

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus par letermovir
après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :
intérêt d'une stratégie basée sur le risque**

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2022 à 18h00
Au Pôle Recherche
Par Mathilde SOURISSEAU

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Karine FAURE

Assesseur(e)s :

Madame la Docteure Fanny VUOTTO

Monsieur le Docteur Enagnon Kazali ALIDJINO

Directeurs de thèse :

Monsieur le Docteur Emmanuel FAURE

Monsieur le Docteur David BEAUVAIS

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
RESUME	6
INTRODUCTION	8
1. Cytomégalovirus.....	8
1.1 Généralités.....	8
1.2 Mode de transmission et épidémiologie.....	9
1.3 Physiopathologie.....	10
1.4 Tableau clinique.....	12
1.5 Diagnostic virologique.....	14
1.6 Définitions de la relation hôte-CMV.....	15
2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	15
2.1 Principes généraux et indications.....	15
2.2 Déroulement.....	17
2.3 Principales complications.....	19
3. Impact de l'infection à CMV en allogreffe de CSH.....	21
3.1 Effets directs : maladie à CMV.....	21
3.2 Effets indirects.....	22
3.3 Facteurs de risque d'infection à CMV en allogreffe de CSH.....	23
3.4 Prise en charge des infections à CMV en allogreffe de CSH.....	25
3.4.1 Thérapeutiques disponibles.....	25
3.4.2 Stratégies de prise en charge.....	26
3.4.2.1 Traitement curatif.....	27
3.4.2.2 Traitement préemptif.....	27
3.4.2.3 Traitement prophylactique.....	28
4. Contexte et objectifs de l'étude.....	29

METHODES	31
1. Design de l'étude et population	31
2. Stratégie d'utilisation du letermovir	31
3. Recueil des données	32
4. Analyses statistiques	33
RESULTATS	35
1. Population et modalités de greffe	35
2. Infection à CMV cliniquement significative et maladie à CMV	37
3. Epargne du letermovir lors de P2 chez les patients de faible risque	39
4. Critères de jugement secondaires	40
5. Analyses en sous-groupe	42
6. Caractéristiques des patients en échec de prophylaxie à 14 semaines	43
7. Incidence de l'infection à CMV cliniquement significative tardive	44
DISCUSSION	47
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	55
ANNEXES	64

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Allo-HCT	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches périphériques
CTL	Lymphocytes T cytotoxiques
D+, D-	Donneur CMV positif, Donneur CMV négatif
EBV	Epstein-Barr Virus
GVH	Réaction du greffon contre l'hôte
aGVH	Réaction du greffon contre l'hôte aiguë
HHV-5	Human Herpesvirus-5
HLA	Human leukocyte antigen (système histocompatibilité)
HR	Hazard ratio
HSV	Herpes simplex virus

iCMV-cs	Infection à CMV cliniquement significative
IQR	Intervalle interquartile
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
LBA	Liquide bronchoalvéolaire
LCS	Liquide cérébro-spinal
P1, P2	Période 1, Période 2
PCR	Polymerase chain reaction
R+, R-	Receveur CMV positif, Receveur CMV négatif
SAL	Sérum anti-lymphocytaire
UI	Unités internationales
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Varicella-zoster virus

RESUME

Titre de la thèse Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus par letermovir après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : intérêt d'une stratégie basée sur le risque

Contexte L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une complication fréquente et potentiellement sévère après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HCT). Le letermovir est le premier médicament approuvé pour sa prophylaxie chez les patients adultes CMV-positifs. Le risque d'infection à CMV étant variable d'un patient à l'autre, nous avons évalué si une stratégie d'utilisation du letermovir basée sur le risque pouvait être efficace.

Méthodes Les patients CMV positifs ayant bénéficié d'une allo-HCT entre le 1er juillet 2015 et le 31 juillet 2021 au CHU de Lille ont été inclus et séparés en deux périodes : Période 1 (2015-2017, P1) pendant laquelle le letermovir n'était pas administré quel que soit le risque d'infection à CMV et Période 2 (2018-2021, P2) pendant laquelle le letermovir était administré systématiquement chez les patients à haut risque alors que chez les patients de faible risque, il n'était utilisé que chez ceux recevant une corticothérapie.

Résultats 316 patients ont été inclus : 186 dans P1 et 130 dans P2. Chez les patients à haut risque, l'incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs) durant P2 était considérablement plus faible par rapport à P1 ($p < 0,001$) : 10,5% (IC 95% 4,6–19,2) vs 51,6% (41,0–61,3) à 14 semaines et 16,9% (8,9–27,0) vs 52,7% (42,0–62,3) à 24 semaines post-greffe. Chez les patients de faible risque, bien que seulement 28,6% des patients aient reçu du letermovir au

cours de P2, l'incidence de l'iCMV-cs était également significativement plus faible ($p=0,003$) : 7,9% (IC 95% 2,9–16,3) vs 29,0% (20,2–38,5) à 14 semaines et 11,2% (4,9–20,5) vs 33,3% (23,9–43,0) à 24 semaines post-greffe. Parmi les patients de faible risque de P2 n'ayant pas reçu de letermovir, 37,8% n'ont jamais présenté de PCR CMV positive durant les 14 semaines post-greffe et 51,1% ont présenté des charges virales faiblement positives transitoires. L'incidence de la maladie à CMV, la survie globale, la survie sans progression, la rechute et la mortalité non liée à la rechute n'étaient pas significativement différentes entre les deux périodes quel que soit le groupe de risque.

Conclusion Une stratégie de prophylaxie par letermovir basée sur le risque semble prometteuse. Cela permet d'optimiser l'utilisation du letermovir chez les patients à risque élevé d'iCMV-cs tout en permettant une épargne du letermovir chez certains patients à bas risque sans augmentation de l'incidence de l'iCMV-cs ni de la mortalité.

INTRODUCTION

1. Cytomégalovirus

1.1 Généralités

Découvert en 1904 et isolé pour la première fois en 1956 (1), le cytomégalovirus (CMV) ou Human Herpesvirus-5 (HHV-5) est un virus à ADN double brin enveloppé appartenant à la famille des *Herpesviridae* (2). Son nom fait référence à son effet cytopathique. Ce dernier se manifeste par de volumineuses inclusions nucléaires visibles en microscopie sur culture ou biopsie (**figure 1**) liées à la multiplication du virus à l'intérieur du noyau de la cellule hôte (2). Le CMV est capable d'infecter une grande variété de cellules de l'organisme, expliquant la diversité des manifestations cliniques observables. Le retentissement et donc la gravité de l'atteinte sont très étroitement liés à l'état du système immunitaire de l'hôte. Le génome du CMV, le plus long des *Herpesviridae*, code notamment pour une ADN polymérase nécessaire à sa réplication et principale cible thérapeutique à l'heure actuelle (2).

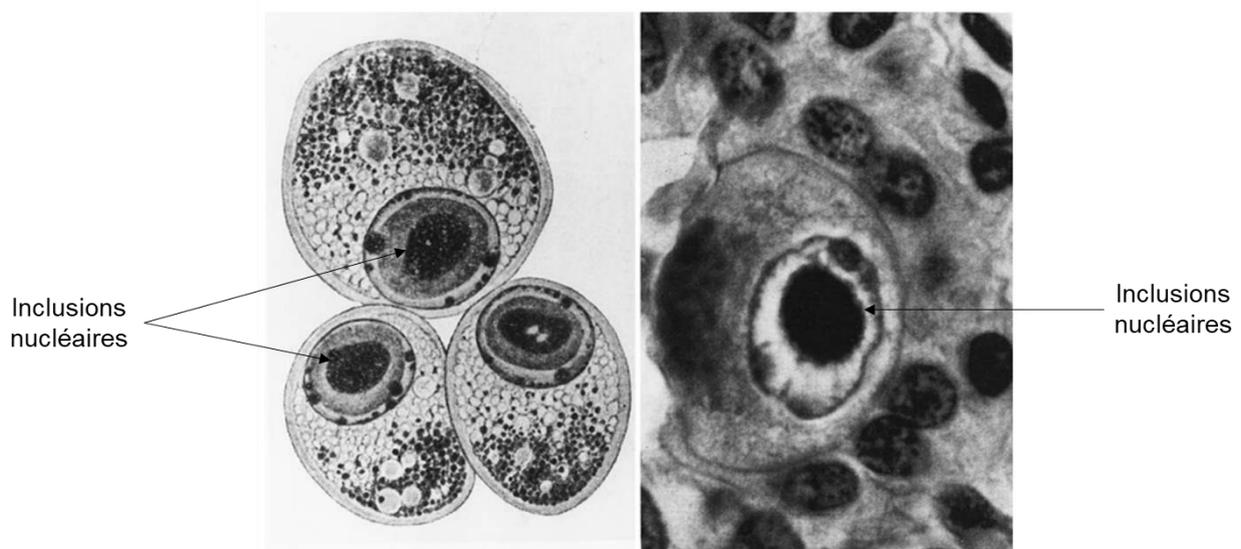


Figure 1. Cellules infectées par le CMV : inclusions nucléaires dites « en œil de hibou ».
D'après Ho (1).

1.2 Mode de transmission et épidémiologie

L'infection à CMV survient dans le monde entier et tout au long de l'année sans périodicité saisonnière. En France, en 2010, la séroprévalence de l'infection à CMV chez les 15-24 ans était de 28,8%. Celle-ci augmente avec l'âge, en effet, elle était d'environ 45% chez les 25-49 ans (3). Sa prévalence est inversement corrélée au niveau socio-économique et varie donc en fonction des zones géographiques (4). Dans les pays développés, la séroprévalence est généralement estimée à 50% en population générale, tandis qu'elle est de 90% dans les pays en voie de développement (3,4). La **figure 2** illustre la répartition de l'infection à CMV dans le monde chez les femmes en âge de procréer.

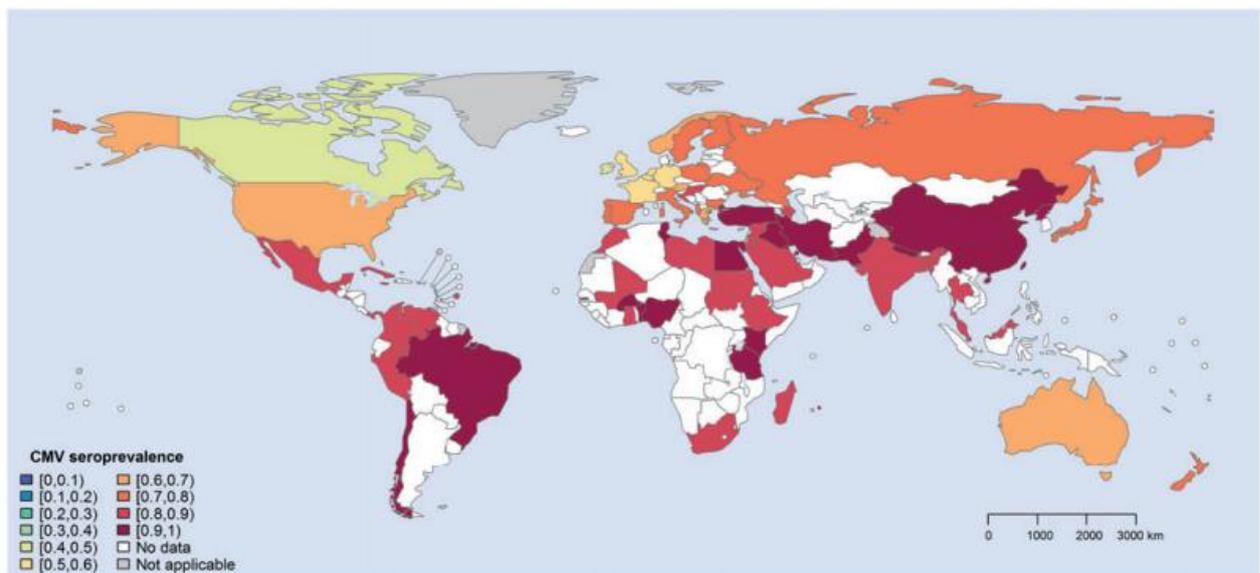


Figure 2. Estimation de la séroprévalence du CMV dans le monde chez les femmes en âge de procréer. D'après Zuhair et al (4).

