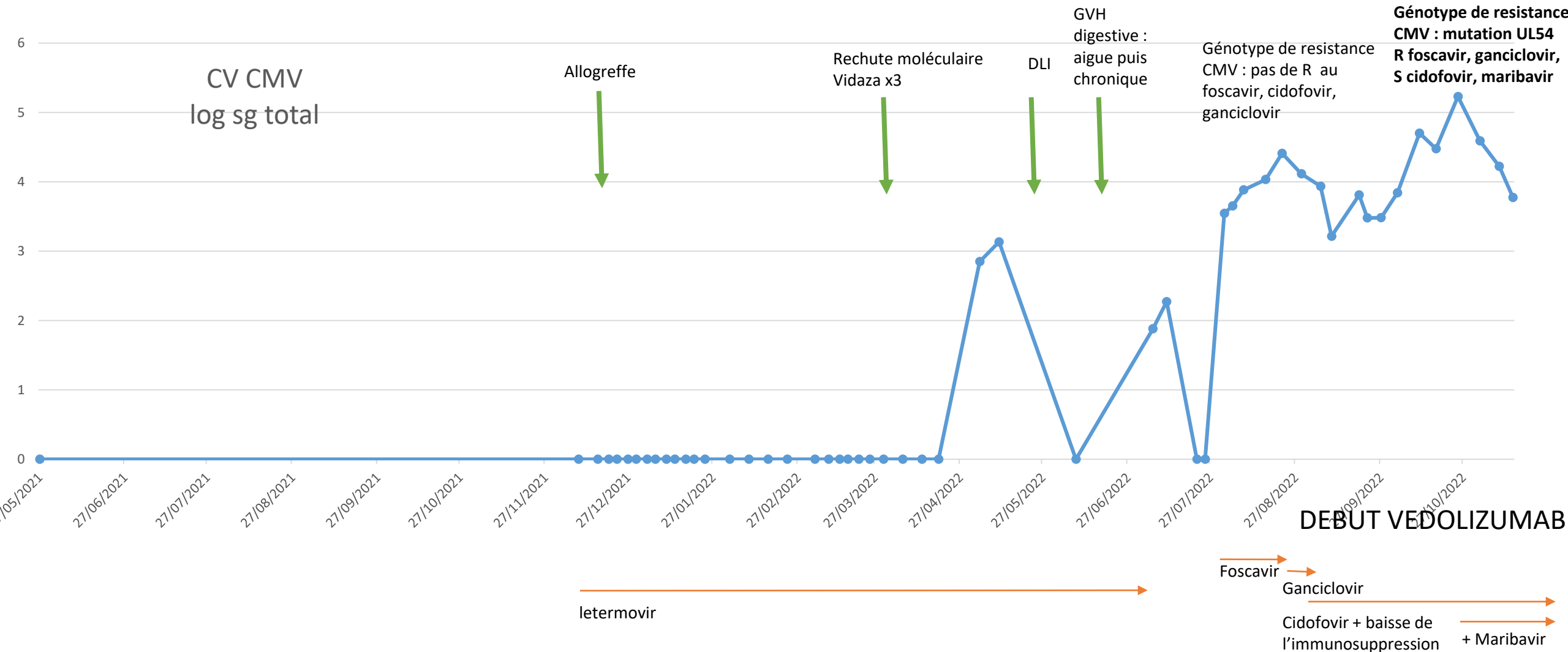


Evolution de Mme L, Sept-Nov 2022

- 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 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



Question . Que dites-vous à la famille?

- C'est foutu
- On rajoute un autre antiviral
- On change d'antiviral
- On essaie une immunothérapie anti CMV

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**

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] |

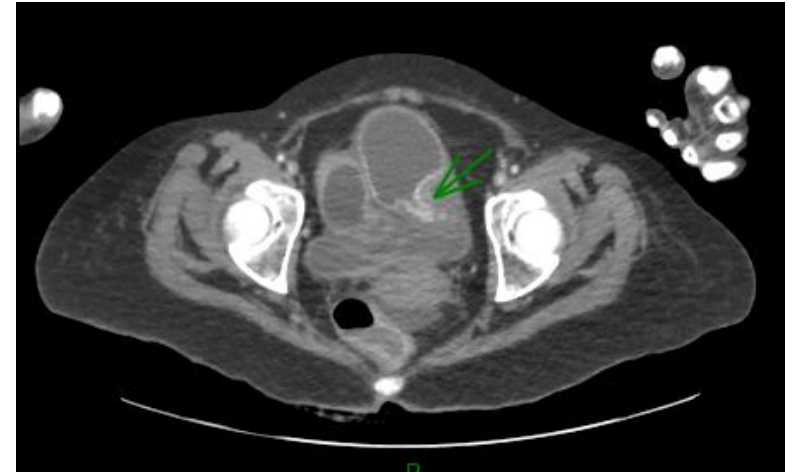
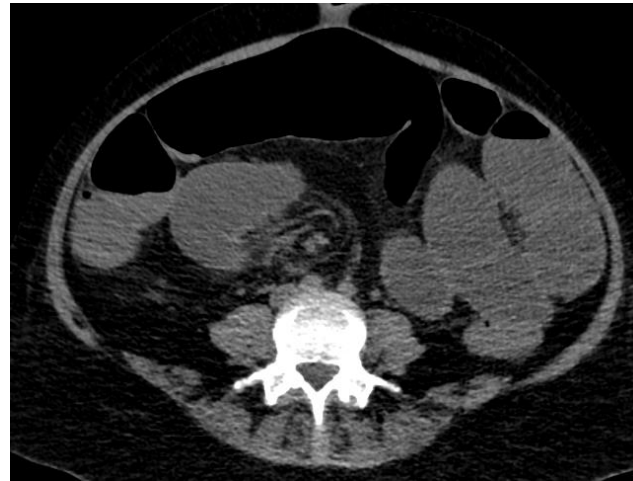
CCS, cytokine capture system; CR, complete response; exp., expansion; GvHD, graft-versus-host-disease; HCT, hematopoietic cell transplant; multimer, multimer selection; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; PR, partial response; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder.