La transmission du CMV est strictement interhumaine, l'unique réservoir étant l'homme. L'ensemble des liquides biologiques sont des sources de transmission : salive, larmes, urine, sperme, lait maternel, leucocytes, greffon d'organe solide ou de moelle osseuse...(2). La déleucocytation systématique des produits sanguins labiles,

mise en place depuis 1998 en France, assure un mode de prévention efficace de la transmission du CMV par transfusion (5,6). En revanche, le risque de transmission lors de transplantation d'organe solide ou de greffe de moelle osseuse persiste.

1.3 Physiopathologie

Le CMV peut pénétrer dans plusieurs types cellulaires grâce à un complexe protéique pentamérique dont la cible est présente sur la plupart des cellules humaines (7). Les cellules épithéliales, endothéliales, musculaires lisses et fibroblastiques sont les cibles de la réplication virale. En outre, l'infection des cellules endothéliales et des cellules hématopoïétiques contribue à la dissémination hématogène du virus (8). Comme pour les autres virus de la famille des *Herpesviridae*, le CMV persiste à l'état latent et de manière définitive dans de nombreux organes après la primo-infection, expliquant le risque de transmission lors de transplantation d'organe solide (9,10). Chez l'immunocompétent, le CMV peut se réactiver périodiquement et être responsable d'épisodes d'excrétion virale intermittente qui sont asymptomatiques mais contribuent à sa transmission (2). Chez le patient immunodéprimé, les réactivations peuvent être responsables de manifestations cliniques symptomatiques potentiellement sévères (11). La **figure 3** illustre de manière schématique la physiopathologie de l'infection à CMV.

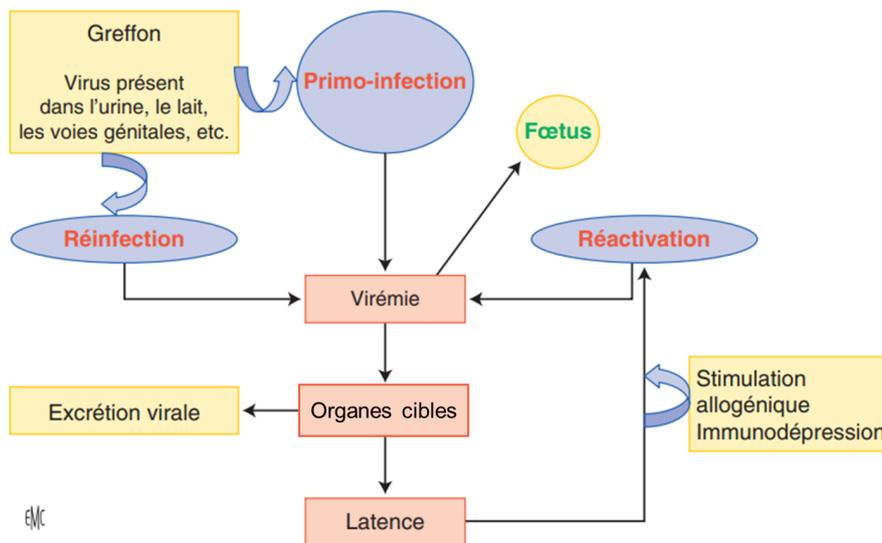


Figure 3. Physiopathologie de l'infection à cytomégalovirus. D'après Mazon et al (2).

La réponse immunitaire vis-à-vis du CMV est essentiellement à médiation cellulaire. La **figure 4** illustre les différents acteurs de la réponse immunitaire nécessaires au contrôle de la réplication virale, soulignant le rôle crucial de l'immunité adaptative. Tout d'abord, le CMV demeure en latence dans les cellules hématopoïétiques et endothéliales. Lorsque qu'il se réactive, les cellules T spécifiques du CMV reconnaissent les cellules infectées (étapes Bd et Bj) ou la virémie à CMV (étape Be). De plus, les cellules B produisent des anticorps neutralisants (étape Bf) et non neutralisants reconnaissant les antigènes du virus présents à la surface des cellules activées (étapes Bb et Bk) ou nouvellement infectées (étape Bc). En cas d'immunosuppression touchant les lignées T et B, ce contrôle de la réplication du CMV au sein des cellules cibles diminue, favorisant la dissémination du virus dans le sang (virémie) et vers ses organes cibles, ce qui conduit à la survenue d'une infection voire d'une maladie à CMV (12). La reconstitution des réponses T spécifiques du CMV, notamment après allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques (CSH), est directement corrélée à la protection contre le CMV et au contrôle de l'infection / maladie (13).

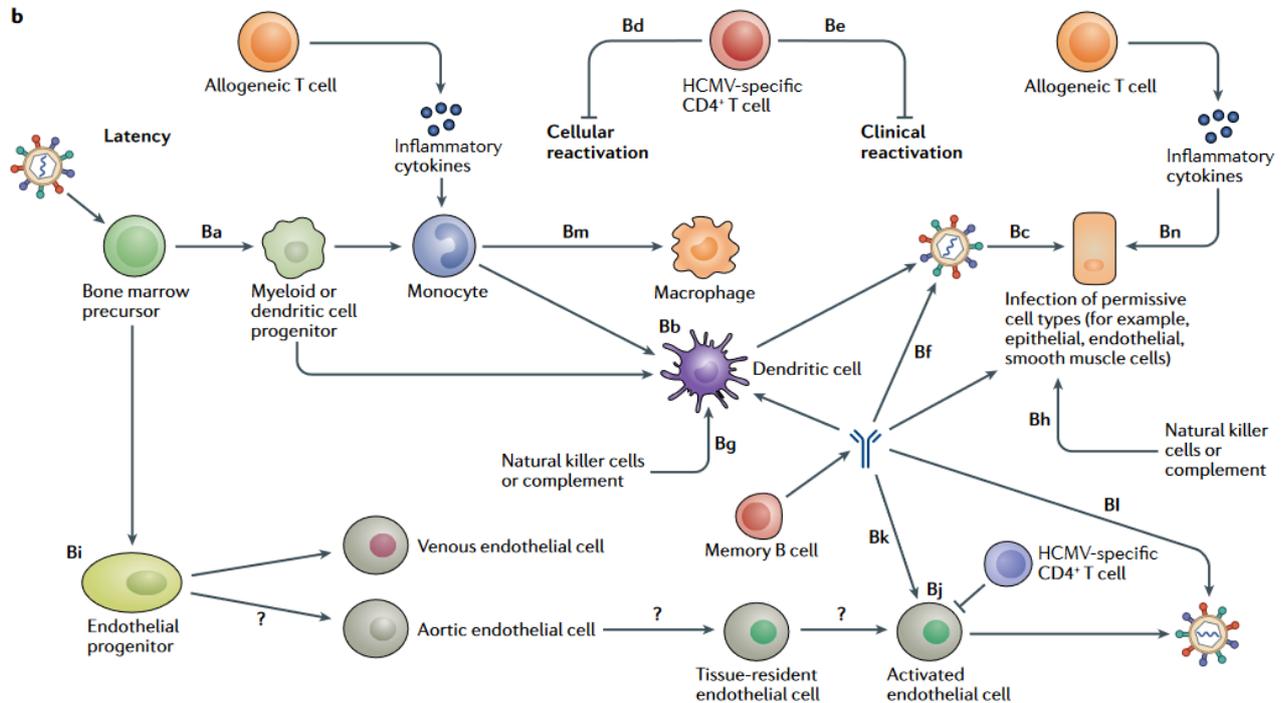


Figure 4. Différents acteurs de la réponse immunitaire anti-CMV. D'après Griffiths et al (12).

1.4 Tableau clinique

Chez l'adulte immunocompétent, la primo-infection est asymptomatique dans 90% des cas, mais peut parfois se manifester par un syndrome pseudo-grippal ou un syndrome mononucléosique (14). De rares cas de formes graves, préférentiellement chez l'adulte, sont également rapportés : syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite, myopéricardite, colite, pneumopathie, etc. (15,16).

Chez les patients immunodéprimés, l'infection à CMV peut être responsable d'atteintes d'organes sévères. Les populations les plus à risque d'infection à CMV sont les patients infectés par le VIH avec un taux de lymphocytes T CD4+ <100/mm³, les transplantés d'organes solides, particulièrement dans les premiers mois après la

transplantation, et les patients allogreffés de CSH à partir d'un donneur allogénique (2). La symptomatologie varie en fonction du terrain d'immunosuppression sous-jacent et de l'organe atteint. La **figure 5** illustre les principales atteintes d'organes liées à l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH (allo-HCT).

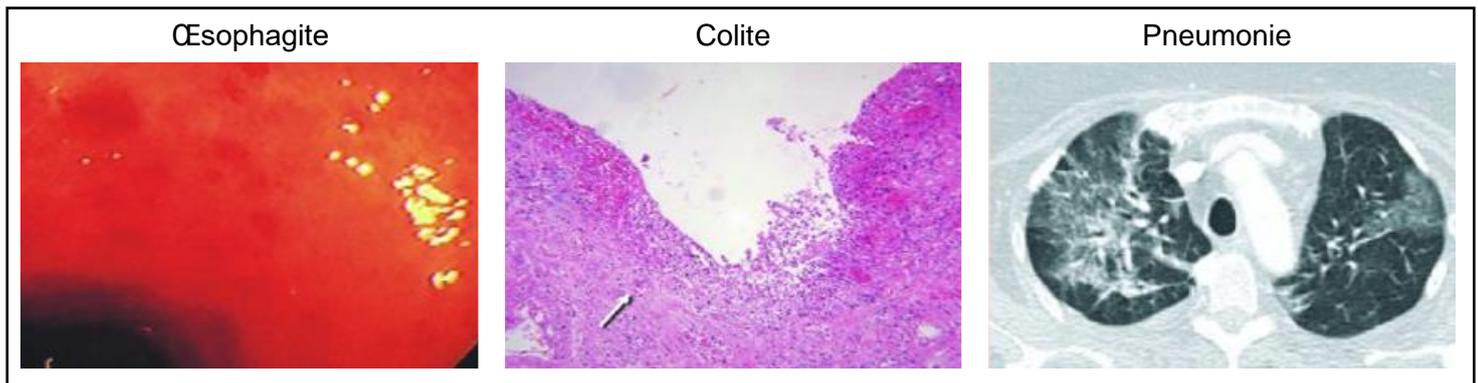


Figure 5. Principales atteintes d'organes liées au CMV après allogreffe de CSH. D'après *Boeckh et al* (11).