^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.

CTL anti-CMV le 18/11/2022, protocole TRACE

- CTL anti-CMV le 18/11/2022 : baisse de la virémie
- Récidive des douleurs abdominales 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 grêlique initiale (GVH? Infectieuse?)

Différents traitements anti CMV

Injection CTL/placebo protocole TRACE

23/11

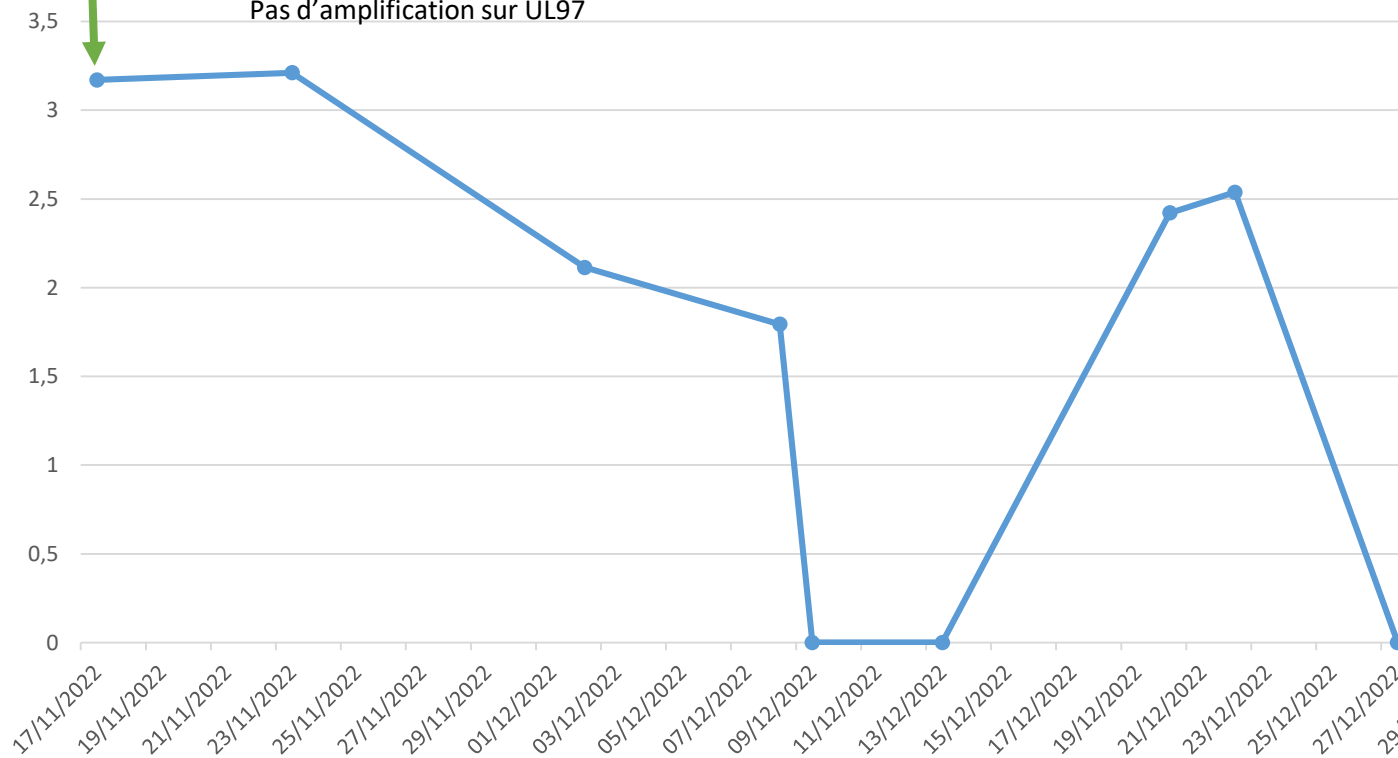
Génotype de résistance CMV :

pas de mutation UL54

Pas d'amplification sur UL97

CV CMV

log plasma



Cidofovir + maribavir

letermovir

Maribavir

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

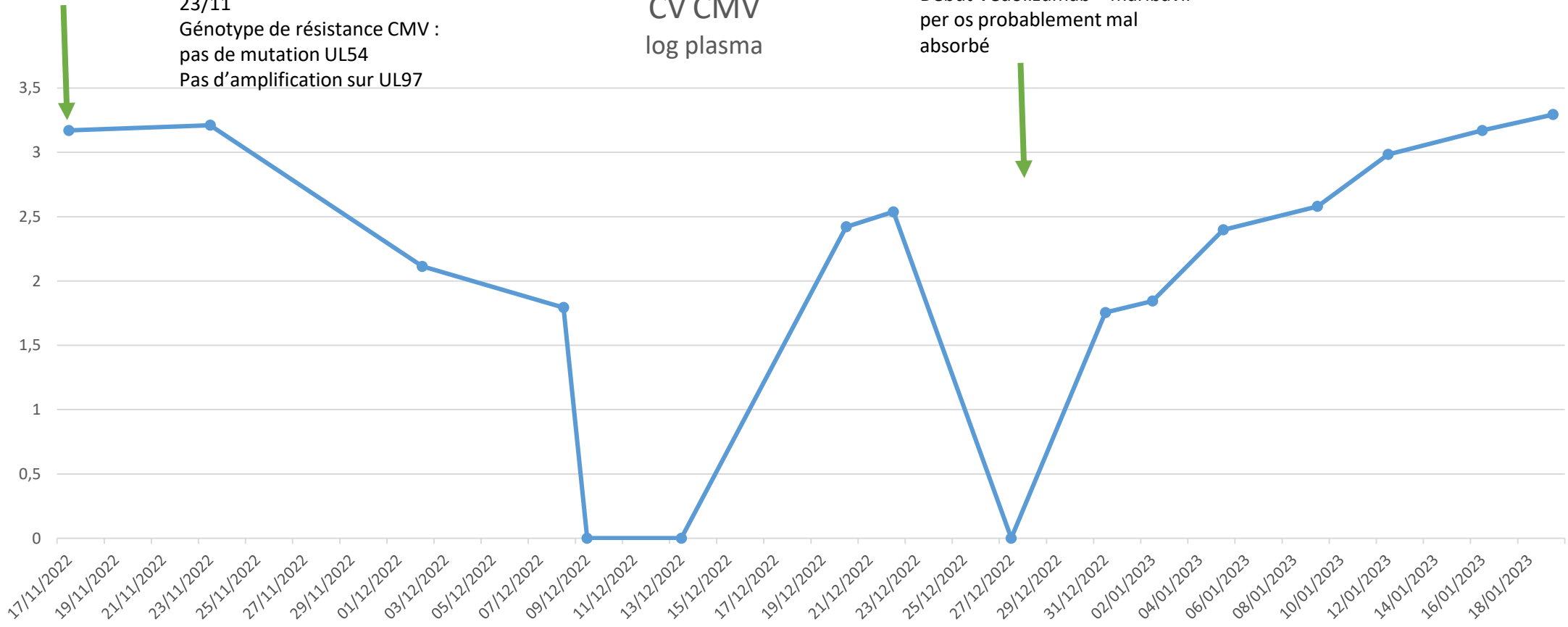
Génotype de résistance CMV :
1 mutation sur le gène UL97 avec résistance
au maribavir+ mutation sur le gène UL54 en
position G841 : résistance au ganciclovir,
foscavir et cidofovir

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

CMV : conclusion

- Penser à la baisse de l'immunosuppression (si possible) +++
- Demander des génotypes
- Penser à la toxicité des anti-viraux
- Rotation des anti-viraux si possible résistance
- En dernier recours CTL anti-viraux