Outre les atteintes d'organes, l'infection à CMV est responsable d'effets indirects délétères. Chez l'immunocompétent, plusieurs travaux semblent montrer que celle-ci serait associée à une diminution de l'espérance de vie et contribuerait à l'immunosénescence (pathologies vasculaires, *etc.*), tout particulièrement chez les patients présentant une réponse inflammatoire exagérée afin de contrôler la latence virale (17,18). Chez les patients immunodéprimés, l'infection à CMV est associée à une augmentation du risque de rejet et de vasculopathie en transplantation d'organe solide ; une augmentation du risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) en allogreffe de CSH ; et une augmentation du risque infectieux global (2,19,20).

Il est donc nécessaire de surveiller la survenue d'une infection à CMV chez les populations les plus à risque. Cette surveillance a été largement améliorée par le développement d'outils de diagnostic en biologie moléculaire.

1.5 Diagnostic virologique

Le diagnostic de l'infection à CMV peut s'effectuer par différentes techniques (21,22):

- La sérologie est une méthode indirecte, permettant de mettre en évidence des anticorps spécifiques contre le CMV de type IgG et IgM. Les IgM ne sont pas toujours un marqueur de primo-infection à CMV car peuvent persister plusieurs mois après l'infection. En pratique, la sérologie permet de définir le statut immunitaire d'un patient vis-à-vis du CMV.
- La détection du génome viral du CMV par *polymerase chain reaction* (PCR) est une méthode de détection directe rapide et sensible, basée sur l'amplification des acides nucléiques. Elle peut être réalisée à partir du sang total, des leucocytes, du plasma ou de tout autre tissu (sur biopsie) ou liquide biologique (liquide cérébro-spinal (LCS), liquide bronchoalvéolaire (LBA), etc.) de l'organisme. Cette technique est aujourd'hui la plus utilisée pour le diagnostic, la surveillance et l'évaluation de la réponse au traitement de l'infection à CMV chez les patients immunodéprimés. En raison de la diversité des techniques de PCR utilisées ainsi que de l'échantillon analysé, un standard international a été développé permettant d'exprimer les résultats en unités internationales (UI/mL) (23).
- La détection de l'antigénémie leucocytaire pp65 et la culture virale ne sont quasiment plus utilisées en pratique clinique du fait de leur délai de rendu et de leurs performances diagnostiques (24).

1.6 Définitions de la relation hôte-CMV

Chez les patients immunodéprimés, plusieurs définitions encadrent le type d'infection selon la présence ou non de symptômes associés (25) :

- Infection à CMV : détection d'une réplication virale par mise en évidence d'ADN ou d'antigène du CMV dans un liquide ou tissu de l'organisme, généralement dans le sang.
- Primo-infection à CMV : première détection du CMV chez un patient n'ayant jamais rencontré le virus auparavant (antériorité de sérologie CMV négative).
- Infection récurrente à CMV : nouvelle infection à CMV chez un patient ayant déjà rencontré le virus auparavant (antériorité de sérologie CMV positive) mais chez qui le virus était non détectable depuis au moins 4 semaines.
- Maladie à CMV : Infection à CMV associée à une atteinte d'organe spécifique (pneumonie, gastrite, colite, encéphalite, rétinite, *etc.*)

Le terme d' « infection à CMV cliniquement significative » (iCMV-cs) mérite également d'être introduit ici car souvent utilisé dans les études (26–28). Il est défini par la survenue d'une infection à CMV ayant conduit à l'initiation d'un traitement préemptif (cf infra) ou d'une maladie à CMV.

2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

2.1 Principes généraux et indications

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, plus couramment appelée « greffe de moelle osseuse » est une thérapie cellulaire utilisée en hématologie depuis les années 1950 (29). Le principe de l'allogreffe est de remplacer la moelle

osseuse défectueuse d'un patient malade (receveur, R) par la moelle osseuse saine d'un donneur (D) sain (30). Celle-ci sera à l'origine d'une nouvelle hématopoïèse et d'un nouveau système immunitaire différent du précédent et possiblement plus à même de combattre l'hémopathie maligne.

Chaque année, environ 20 000 allo-HCT sont réalisées en Europe (31). La principale indication est le traitement curatif des hémopathies malignes au premier rang desquelles se trouve la leucémie aiguë myéloïde. Plus rarement, l'allogreffe est réalisée pour le traitement curatif de certaines hémopathies bénignes (aplasie médullaire, déficits immunitaires constitutionnels, *etc.*) (32). La **figure 6** résume les principales indications d'allogreffe de CSH en Europe en 2020 (31).

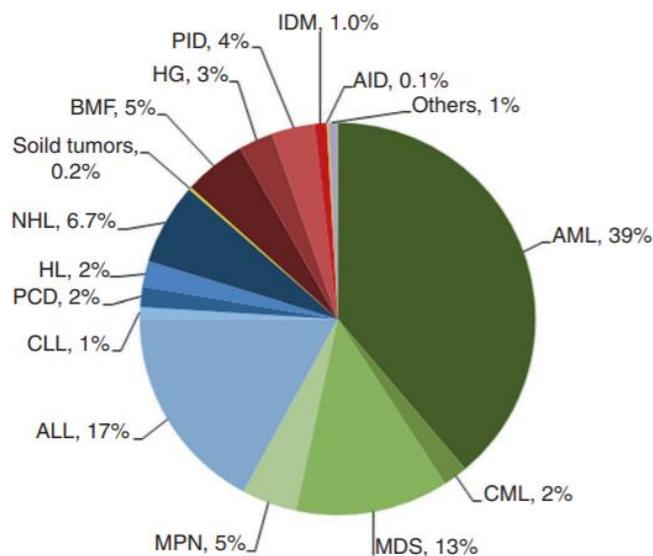


Figure 6 : Représentation des indications d'allogreffe en 2020 en Europe.
D'après Passweg *et al* (31).

AML : leucémie aiguë myéloïde, CML : leucémie myéloïde chronique, MDS : syndrome myélodysplasique, MPN : syndrome myéloprolifératif, ALL : leucémie aiguë lymphoblastique, CLL : leucémie lymphoïde chronique, PCD : maladies plasmocytaires, HL : lymphome de Hodgkin, NHL : lymphome non-hodgkinien, solid tumors : tumeurs solides, BMF : aplasie médullaire, HG : hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémie), PID : déficit immunitaire primitif, IDM : maladies métaboliques héréditaires, AID : maladies auto-immunes, Others : autres.

2.2 Déroutement

La première étape est le choix du donneur qui repose sur la compatibilité entre le donneur et le receveur du système HLA (Human Leucocyte Antigen), situé sur le chromosome 6. Le donneur privilégié est le donneur familial dit « géno-identique » : le donneur et le receveur ont hérité du même chromosome 6 paternel et maternel. En l'absence de donneur familial géno-identique, la recherche d'un donneur non apparenté est effectuée au sein du fichier international des donneurs volontaires avec idéalement une compatibilité HLA 10/10 (phéno-identique) ou à défaut 9/10 (1 mismatch). Enfin, si un donneur apparenté géno-identique ou non apparenté n'a pas pu être identifié, des greffes dites « alternatives » ont récemment été développées : les greffes haplo-identiques et les greffes de sang placentaire (33,34). Ainsi, il est devenu rare aujourd'hui de ne pas trouver de donneur pour un malade.

Un fois le donneur identifié, la deuxième étape est le prélèvement du greffon. Il existe trois types de greffon :

- La moelle osseuse : prélevée au niveau des crêtes iliaques sous anesthésie générale, il s'agit de la méthode historique.
- Les cellules souches périphériques (CSP) : prélevées par leucaphérèse après mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par facteurs de croissance (35).
- Le sang placentaire ou de cordon : prélevé et cryopréservé à la naissance.

La procédure d'allogreffe en elle-même consiste en une hospitalisation en secteur protégé d'environ 4 à 6 semaines débutant par une association de chimiothérapie/radiothérapie et d'immunosuppresseurs appelés « conditionnement ».

Celui-ci a pour objectif de détruire la moelle osseuse défectueuse et le système immunitaire du receveur afin de permettre la prise de greffe. Il permet également d'exercer une action anti-tumorale. Il existe trois types de conditionnements selon leur intensité (36) : les conditionnements myéloablatifs, les plus intenses, ne permettant pas de reconstitution hématologique autologue en l'absence de transplantation ; et les conditionnements d'intensité réduite et non myéloablatifs, qui sont deux types de conditionnements moins toxiques utilisés chez les patients plus âgés ou comorbides (37,38).

Le conditionnement est suivi de la réinjection du greffon sous couvert d'immunosuppresseurs visant à prévenir la survenue d'un rejet et de GVH. Les principaux schémas d'immunosuppression actuellement utilisés sont :

- L'association ciclosporine – méthotrexate : combinaison la plus utilisée aujourd'hui en Europe pour les conditionnements myéloablatifs (39).
- L'association ciclosporine – mycophénolate mofétil : combinaison utilisée lors des conditionnements d'intensité réduite ou non myéloablatifs ainsi que dans les greffes de cordon.

En cas d'utilisation de CSP ou en cas de greffes avec mismatch (non apparentées ou haplo-identiques), une lymphodéplétion T *in vivo* est nécessaire en plus du conditionnement afin de prévenir le risque de GVH qui est plus important. Celle-ci est assurée par :

- Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) pour les greffes avec des CSP ou les greffes non apparentées avec mismatch (40). Il s'agit d'un traitement

immunosuppresseur constitué d'immunoglobulines de lapin ciblant préférentiellement les lymphocytes T (41).

- Le cyclophosphamide post-greffe pour les greffes haplo-identiques.

À la suite du conditionnement, il s'installe une période d'aplasie durant laquelle différentes complications, infectieuses et non infectieuses, sont prises en charge. Le succès de la prise de greffe est conditionné par la sortie d'aplasie et la mise en évidence de cellules circulantes du donneur. Le succès à long terme de l'allogreffe est évalué par l'absence de rechute de la maladie et l'absence de complication grave.

2.3 Principales complications

La période d'aplasie est marquée par la survenue de nombreuses complications liées à la toxicité du conditionnement (mucite, alopecie, insuffisance rénale, troubles digestifs, *etc.*) et par un risque infectieux important (42). Les principales infections survenant lors de cette période sont majoritairement d'origine bactérienne ou fongique (candidémie, aspergillose). Après la sortie d'aplasie, le risque infectieux évolue et est marqué par la survenue d'infections virales, notamment à herpesvirus (HSV, VZV, CMV, EBV), et par la survenue d'infections opportunistes telles que la toxoplasmose ou la pneumocystose. Certaines de ces complications infectieuses post-greffe peuvent être prévenues par l'utilisation de traitements prophylactiques. Ces stratégies de prophylaxie sont soit « universelles » (cotrimoxazole en prévention de la pneumocystose et de la toxoplasmose, valaciclovir en prévention des infections à HSV/VZV) ou adaptées au risque (fluconazole chez les patients à faible risque

d'infections fongiques invasives, voriconazole chez les patients à haut risque) (43–45).

Le traitement immunosuppresseur est ensuite progressivement diminué, généralement à partir du 4^{ème} mois, pour être arrêté 6 mois après la greffe en l'absence de GVH. Ainsi le risque infectieux devient principalement communautaire à partir du 7^{ème} mois. Le retour à un risque infectieux dit « standard », en cas d'arrêt des immunosuppresseurs et donc en l'absence de GVH, se fait environ 2 ans après la greffe (46). La **figure 7** montre l'évolution du risque infectieux au cours du temps après allogreffe de CSH en fonction de la reconstitution du système immunitaire.

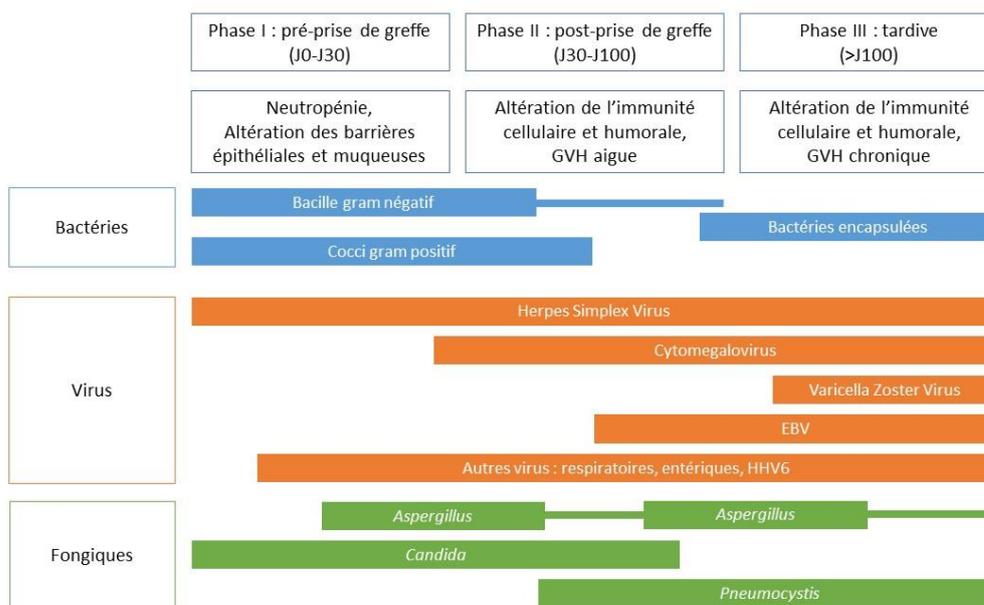


Figure 7. Evolution du risque infectieux après allogreffe de CSH. Adapté de *Tomblyne et al* (47).

Outre le risque infectieux, la principale complication de l'allogreffe est la GVH. Celle-ci survient lorsque les lymphocytes T du donneur réagissent contre les tissus sains du receveur (48). Cette complication, fréquente et responsable d'une morbi-mortalité importante, nécessite une intensification du traitement immunosuppresseur (la

corticothérapie étant le traitement de première intention) et majore donc le risque infectieux. Son incidence est directement corrélée au degré d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. Les autres facteurs de risque principaux sont : l'utilisation de CSP, l'âge avancé du donneur/receveur, et l'intensité du conditionnement (49).

Il existe deux types de GVH :

- La GVH aiguë (aGVH), survenant avant J100 et pouvant toucher trois organes : la peau (rash), le tube digestif (vomissements, diarrhée entraînant une malabsorption) et le foie (cholestase ictérique). Son incidence varie de 10 à 80% en fonction des facteurs de risque (50).
- La GVH chronique, survenant après J100. Elle peut toucher l'ensemble de l'organisme, les atteintes les plus fréquentes étant la peau, la bouche et les yeux. Sa présentation clinique est similaire à celle d'une maladie auto-immune (51).

Concernant les autres complications, le rejet de greffe est une complication devenue rare en allogreffe de CSH (42) grâce à l'intensité du traitement immunosuppresseur. Enfin, la rechute de l'hémopathie primitive, qui n'est pas à proprement parler une complication liée à l'allogreffe, reste la principale cause de mortalité (52).

3. Impact de l'infection à CMV en allogreffe de CSH

3.1 Effets directs : maladie à CMV

L'épidémiologie de la maladie à CMV après allo-HCT a été complètement bouleversée par l'apparition des traitements antiviraux utilisés de manière préemptive. Son incidence a nettement diminué, auparavant de 30%, elle est

actuellement d'environ 5% et son délai d'apparition est de plus en plus retardé (53,54). Historiquement, la principale atteinte d'organe liée au CMV chez les patients allogreffés était l'atteinte pulmonaire survenant aux alentours de J30. Sa mortalité, bien qu'ayant diminué avec l'utilisation des traitements antiviraux spécifiques et des immunoglobulines polyvalentes, reste élevée, pouvant atteindre jusqu'à 50% (55). La présentation clinique est peu spécifique et associe une toux, une dyspnée et une hypoxémie. L'imagerie thoracique peut révéler un syndrome interstitiel bilatéral diffus. La positivité de la PCR CMV à la fois dans le sang et dans le LBA permet de porter le diagnostic (56).

L'atteinte digestive liée au CMV est plus tardive avec une incidence cumulée à 2 ans post-transplantation à 2% et une médiane de survenue à J100 post-greffe environ. La présentation clinique varie en fonction de la localisation de l'atteinte digestive : haute (nausées, vomissements) ; basse (diarrhée). La réalisation de PCR CMV sur les biopsies permet de mettre le virus en évidence. (57)

Les atteintes du système nerveux central à CMV (dont les rétinites) sont exceptionnelles chez les patients allogreffés et sont généralement plus tardives, au-delà de J100 post-greffe. (58,59)

3.2 Effets indirects

En allo-HCT, les effets indirects du CMV sont plus difficiles à mettre en évidence qu'en transplantation d'organe solide (60). Néanmoins, l'étude de *Green et al* a montré une association forte entre infection à CMV et mortalité non liée à la rechute malgré l'utilisation de la stratégie préemptive (61). D'autres études ont également montré que l'infection à CMV était liée à un sur risque d'infections bactériennes et

fongiques (20,62). Enfin, il est établi que la GVH est à la fois un facteur de risque d'infection à CMV mais que l'infection à CMV favorise également la survenue de GVH aiguë (63,64).

3.3 Facteurs de risque d'infection à CMV en allogreffe de CSH

Les facteurs de risque d'infection à CMV chez les patients allogreffés sont décrits depuis de nombreuses années. Le principal facteur de risque est la séroposivité du receveur pour le CMV (65). En effet, les patients receveurs séronégatifs n'ont aucune chance de réactiver le CMV si leur donneur est séronégatif (sauf primo-infection), et ont un risque faible d'infection à CMV en cas de donneur séropositif étant donné que le greffon contient également des lymphocytes T spécifiques du CMV permettant le contrôle de l'infection. La **figure 8** montre l'incidence de l'infection à CMV après allogreffe de CSH en fonction des sérologies du couple donneur / receveur.

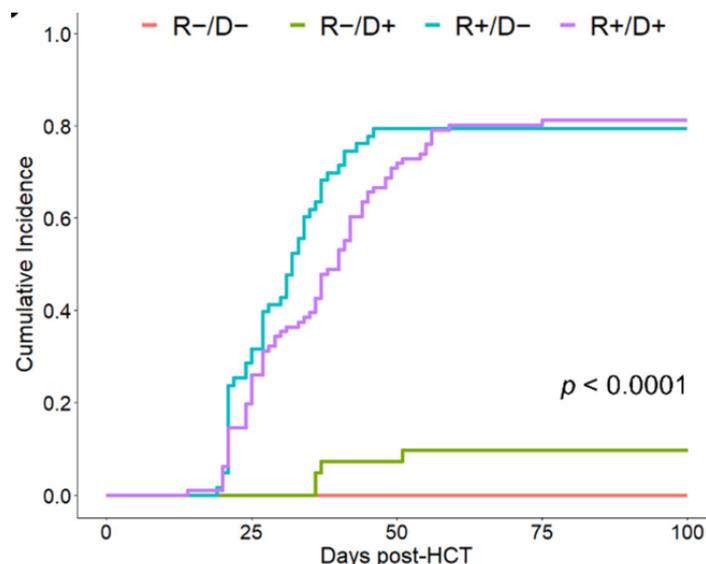


Figure 8. Incidence de l'infection à CMV en allo-HCT en fonction du statut sérologique couple donneur/receveur vis-à-vis du CMV. Cumulative incidence = incidence cumulée, Days post-HCT = jours après allo-HCT. D'après Lesere *et al* (66).

Les autres facteurs de risque d'infection à CMV chez les patients allogreffés receveurs CMV+ peuvent être liés soit au receveur (âge avancé, survenue de GVH) ; soit au donneur (séronégativité vis-à-vis du CMV, donneur non apparenté) ; soit au conditionnement (conditionnement myéloablatif, lymphodéplétion T) (20).

En 2021, Beauvais *et al* ont élaboré un score de risque d'infection à CMV pondérant les différents facteurs de risque retrouvés dans une population adulte de 3816 patients allogreffés CMV+ (hors greffes haplo-identiques et deuxièmes greffes) (67). Calculé avant la greffe, il permet de classer les patients en 4 groupes de risque. Ce score est présenté dans le **tableau 1**.

Facteurs de risque	Points
Statut CMV du donneur	
Positif	0
Négatif	3
Type de donneur	
Apparenté	0
Non apparenté	5
Conditionnement	
Intensité réduite / Non myéloablatif	0
Myéloablatif	2
Irradiation corporelle totale	
Non	0
Oui	3
Sérum anti-lymphocytaire	
Non	0
Oui	4
Mycophénolate mofétil	
Non	0
Oui	3

Tableau 1. Score de risque d'infection à CMV. D'après Beauvais *et al* (67).
(4 groupes de risque : Bas : 0-4 ; Intermédiaire bas : 5-10 ; Intermédiaire haut : 11-14 ; Elevé : 15-20)

3.4 Prise en charge des infections à CMV en allogreffe de CSH

3.4.1 Thérapeutiques disponibles

Toutes les molécules antivirales actuellement disponibles sont virostatiques et agissent sur le virus en phase de multiplication. Les molécules les plus anciennes sont des inhibiteurs de la polymérase virale (2). Récemment, deux nouvelles molécules (letermovir et maribavir) ont été développées agissant sur des mécanismes plus tardifs de la réplication virale (26,68). Le **tableau 2** fait une synthèse des principales molécules anti-CMV disponibles, et précise leur mécanisme d'action propre ainsi que leurs indications, posologies et effets indésirables.