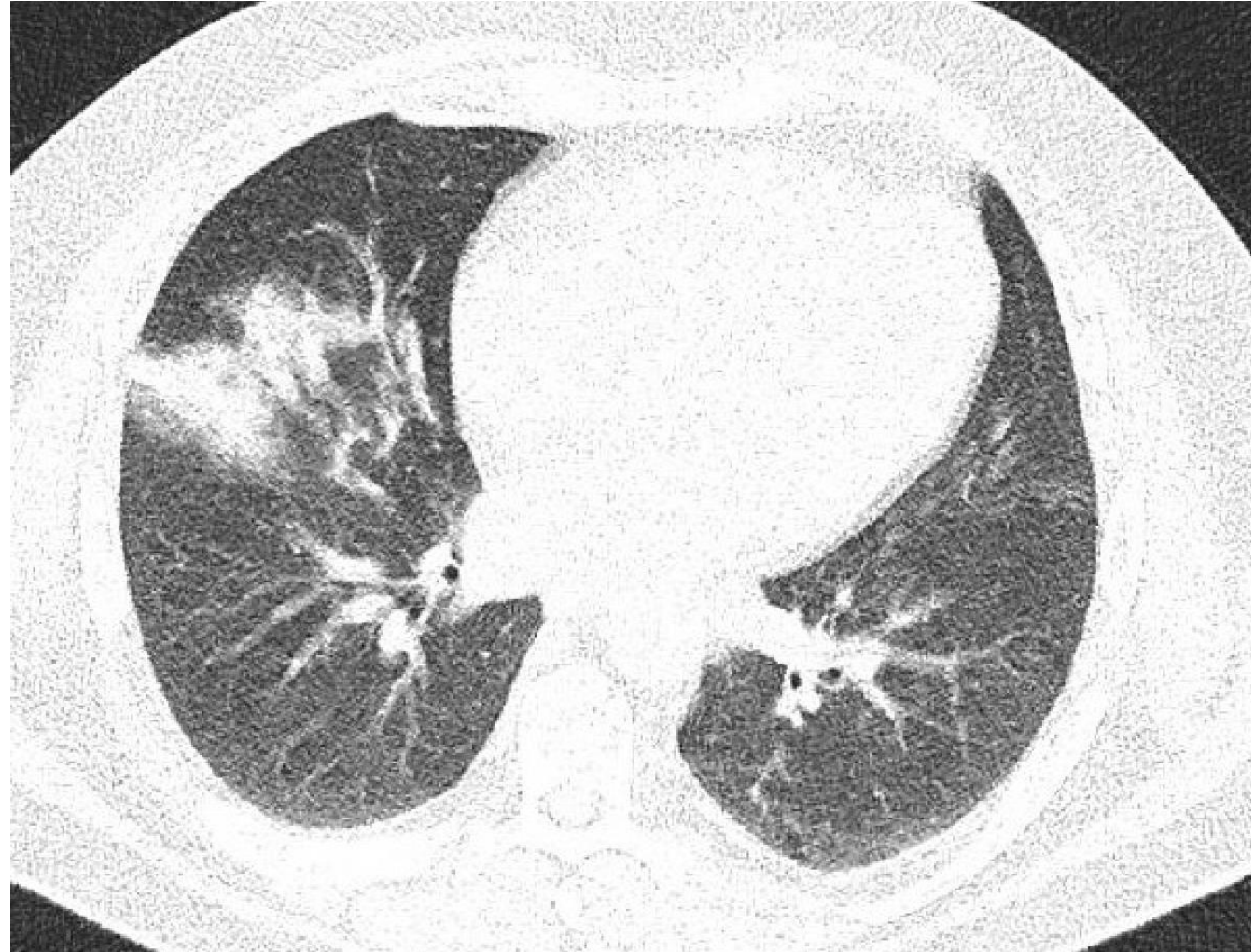
COVID

- Mars 2023
- M. M. de 52 ans
- Vaccins COVID, 3 injections en 2021, 1 en nov/2022
- Lymphome B diffus à grande cellules transformant un lymphome folliculaire,
 - CART cells en début 2022, mais progression à un mois du traitement.
 - 4ème ligne : protocole avec Glofitamab en début 2022
 - En rémission depuis fin septembre 2022.
- Covid évoluant depuis avril 2022
 - Avril 2022 : odynophagie et toux, apyrétique non dyspnéique, Sotrovimab.
 - Fin Mai 2022 : toujours symptomatique, PCR NP+
 - Quelle(s) exploration(s) faites vous pour décider de la prise en charge?

- Que faites vous?
 - Évaluation clinique
 - NFS, CRP
 - Génotypage Covid
 - Sérologie Covid
 - Virémie Covid
 - TDM thoracique

- Que faites vous?
 - **Évaluation clinique**
 - **NFS, CRP**
 - Génotypage Covid
 - **Sérologie Covid**
 - **Virémie Covid**
 - **TDM thoracique**

| | avr-22 | 27/05/2022 |
|---------------------------|-------------------------|--|
| Symptômes | Odynophagie, toux sèche | |
| PCR naso-pharyngée | + | + |
| PCR LBA | | |
| PCR sérique | | |
| Sérologie | | - |
| BAU | | 0,01 |
| Iconographie | | Condensation et verre dépoli du lobe moyen |
| Traitement | Sotrovimab 5/4 | |



Apyrétique, toux sèche, eupnéique, SpO2 100% AA

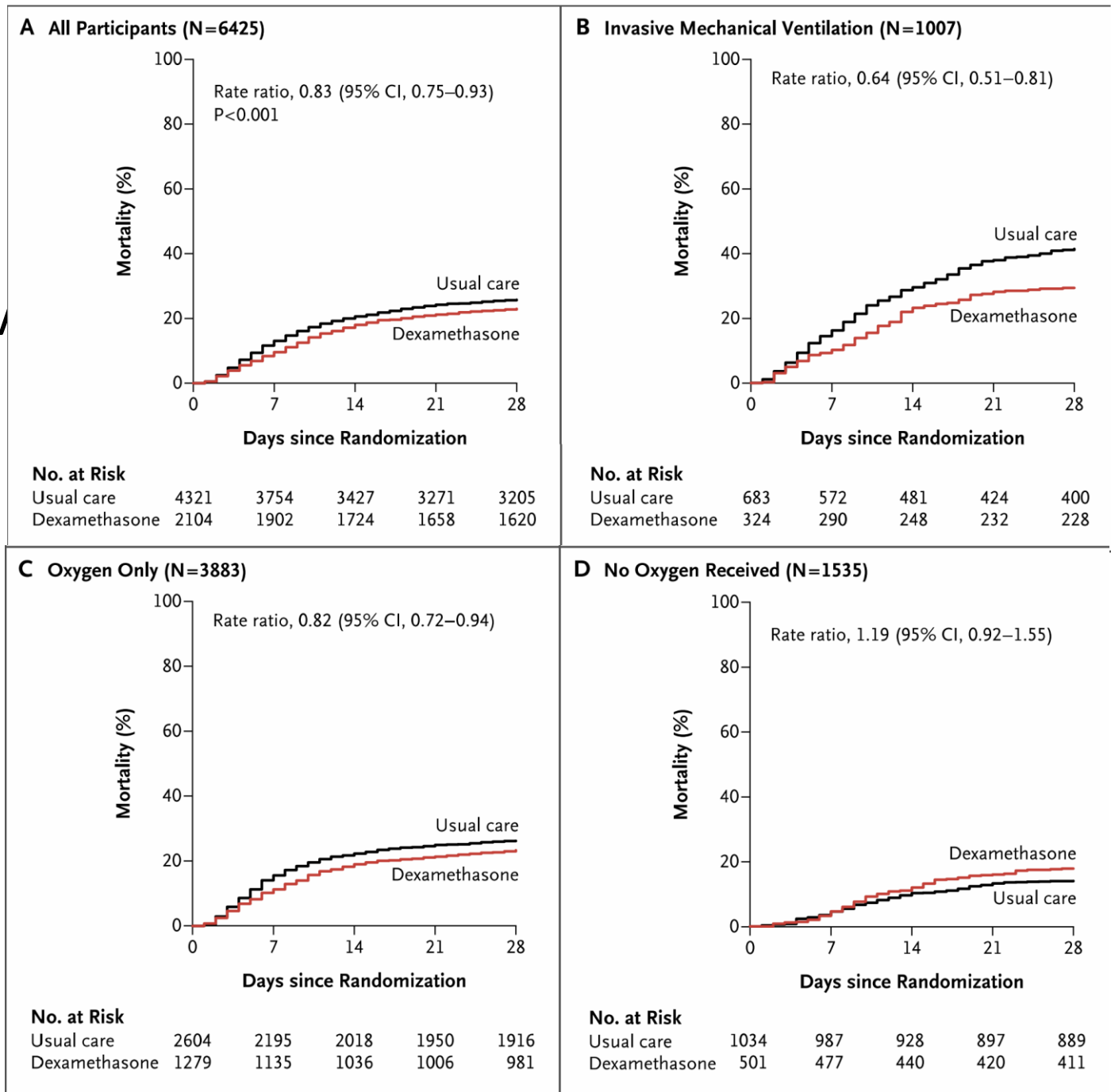
- Quel(s) traitement(s) préconisez-vous?
 - Aucun
 - Corticoïdes
 - Remdesivir
 - Nirmatrelvir/ritonavir
 - Plasma de convalescent
 - Sotrovimab
 - Tocilizumab