	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	FOSCAVIR	CIDOFOVIR	LETERMOVIR	MARIBAVIR
Spectre	CMV, HSV, VZV, HHV-6			Herpesvirus, adenovirus, polyomavirus ...	CMV	CMV, EBV
Cible	ADN polymérase (pUL54)				Complexe terminase (pUL56)	pUL97
Administration	IV	PO	IV	IV	PO/IV	PO
Toxicités & Interactions	Neutropénie (>10%), Troubles digestifs, Troubles neuropsychologiques (> 1%)		Tubulopathie (30%), ulcérations génitales, cytopénies, troubles digestifs	Nombreuses : Cytopénies, troubles digestifs, néphrotoxicité, uvéite, etc.	Interactions médicamenteuses : Inhibiteur CYP3A4, Inducteur CYP2C9/CYP2C19, substrat transporteur P-gp et OATP1B1/3	Dysgueusie (44%), céphalées, troubles digestifs
Indications & Posologies usuelles	Prophylactique : 5 mg/kg/j Curatif : 5 mg/kg x2/j	Prophylactique : 900 mg/j Curatif : 900 mg x2/j	Prophylactique : 90-120 mg/kg/j Curatif : 90-120 mg/kg x2/j	Curatif : 5 mg/kg/sem	Prophylactique : - 480 mg/j - 240 mg/j si co-administration de ciclosporine	Curatif (Infection réfractaire, ATU) : 200 mg x2/j
Résistance(s)	Mutation UL97, UL54		Mutation UL54		Mutation UL56	

Tableau 2. Principales molécules anti-CMV utilisées en thérapeutique clinique.

CYP = Cytochromes. D'après Mazon, et al (2) ; Avery et al (68) ; Kotton et al (69); Hakki et al (70).

Outre les anti-viraux classiques, peuvent être utilisés en association lors de prise en charge d'infections à CMV complexes : les immunoglobulines polyvalentes, les immunoglobulines spécifiques anti-CMV (CYTOTECT®), les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques du CMV (69). Enfin certaines molécules possèdent une activité limitée sur le CMV (leflunomide, artésunate, ...) et peuvent être considérées lors de situations d'impasses thérapeutiques (69).

3.4.2 Stratégies de prise en charge

Les recommandations actuelles en allogreffe de CSH sont de monitorer la charge virale sanguine du CMV par PCR de façon hebdomadaire jusqu'à J100 post-greffe (70,71). Il existe 3 stratégies de prise en charge en fonction du résultat de la PCR CMV et de la présence ou non de symptômes associés. La **figure 9** illustre la place des 3 stratégies.

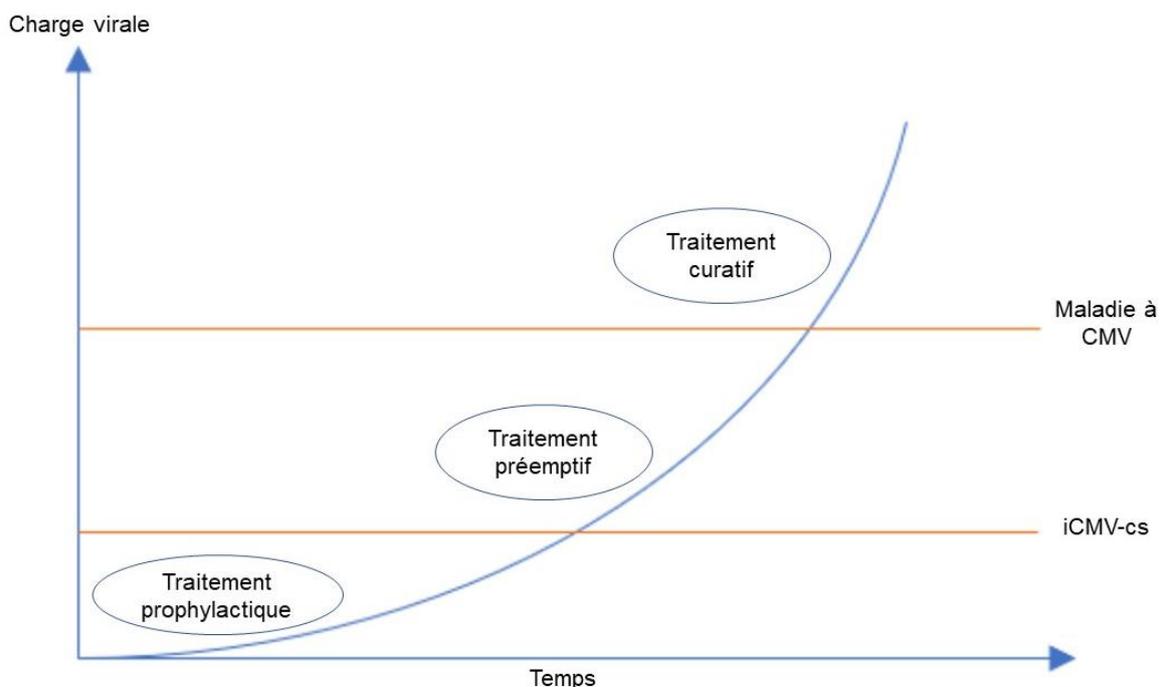


Figure 9. Différentes stratégies de prise en charge de l'infection à CMV. iCMV-cs = Infection à CMV cliniquement significative.

3.4.2.1 Traitement curatif

En présence d'une maladie à CMV, un traitement curatif par antiviral IV est recommandé. Le traitement de première ligne repose soit sur le ganciclovir, soit sur le foscavir en fonction des toxicités médicamenteuses attendues (cytopénies avec le ganciclovir ; néphrotoxicité avec le foscavir) (71). La durée de traitement recommandée est d'au moins 3 semaines (72). En cas d'atteinte pulmonaire, il est recommandé d'ajouter des immunoglobulines polyvalentes à fortes doses (71,72).

L'échec du traitement est défini par l'absence de diminution significative de la charge virale ($-0,5$ à $-1 \log_{10}$ UI/mL par semaine) ou la persistance de symptômes attribuables au CMV après 3 semaines de traitement bien conduit (72). En cas d'échec, une recherche génotypique de résistance doit être effectuée (71). L'alternance thérapeutique entre ganciclovir et foscavir est conseillée en l'absence de résistance. Un dosage du ganciclovir peut être réalisé pour ne pas méconnaître un sous-dosage, particulièrement chez les sujets présentant une maladie rénale chronique. En 3ème ligne il est possible d'associer ces deux médicaments, d'utiliser le cidofovir, ou bien d'utiliser des médicaments disponibles en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) comme le maribavir, les immunoglobulines spécifiques (CYTOTECT®) ou les CTL anti-CMV (72).

3.4.2.2 Traitement préemptif

La stratégie préemptive consiste à administrer un traitement antiviral dès lors que la PCR CMV sanguine revient positive et supérieure à un seuil donné et ce en l'absence de symptôme. Il n'existe pas de consensus sur le seuil à partir duquel un traitement doit être initié (70,73). Le seuil de charge virale retenu pour débiter un

traitement préemptif est en général de 3-3,5 log₁₀ UI/mL (72) mais peut varier selon les centres. La cinétique d'augmentation de la charge virale est également à prendre en compte car elle est un facteur de risque de maladie à CMV (70,73). Les molécules et leurs posologies sont identiques au traitement curatif. Le valganciclovir peut être envisagé en l'absence de risque de malabsorption. La durée de traitement recommandée est d'au moins deux semaines et jusqu'à négativation de la charge virale (70,71). En cas d'échec, la prise en charge est similaire au traitement curatif.

3.4.2.3 Traitement prophylactique

La stratégie prophylactique consiste à administrer un traitement antiviral en l'absence d'infection à CMV pour prévenir son apparition et celle d'une maladie à CMV. Cette stratégie est appliquée depuis longtemps en allo-HCT pour prévenir les infections à VZV/HSV via l'administration de valaciclovir. Plusieurs études ont montré que l'administration d'aciclovir ou de valaciclovir à fortes doses permettaient de diminuer l'incidence de l'infection à CMV mais sans diminuer la survenue de maladie à CMV et sans améliorer la survie des patients (74,75). En transplantation d'organe solide, la prévention de l'infection à CMV est assurée par l'administration de valganciclovir (76). En allogreffe de CSH, plusieurs études ont montré que l'utilisation de valganciclovir en prophylaxie permettait de diminuer l'incidence des infections à CMV mais entraînait des cytopénies importantes (neutropénie) responsables d'une augmentation du risque infectieux (77). Ainsi jusqu'en 2018, la stratégie prophylactique contre le CMV était peu utilisée en allogreffe de CSH, la stratégie préemptive demeurant la référence.

Le letermovir est un anti-CMV inhibiteur du complexe terminase spécifiquement développé pour la prévention de l'infection et de la maladie à CMV chez les adultes allogreffés séropositifs pour le CMV (26). En 2018, dans une étude de phase 3 randomisée contre placebo, Marty *et al* ont montré l'efficacité du letermovir avec une diminution significative du nombre d'infections à CMV cliniquement significatives à 24 semaines de 60,6% dans le groupe placebo à 37,5% dans le groupe letermovir, $p < 0,001$ (27). Cette diminution était encore plus marquée chez les patients définis comme étant à haut risque d'infection à CMV (≥ 1 critère(s) parmi : donneur non apparenté avec mismatch, donneur haplo-identique, sang de cordon, lymphodéplétion T *ex-vivo*, corticothérapie pour aGVH). Il n'y avait en revanche pas d'impact sur la survie globale. Suite à cet essai, le letermovir a d'abord été disponible en France à partir de 2017 via une ATU puis a obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en 2018 dans cette indication (78). Il est disponible en PO ou en IV et est recommandé en prophylaxie de l'infection à CMV chez tous les patients adultes allogreffés de CSH séropositifs pour le CMV indépendamment de leur risque d'infection à CMV. Il doit être débuté dans les 28 jours après la greffe et poursuivi jusqu'à J100. Les études en vie réelle ont confirmé son efficacité et son excellent profil de tolérance (79,80).

4. Contexte et objectifs de l'étude

Comme expliqué précédemment, le letermovir est actuellement recommandé chez tous les patients adultes allogreffés de CSH CMV positifs et ce quel que soit leur risque d'infection à CMV. Il s'agit d'un traitement oral, bien toléré, d'administration simple mais onéreux et interagissant avec de nombreux cytochromes (CYP) pouvant ainsi être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Son intérêt pourrait donc varier

en fonction du risque d'infection à CMV qui dépend des modalités de la greffe et des caractéristiques du couple donneur / receveur.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de prophylaxie de l'infection à CMV chez les patients adultes allogreffés séropositifs pour le CMV selon la stratification du risque d'infection à CMV d'après Beauvais *et al* (67).

METHODES

1. Design de l'étude et population

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients âgés de plus de 18 ans avec une sérologie CMV positive ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 juillet 2021 au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille ont été inclus.

Les patients ont été séparés en 2 périodes distinctes. Une première période (P1) entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017 où le letermovir n'était pas disponible. Une deuxième période (P2) entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 juillet 2021 où le letermovir était administré en fonction du risque d'infection à CMV.

A l'intérieur de chaque période, les patients ont été classés en deux groupes de risque d'infection à CMV selon le score publié par Beauvais *et al* (67) : faible risque (score de risque bas ou intermédiaire bas) ou haut risque (score de risque intermédiaire haut ou élevé, greffe haplo-identique, 2^{ème} greffe).

2. Stratégie d'utilisation du letermovir

Pendant la première période (P1), le letermovir n'était pas disponible et n'était donc pas utilisé.

Pendant la seconde période (P2) le letermovir était administré par voie orale selon une stratégie basée sur le risque d'infection à CMV. Chez les patients à haut risque d'infection à CMV, il était administré de manière systématique à partir de J8 de la greffe et poursuivi jusqu'à J100 selon les recommandations actuelles. Chez les

patients de faible risque, le letermovir n'était pas administré de manière systématique. Cependant, en raison de l'évolution du risque d'infection à CMV, le letermovir était administré aux patients chez qui une corticothérapie systémique était initiée. Dans ce cas, le letermovir était débuté à partir du J1 du début de la corticothérapie et poursuivi jusqu'à J100 et ce même en cas d'arrêt des corticoïdes avant J100.