- Quel traitement préconisez vous?
 - Aucun
 - Corticoïdes
 - Remdesivir
 - Nirmatrelvir/ritonavir
 - Plasma de convalescent
 - Sotrovimab
 - Tocilizumab

- Quel traitement préconisez vous

- **Aucun**
- **Corticoïdes**
- Remdesivir
- Nirmatrelvir/ritonavir
- Plasma de convalescent
- **Sotrovimab**
- **Tocilizumab**

RECOVERY, NEJM, 2020

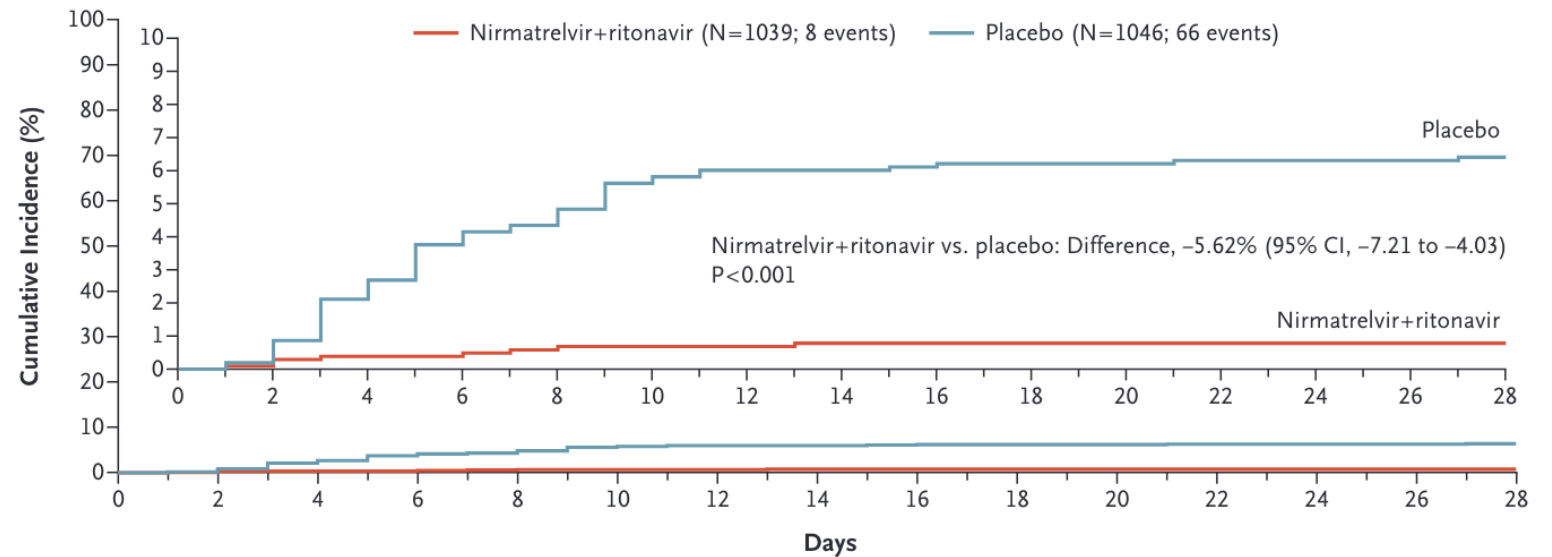


- Quel traitement préconisez vous?
 - Aucun
 - Corticoïdes
 - Remdesivir
 - Nirmatrelvir/ritonavir
 - Plasma de convalescent
 - Sotrovimab
 - Tocilizumab

- Nirmatrelvir/ritonavir

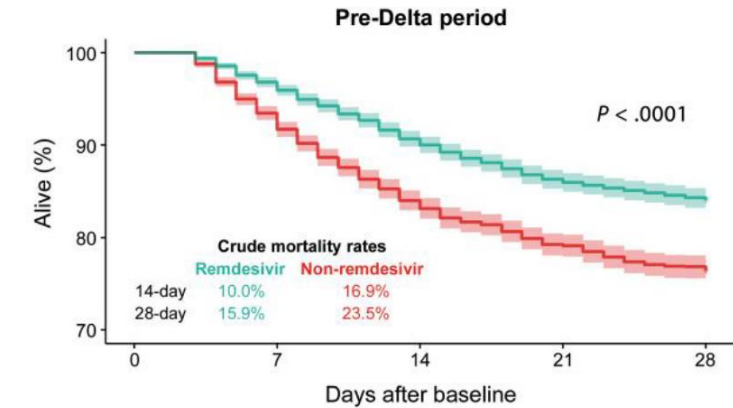
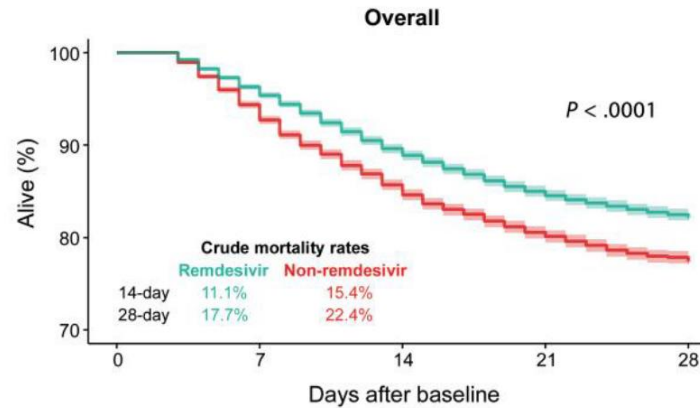
- Ambulatoire
- Attention aux interactions médicamenteuses
- Étude princeps : 10% d'immunodéprimés
- Depuis, quelques études en faveur du Nirmatrelvir/ritonavir chez l'immunodéprimé (Martin-Blondel CMI 2023, Snell OFID 2024)

B Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause through Day 28 among Patients Treated ≤5 Days after Symptom Onset



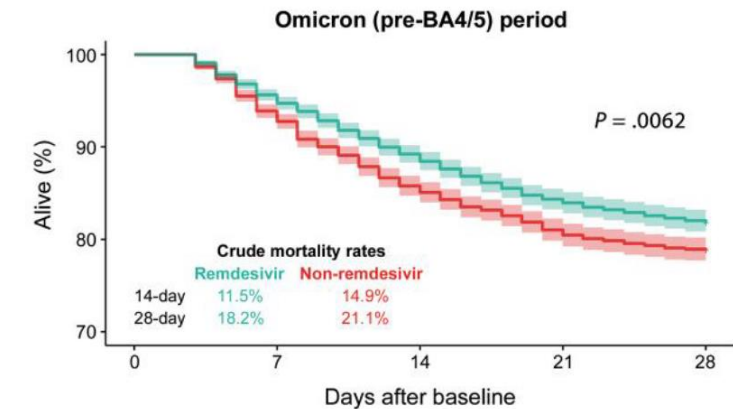
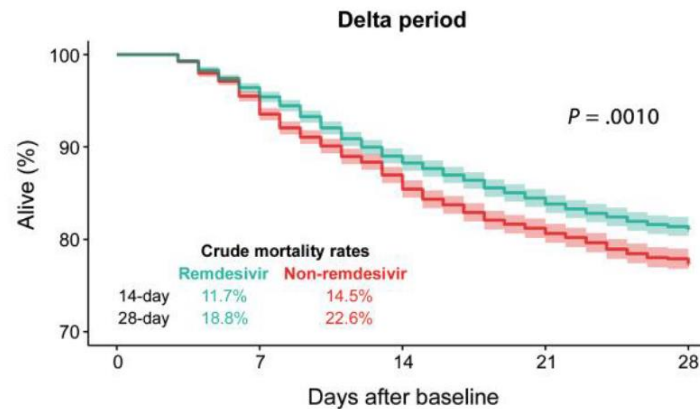
| No. at Risk | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| NMV-r | 1039 | 1034 | 1023 | 1013 | 1007 | 1004 | 1002 | 1000 | 997 | 995 | 993 | 993 | 993 | 993 | 992 |
| Placebo | 1046 | 1042 | 1015 | 990 | 977 | 963 | 959 | 959 | 955 | 953 | 951 | 948 | 948 | 948 | 945 |

- Remdesivir
 - Hospitalisation
 - Pas d'interaction
 - Efficacité chez l'immunodéprimé



| Treatment | | | | | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Non-remdesivir | 14169 | 13372 | 12141 | 11411 | 11032 |
| Remdesivir | 14169 | 13646 | 12698 | 12045 | 11688 |

| Treatment | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|
| Non-remdesivir | 4479 | 4186 | 3763 | 3549 | 3441 |
| Remdesivir | 4479 | 4336 | 4062 | 3865 | 3775 |