Pour chaque groupe de risque le letermovir était arrêté en cas d'infection à CMV cliniquement significative et non repris en prophylaxie secondaire.

La survenue d'une infection à CMV était surveillée par la mesure de la charge virale sanguine par PCR de manière hebdomadaire de J0 à J100. Le seuil défini pour débiter un traitement préemptif était de $3,5 \log_{10}$ UI/mL.

3. Recueil des données

Les données des patients étaient recueillies de manière rétrospective via la base de données ProMise et via les dossiers médicaux individuels. Pour les patients de la deuxième période, le score de risque était calculé avant la greffe et renseigné dans le dossier médical. Pour les patients de la première période le score de risque était calculé a posteriori.

Cette étude a été menée dans le respect de la déclaration d'Helsinki et tous les patients ont donné leur consentement pour l'utilisation rétrospective de leurs données cliniques.

4. Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été exprimées en termes de fréquence (pourcentage). L'âge a été décrit par la médiane et l'intervalle interquartile (IQR). Le critère de jugement principal était l'incidence de l'iCMV-cs, définie comme le recours à un traitement préemptif ou la survenue d'une maladie à CMV. Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : l'incidence de la maladie à CMV ; la survie globale définie comme le temps écoulé entre l'allo-HCT et le décès ; la survie sans progression définie comme le temps écoulé entre l'allo-HCT et la progression de la maladie ou le décès ; l'incidence de la rechute définie comme le temps écoulé entre l'allo-HCT et la progression de la maladie ; la mortalité non liée à la rechute définie comme le temps écoulé entre l'allo-HCT et le décès sans rechute préalable.

La comparaison des caractéristiques des patients entre les deux périodes a été effectuée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et par le test U de Mann-Whitney pour l'âge au jour de l'allogreffe. Les incidences cumulées de l'iCMV-cs, de l'iCMV-cs après 14 semaines (analyse par landmark), de la maladie à CMV, de la rechute et de la mortalité non liée à la rechute avec un intervalle de confiance de 95% (IC 95%) ont été estimées en utilisant la méthode de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès comme un événement concurrent (sauf pour la mortalité non liée à la rechute pour laquelle le risque concurrent était la rechute). Ces incidences ont été comparées entre les deux périodes (Période 1 vs Période 2) dans chaque groupe de risque (faible et haut risque) en utilisant le modèle de régression du risque compétitif de Fine et Gray. La survie globale et la survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées entre les deux périodes en utilisant le modèle de

régression à risque proportionnel de Cox. Toutes les analyses ont été censurées à 52 semaines après la greffe. L'incidence cumulée de l'iCMV-cs à 14 semaines a été estimée selon des sous-groupes de patients. Des tests d'interactions ont été effectués pour évaluer si l'effet de la période sur le risque d'iCMV-cs différait selon les caractéristiques des patients.

Les tests statistiques ont été effectués selon le risque α bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

RESULTATS

1. Population et modalités de greffe

316 patients receveurs CMV positifs ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 juillet 2021 au CHU de Lille ont été inclus. Parmi ces patients, 186 ont été classés dans la Période 1 et 130 dans la Période 2. La répartition des patients de faible et haut risque d'infection à CMV cliniquement significative n'était pas différente entre les deux périodes. La méthodologie de l'étude est illustrée par la **figure 10**.

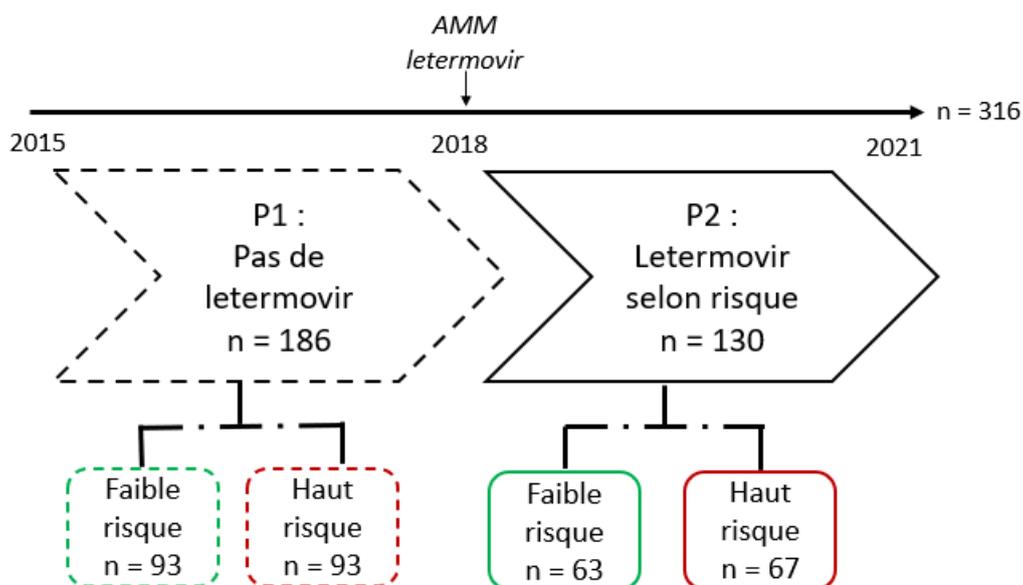


Figure 10. Design de l'étude.

Les principales caractéristiques de la population d'étude et les modalités de greffe sont présentées dans le **tableau 3**. L'âge médian était de 56,0 ans (IQR 43,5–64,0) et 52,5% des patients étaient des hommes. La principale indication de l'allogreffe était la leucémie aigüe myéloïde (41,8% des cas). Parmi les patients, 6,6% ont bénéficié d'une 2^{ème} greffe, et 16,8% d'une greffe haplo-identique. La plupart des

allogreffes (49,1%) ont été réalisées à partir d'un donneur non apparenté 10/10. Les cellules souches étaient obtenues principalement à partir d'un prélèvement de moelle osseuse (44,6%) ou du sang périphérique (54,1%). Seuls 4 patients (1,3%) ont bénéficié d'une allogreffe à partir de sang de cordon, tous faisant partie de la Période 2. Les caractéristiques des patients et les modalités de greffe selon les deux périodes étaient similaires. La durée médiane de suivi était de 59,6 mois (IC 95% 56,6–64,6) pour la Période 1 et de 17,8 mois (14,4–20,4) pour la Période 2.

	Total (n=316)	Période 1 (n=186)	Période 2 (n=130)	p
Âge (an) – médiane (IQR)	56,0 (43,5-64,0)	56,0 (42,0-64,0)	58,5 (47,0-65,0)	0,23
< 50 ans – n (%)	106 (33,5)	65 (35,0)	41 (31,5)	
50-60 ans – n (%)	93 (29,4)	57 (30,7)	36 (27,7)	
> 60 ans – n (%)	117 (37,0)	64 (34,4)	53 (40,8)	
Sexe – n (%)				0,50
Homme	166 (52,5)	103 (55,4)	63 (48,5)	
Femme	150 (47,5)	83 (44,6)	67 (51,5)	
Pathologie – n (%)				0,85
Leucémie aiguë myéloïde	132 (41,8)	74 (39,8)	58 (44,6)	
Syndrome myélodysplasique	58 (18,4)	34 (18,3)	24 (18,5)	
Leucémie aiguë lymphoblastique	48 (15,2)	27 (14,5)	21 (16,2)	
Lymphome	24 (7,6)	16 (8,6)	8 (6,2)	
Myélofibrose primaire/secondaire	22 (7,0)	14 (7,5)	8 (6,2)	
Autres	32 (10,1)	21 (11,3)	11 (8,5)	
Deuxième allogreffe – n (%)	21 (6,6)	16 (8,6)	5 (3,8)	0,095
Type de donneur – n (%)				0,044
Apparenté 10/10	66 (20,9)	42 (22,6)	24 (18,5)	
Non-apparenté 10/10	155 (49,1)	84 (45,2)	71 (54,6)	
Non-apparenté 9/10	42 (13,3)	21 (11,3)	21 (16,2)	
Haplo-identique	53 (16,8)	39 (21,0)	14 (10,8)	
Statut CMV du donneur – n (%)				0,43
Positif	224 (70,9)	135 (72,6)	89 (68,5)	
Négatif	92 (29,1)	51 (27,4)	41 (31,5)	
Source de cellules souches – n (%)				0,066 (sans cordon)
Moelle osseuse	141 (44,6)	92 (49,5)	49 (37,7)	
Cellules souches périphériques	171 (54,1)	94 (50,5)	77 (59,2)	
Sang de cordon	4 (1,3)	0 (0)	4 (3,1)	
Conditionnement – n (%)				0,56
Myéloablatif	147 (46,5)	84 (45,2)	63 (48,5)	
Intensité réduite / non myéloablatif	169 (53,5)	102 (54,8)	67 (51,5)	
Irradiation corporelle totale – n (%)	62 (19,6)	34 (18,3)	28 (21,5)	0,47
Prophylaxie de la GVH – n (%)				0,14
Ciclosporine A + méthotrexate	229 (72,5)	129 (69,4)	100 (76,9)	
Ciclosporine A + mycophénolate mofétil	87 (27,5)	57 (30,6)	30 (23,1)	
Lymphodéplétion T in vivo – n (%)	219 (69,3)	127 (68,3)	92 (70,8)	0,64
Sérum anti-lymphocytaire	155 (49,1)	82 (44,1)	73 (56,2)	
Cyclophosphamide post-greffe	64 (20,3)	45 (24,2)	19 (14,6)	
Score de risque CMV – n (%)				0,79
Faible risque	156 (49,4)	93 (50,0)	63 (48,5)	
Haut risque	160 (50,6)	93 (50,0)	67 (51,5)	

Tableau 3. Caractéristiques de la population et modalités de greffe.

2. Infection à CMV cliniquement significative et maladie à CMV

L'incidence de l'iCMV-cs diminuait de manière significative entre P2 et P1 tout risque confondu : 9,2% (IC 95% 5,0–15,0) vs 40,3% (33,2–47,3) à 14 semaines ; 14,1% (8,7–20,8) vs 43,0% (35,8–50,0) à 24 semaines et 20,5% (13,8–28,1) vs 44,1% (36,8–51,1) à 1 an post-greffe, $p < 0,0001$.

Chez les patients à haut risque, avec un usage systématique du letermovir lors de P2, l'incidence de l'iCMV-cs diminuait de manière importante par rapport à P1 : 10,5% (IC 95% 4,6–19,2) vs 51,6% (41,0–61,3) à 14 semaines ; 16,9% (8,9–27,0) vs 52,7% (42,0–62,3) à 24 semaines et 28,2% (17,3–40,2) vs 53,8% (43,0–63,3) à 1 an post-greffe, $p < 0,0001$. L'incidence de la maladie à CMV n'était pas significativement différente entre les deux périodes : 0% vs 3,2% (0,9–8,4) à 14 semaines ; 1,5% (0,1–7,2) vs 4,3% (1,4–9,9) à 24 semaines et 3,3% (0,6–10,3) vs 4,3% (1,4–9,9) à 1 an post-greffe, $p=0,69$.