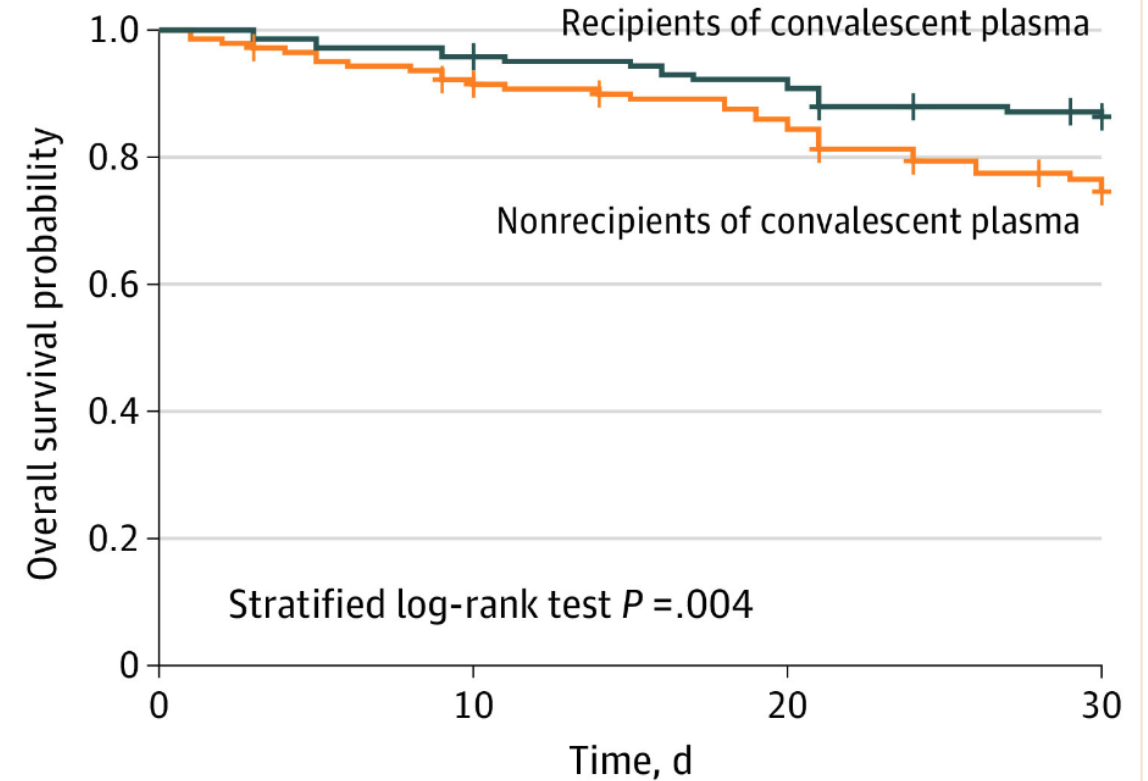


| Treatment | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|
| Non-remdesivir | 5542 | 5292 | 4819 | 4500 | 4316 |
| Remdesivir | 5542 | 5343 | 4934 | 4681 | 4511 |

| Treatment | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|
| Non-remdesivir | 4148 | 3894 | 3559 | 3362 | 3275 |
| Remdesivir | 4148 | 3967 | 3702 | 3499 | 3402 |

- Plasma de convalescent

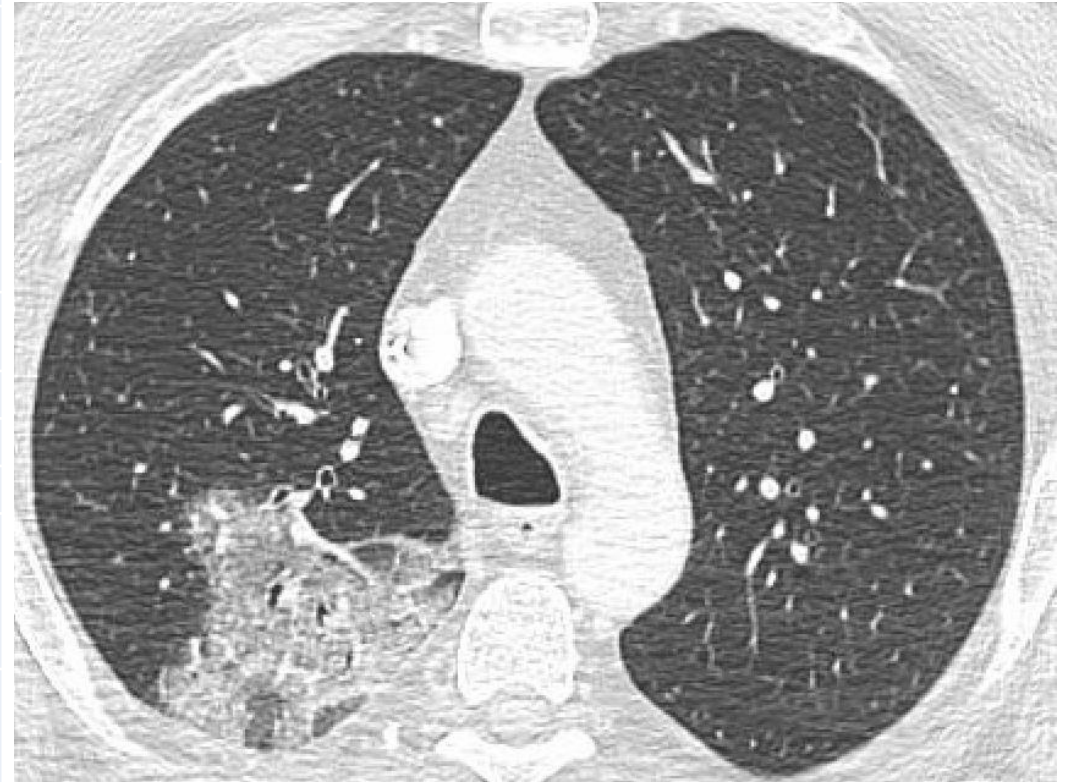
B Propensity score-matched comparison



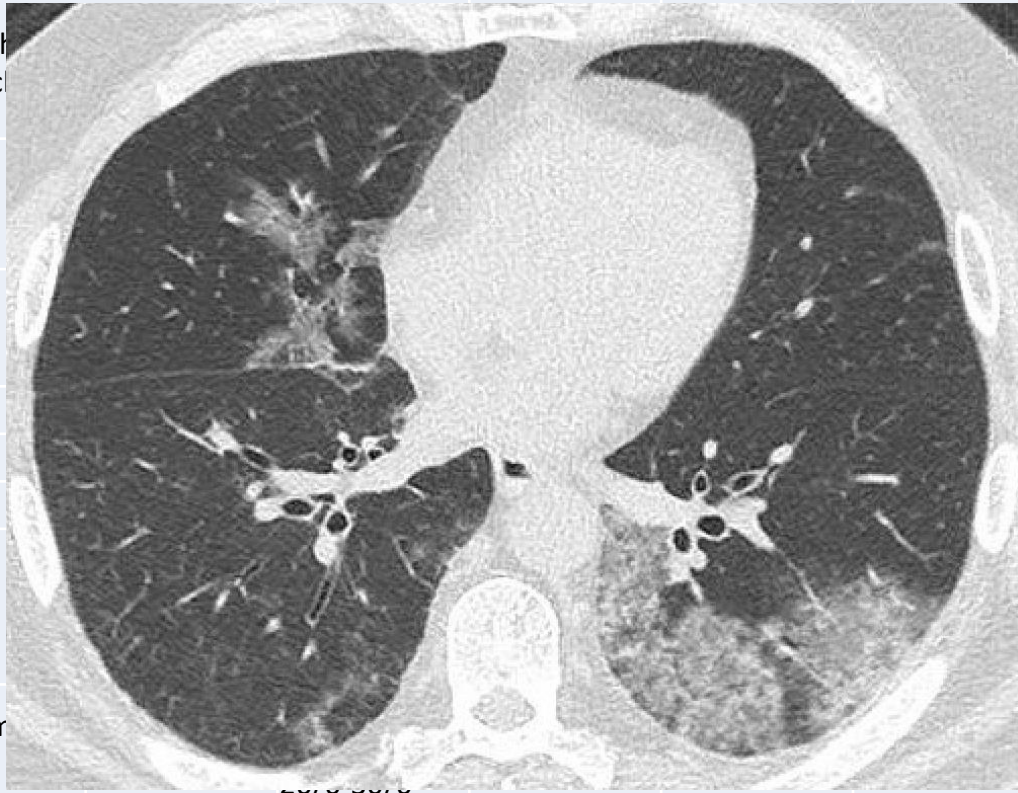
No. at risk

| | | | | |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Nonrecipients of convalescent plasma | 143 | 128 | 109 | 79 |
| Recipients of convalescent plasma | 143 | 137 | 129 | 108 |

| | avr-22 | 27/05/2022 | 01/06/2022 | 07/07/2022 | 20/02/2023 | 06/03/2023 |
|---------------------------|---------------------------|---|--|-------------------|--|-----------------------------|
| Symptômes | Odynophagie toux sèche | | Toux | toux | Toux et expectoration | Toux |
| PCR naso-pharyngée | + | + | + | + omicron 21 L | + | + |
| PCR LBA | | | | | | +, pas d'autre étiologie |
| PCR sérique | | | | | | |
| Sérologie | | - | | - | | |
| BAU | | 0,01 | | 0,01 | | |
| Iconographie | | Condensation et verre dépoli du lobe moyen | | | Aggravation des images en verre dépoli | |
| Traitement | Sotrovimab 5/4 | | Pyostacine + Paxlovid 5j 26/6-30/6 | | | |



| | avr-22 | 27/05/2022 | 01/06/2022 | 07/07/2022 | 20/02/2023 | 06/03/2023 | 14/03/2023 | 16/03/2023 |
|---------------------------|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|--|
| Symptômes | Odynophagie toux sèche | | | | | | Aggravation clinique, fièvre, toux dyspnée | Fièvre toux dyspnée |
| PCR naso-pharyngée | + | | | | | | + CT 28,66 | + |
| PCR LBA | | | | | | | | |
| PCR sérique | | | | | | | | + CT 34,28 |
| Sérologie | | | | | | | | |
| BAU | | | | | | | | 36 |
| Iconographie | | | | | | | | Aggravation des images en verre dépoli |
| Traitement | Sotrovimavir 5/4 | | | | | | | |



- Quel traitement proposez vous?
 - Aucun
 - Corticoïdes
 - Monothérapie Remdesivir
 - Monothérapie Nirmatrelvir/ritonavir
 - Monothérapie Plasma de convalescent
 - Sotrovimab
 - Tocilizumab
 - Bithérapie antiviral direct/plasma de convalescent
 - Trithérapie antiviral direct/plasma de convalescent

- Quel traitement proposez vous?
 - Aucun
 - Corticoïdes
 - Monothérapie Remdesivir
 - Monothérapie Nirmatrelvir/ritonavir
 - Monothérapie Plasma de convalescent
 - Sotrovimab
 - Tocilizumab
 - Bithérapie antiviral direct/plasma de convalescent
 - Trithérapie antiviral direct/plasma de convalescent

| | avr-22 | 27/05/2022 | 01/06/2022 | 07/07/2022 | 20/02/2023 | 06/03/2023 | 14/03/2023 | 16/03/2023 | 24/03/2023 | 04/04/2023 | 14/04/2023 |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--|-------------------|--|-----------------------------|---|--|--------------------------------------|------------|------------|
| Symptômes | Odynophagie toux sèche | | Toux | toux | Toux et expectoration | Toux | Aggravation clinique, fièvre, tous dyspnée | Fièvre toux dyspnée | Aucun | Aucun | Aucun |
| PCR naso-pharyngée | + | + | + | + omicron 21 L | + | + | + CT 28,66 | + | + CT 30,1 | + CT 34,2 | - |
| PCR LBA | | | | | | +, pas d'autre étiologie | | | | | |
| PCR sérique | | | | | | | | + CT 34,28 | | - | - |
| Sérologie | | - | | - | | | | - | + | | |
| BAU | | 0,01 | | 0,01 | | | | 36 BAU/ml | Anti-S : 500 BAU/ml (antiN négatifs) | | |
| Iconographie | | Verre dépoli lobe moyen | | | Aggravation des images en verre dépoli | | | Aggravation des images en verre dépoli | | | |
| Traitement | Sotrovimab 5/4 | | Pyostacine + Paxlovid 5j 26/6-30/6 | | | | | 17/3 : Remdesivir, paxlovid, plasma | | | |

Conclusion

- La prise en charge dépend de
 - Clinique (+/- CRP si O₂)
 - Virémie SARS-CoV2
 - Sérologie SARS-CoV2
 - Interactions médicamenteuses
- Études en cours sur la place des bithérapies dans le CoVID
- Ne pas oublier le risque thromboembolique