Chez les patients de faible risque, qui ne bénéficiaient normalement pas de prophylaxie par letermovir lors de P2, 18/63 (28,6%) recevaient tout de même du letermovir en raison de l'initiation d'une corticothérapie systémique. Malgré cet usage restreint du letermovir, l'incidence de l'iCMV-cs diminuait également de manière importante : 7,9% (IC 95% 2,9–16,3) vs 29,0% (20,2–38,5) à 14 semaines ; 11,2% (4,9–20,5) vs 33,3% (23,9–43,0) à 24 semaines et 12,9% (6,0–22,6) vs 34,4% (24,9–44,1) à 1 an post-greffe, $p=0,003$. L'incidence de la maladie à CMV n'était pas significativement différente entre les deux périodes : 0% vs 0% à 14 semaines ; 1,7% (0,1–8,0) vs 1,1% (0,1–5,3) à 24 semaines et 1,7% (0,1–8,0) vs 2,2% (0,4–6,9) à 1 an post-greffe, $p=0,85$.

Les incidences cumulées respectives de l'iCMV-cs et de la maladie à CMV en fonction des groupes de risque et des périodes sont présentées dans le **tableau 4**.

L'incidence cumulée de l'iCMV-cs par groupe de risque en fonction des périodes est illustrée par la **figure 11**.

Risque CMV	Faible risque (n=156)			Haut risque (n=160)		
Période	P1 (n=93)	P2 (n=63)	p	P1 (n=93)	P2 (n=67)	p
Letermovir	0/93	18/63		0/93	67/67	
iCMV-cs			0,003			<0,0001
14 semaines	29,0% (20,2–38,5)	7,9% (2,9–16,3)		51,6% (41,0–61,3)	10,5% (4,6–19,2)	
24 semaines	33,3% (23,9–43,0)	11,2% (4,9–20,5)		52,7% (42,0–62,3)	16,9% (8,9–27,0)	
1 an	34,4% (24,9–44,1)	12,9% (6,0–22,6)		53,8% (43,0–63,3)	28,2% (17,3–40,2)	
Maladie à CMV			0,85			0,69
14 semaines	0%	0%		3,2% (0,9–8,4)	0%	
24 semaines	1,1% (0,1–5,3)	1,7% (0,1–8,0)		4,3% (1,4–9,9)	1,5% (0,1–7,2)	
1 an	2,2% (0,4–6,9)	1,7% (0,1–8,0)		4,3% (1,4–9,9)	3,3% (0,6–10,3)	

Tableau 4. Incidences cumulées (IC 95%) de l'infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs) et de la maladie à CMV en fonction des groupes de risque et par période.

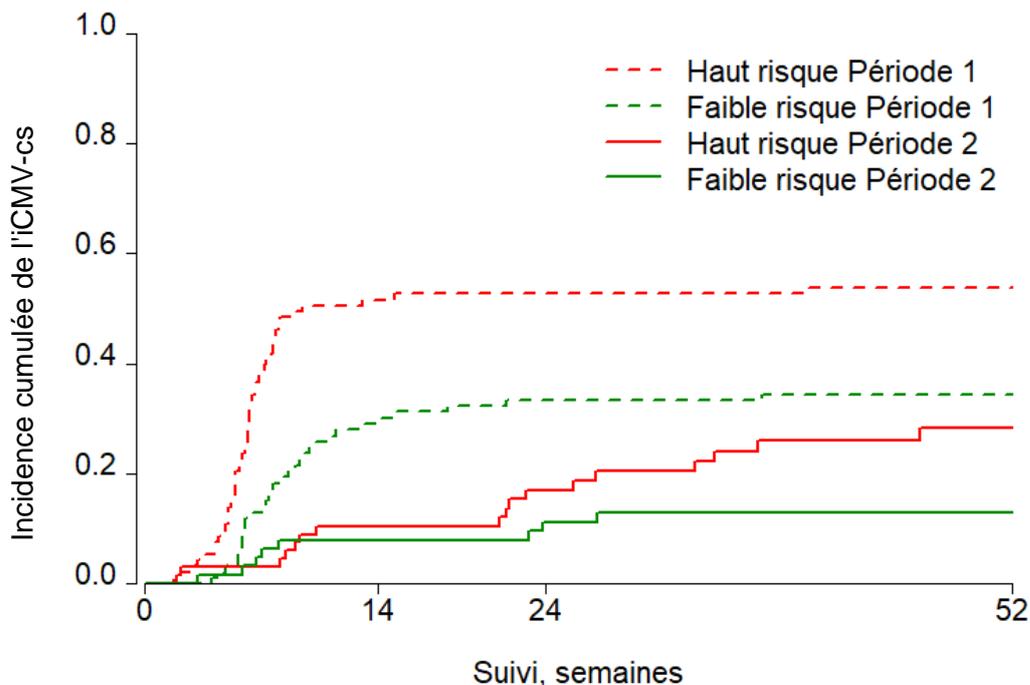


Figure 11. Incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs) en fonction des groupes de risque et par période.

3. Epargne du letermovir lors de P2 chez les patients de faible risque

Comme expliqué précédemment, la prophylaxie par letermovir n'était pas systématique lors de P2 chez les patients de faible risque.

D'une part, 18/63 (28,6%) patients recevaient une prophylaxie par letermovir en raison d'une corticothérapie systémique. Le délai médian d'initiation du letermovir après la greffe était de 28 jours (extrêmes : J16–J50). La principale indication de la corticothérapie systémique était la survenue d'une GVH aiguë sauf pour 2 patients (syndrome de prise de greffe et anémie hémolytique auto-immune).

D'autre part, une majorité (45/63 ; 71,4%) ne recevait pas de letermovir. Parmi ces patients, 5/45 (11,1%) ont présenté une infection à CMV avant la semaine 14, d'évolution favorable après une ligne de traitement préemptif. Aucun de ces 5 patients n'a présenté de maladie à CMV. De plus, la PCR CMV ne s'est jamais positivée chez 17/45 (37,8%) patients et 23/45 (51,1%) patients ont présenté des charges virales faiblement positives $< 3,5 \log_{10}$ UI/mL qui étaient toutes spontanément résolutive avant la semaine 14. Le temps médian de survenue de la première charge virale positive était de 42 jours (extrêmes : 21–77) et la charge virale médiane était de $2,72 \log_{10}$ UI/mL (extrêmes : 2,21–3,49). Aucune charge virale supérieure à $3,5 \log_{10}$ UI/mL n'a été retrouvée parmi ces patients. La **figure 12** illustre la charge virale CMV en fonction du temps chez les patients de faible risque n'ayant pas reçu de letermovir et n'ayant pas présenté d'iCMV-cs. Les charges virales de deux patients ont été représentées dans cette figure pour illustrer l'infection à CMV avec charges virales strictement inférieures ou égales à $3,5 \log_{10}$ UI/mL se négativant spontanément.

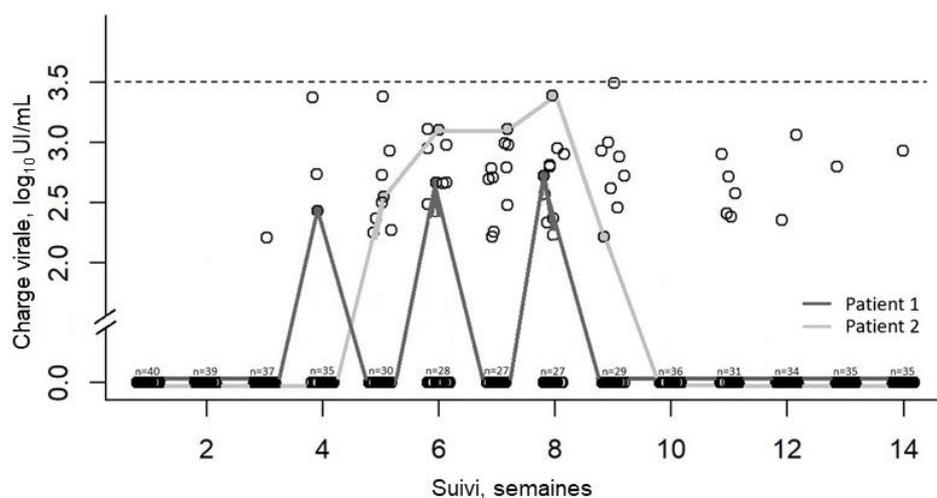


Figure 12. Charges virales des patients de faible risque de P2 sans letermovir n'ayant pas présenté d'iCMV-cs. Deux patients ont été représentés ; le nombre de patients ayant une charge virale indétectable est indiqué à chaque semaine.

4. Critères de jugement secondaires

Les critères d'évaluation secondaires (survie globale, survie sans progression, rechute, mortalité non liée à la rechute) sont présentés dans le **tableau 5** et illustrés par la **figure 13**.

Chez les patients à haut risque, il existait une tendance non significative à une survie globale plus importante chez les patients de P2 par rapport à P1 : 89,6% (IC 95% 79,3–94,9) vs 87,1% (78,4–92,5) à 14 semaines ; 89,6% (79,3–94,9) vs 80,6% (71,1–87,3) à 24 semaines et 83,4% (71,0–90,8) vs 70,9% (60,5–79,0) à 1 an post-greffe, $p=0,08$. On retrouvait cette même tendance non significative pour la survie sans progression : 88,1% (77,5–93,8) vs 82,8% (73,5–89,1) à 14 semaines ; 86,6% (75,8–92,8) vs 76,3% (66,3–83,7) à 24 semaines et 77,6% (65,0–86,2) vs 62,3% (51,6–71,2) à 1 an post-greffe, $p=0,06$. L'incidence de la rechute n'était pas significativement différente entre les deux périodes : 1,5% (0,1–7,1) vs 4,3% (1,4–9,9) à 14 semaines ; 3,0% (0,6–9,3) vs 7,5% (3,3–14,1) à 24 semaines et 7,9% (2,9–16,2) vs 17,3% (10,4–25,7) à 1 an post-greffe, $p=0,14$. Il en était de même pour la

mortalité non liée à la rechute : 10,5% (4,6–19,2) vs 12,9% (7,0–20,6) à 14 semaines ; 10,5% (4,6–19,2) vs 16,1% (9,5–24,3) à 24 semaines et 14,5% (7,0–24,6) vs 20,4% (12,9–29,2) à 1 an post-greffe, p=0,31.

Chez les patients de faible risque, aucune différence significative n'était observée entre les deux périodes pour la survie globale (p=0,46), la survie sans progression (p=0,52), l'incidence de la rechute (p=0,60) et la mortalité non liée à la rechute (p=0,80).

Période	Faible risque (n=156)			Haut risque (n=160)		
	P1 (n=93)	P2 (n=63)	p	P1 (n=93)	P2 (n=67)	p
Letermovir	0/93	18/63		0/93	67/67	
Survie globale			0,56			0,08
14 semaines	92,5% (84,9–96,3)	90,5% (80,0–95,6)		87,1% (78,4–92,5)	89,6% (79,3–94,9)	
24 semaines	88,2% (79,7–93,3)	85,6% (74,1–92,2)		80,6% (71,1–87,3)	89,6% (79,3–94,9)	
1 an	78,5% (68,7–85,6)	74,9% (61,8–84,1)		70,9% (60,5–79,0)	83,4% (71,0–90,8)	
Survie sans progression			0,52			0,06
14 semaines	89,2% (80,9–94,1)	84,1% (72,5–91,1)		82,8% (73,5–89,1)	88,1% (77,5–93,8)	
24 semaines	80,6% (71,1–87,3)	76,1% (63,6–84,9)		76,3% (66,3–83,7)	86,6% (75,8–92,8)	
1 an	69,9% (59,5–78,1)	65,3% (51,8–75,9)		62,3% (51,6–71,2)	77,6% (65,0–86,2)	
Rechute			0,60			0,14
14 semaines	4,3% (1,4–9,9)	6,4% (2,0–14,3)		4,3% (1,4–9,9)	1,5% (0,1–7,1)	
24 semaines	11,8% (6,3–19,3)	14,4% (7,0–24,2)		7,5% (3,3–14,1)	3,0% (0,6–9,3)	
1 an	18,3% (11,2–26,8)	21,6% (12,1–32,8)		17,3% (10,4–25,7)	7,9% (2,9–16,2)	
Mortalité non liée à la rechute			0,80			0,31
14 semaines	6,5% (2,6–12,7)	9,5% (3,8–18,3)		12,9% (7,0–20,6)	10,5% (4,6–19,2)	
24 semaines	7,5% (3,3–14,1)	9,5% (3,8–18,3)		16,1% (9,5–24,3)	10,5% (4,6–19,2)	
1 an	11,8% (6,3–19,3)	13,1% (6,1–23,0)		20,4% (12,9–29,2)	14,5% (7,0–24,6)	

Tableau 5. Critères secondaires (IC 95%) : survie globale, survie sans progression, rechute, et mortalité non liée à la rechute en fonction des groupes de risque et par période.

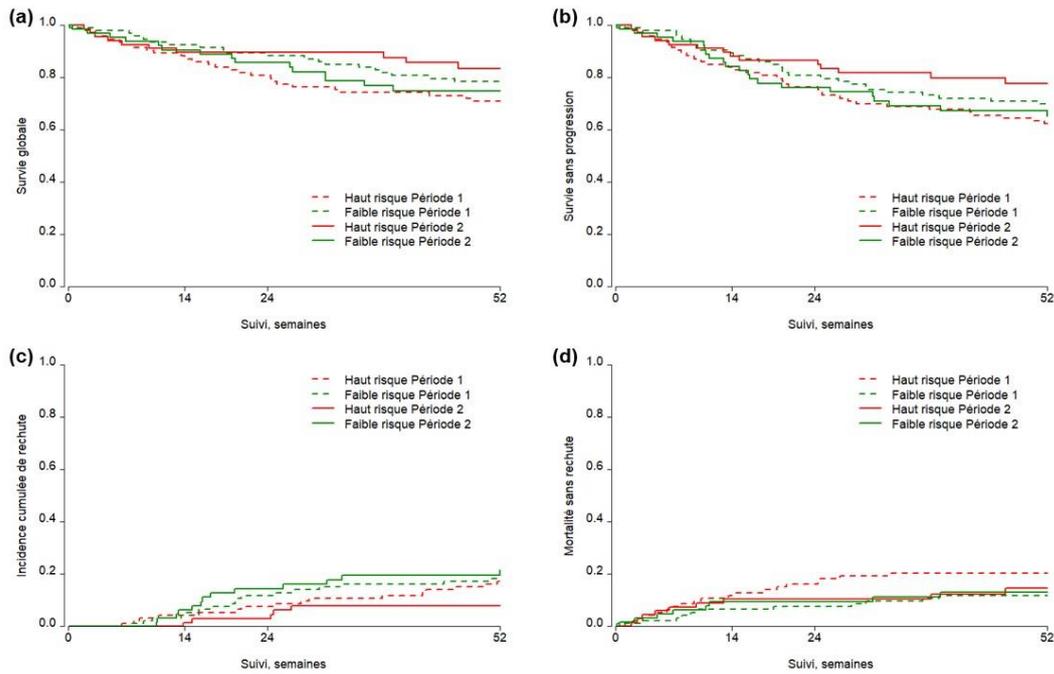


Figure 13. Analyse Kaplan-Meier de la survie globale (a), survie sans progression (b), rechute (c), et mortalité non liée à la rechute (d) en fonction des groupes de risque et par période.

5. Analyses en sous-groupe

L'incidence de l'ICMV-cs à 14 semaines pour chaque période en fonction des caractéristiques des patients et des modalités de greffe est présentée dans la **figure 14**. Elle diminuait de manière homogène et importante lors de P2 par rapport à P1 (indice d'hétérogénéité non significatif), quelles que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, hémopathie primitive) et les modalités de greffe (deuxième greffe, type de donneur, statut CMV du donneur, source de cellules souches, conditionnement, irradiation corporelle totale, immunosuppresseurs, lymphodéplétion T *in vivo*).

L'effet du letermovir semblait plus marqué chez les patients à haut risque (HR=0,15 (IC 95% 0,07–0,32)). Les différences les plus significatives étaient observées chez les femmes (HR=0,07 ; [IC 95% 0,02–0,28] ; $p < 0,001$) et lorsque le donneur était CMV séronégatif (HR=0,07 ; [0,02–0,29] ; $p < 0,001$).

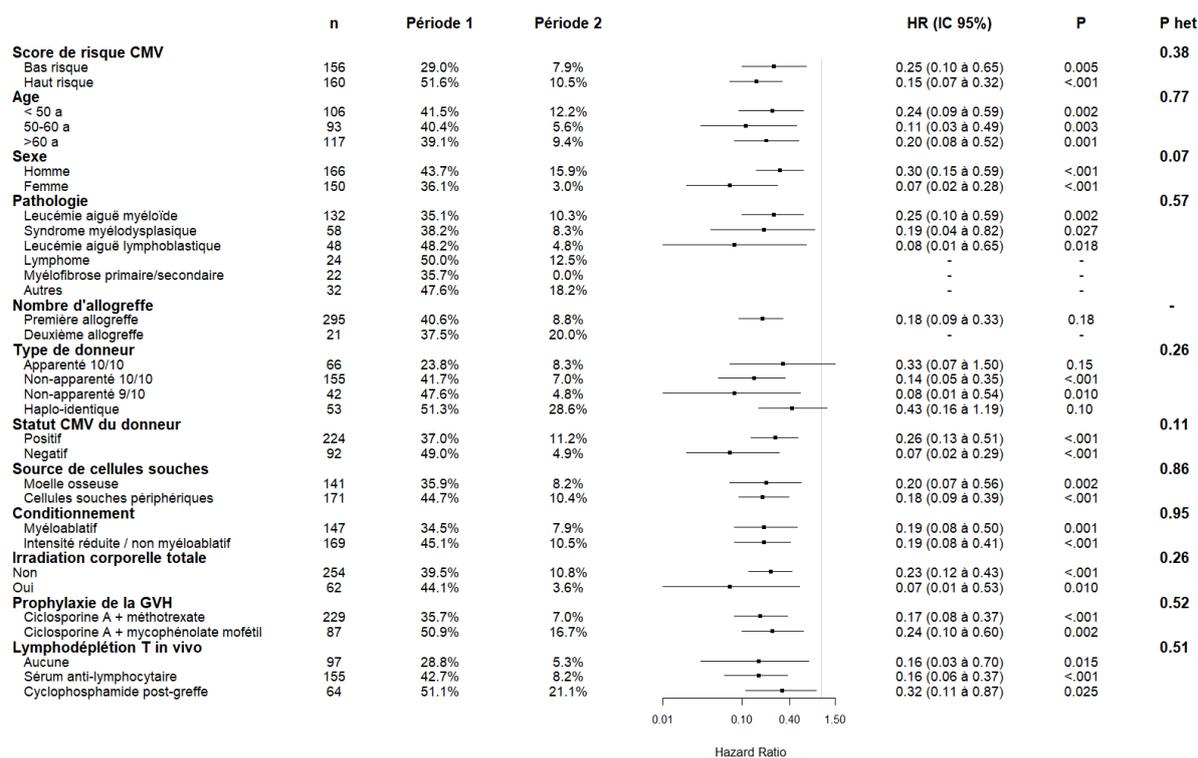


Figure 14. Forrest-plot : incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative en fonction des modalités de greffe et caractéristiques du couple D/R.

6. Caractéristiques des patients en échec de prophylaxie à 14 semaines

Parmi les patients de haut risque, 7/67 (10,4%) ont présenté une iCMV-cs avant 14 semaines malgré la prophylaxie systématique par letermovir. Aucun patient n'a présenté de maladie à CMV. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le **tableau 6**. Deux patients ont nécessité plus de deux lignes de traitement préemptif. Parmi les sept patients : deux patients n'étaient plus sous prophylaxie par letermovir au moment de l'infection à CMV, un patient bénéficiait d'une corticothérapie en raison d'une GVH aiguë au moment de l'infection à CMV et un patient avait une charge virale positive non quantifiable avant l'initiation du letermovir. Aucune recherche de résistance au letermovir n'a été effectuée parmi ces patients.

Patient	Caractéristiques du patient				Caractéristiques de l'infection à CMV			Evènements associés
	Sexe	Age (années)	Score de risque	Lymphocytes (/mm ³)	Date (jour post-greffe)	Charge virale (log ₁₀ UI/mL)	Prise en charge	
1	H	45	NA	190	J65	5,22	1 ligne ganciclovir 4 sem	Corticothérapie J18 (aGVH)
2	H	53	NA	100	J13	3,7	2 lignes : ganciclovir 4sem foscavir 2sem	-
3	H	62	11	200	J59	3,84	4 lignes *	Arrêt du letermovir à J46 (AHA1)
4	H	62	12	400	J57	3,51	1 ligne : ganciclovir	Arrêt du letermovir à J23 (SAM) ; corticothérapie à J24 (aGVH)
5	H	65	NA	100	J15	3,88	1 ligne : ganciclovir	PCR CMV positive non quantifiable avant le début du letermovir
6	F	36	NA	5100	J72	4,02	1 ligne : ganciclovir	-
7	H	55	NA	585	J63	4,21	1 ligne : ganciclovir	-

Tableau 6. Caractéristiques des patients en échec de prophylaxie par letermovir.
H = Homme ; F = Femme ; NA = Non applicable (greffe ou haplo-identique ou 2^{ème} greffe) ; sem = semaines, AHA1 = Anémie hémolytique auto-immune, SAM = Syndrome d'activation macrophagique, *4 lignes = foscavir (2 sem) puis ganciclovir + CYTOTECT® (15j) puis ganciclovir forte dose (2 sem) relayé par traitement d'entretien par ganciclovir (4 sem) puis nouveau traitement par ganciclovir forte dose (15j) puis prophylaxie secondaire par letermovir.

Parmi les patients de faible risque, aucun des 18 patients (28,6%) ayant bénéficié d'une prophylaxie par letermovir n'a présenté d'iCMV-cs à 14 semaines.

7. Incidence de l'infection à CMV cliniquement significative tardive

Une analyse par landmark a été réalisée à partir de la semaine 14 pour évaluer l'incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative tardive (survenant après 14 semaines) indépendamment d'un éventuel épisode précédent d'iCMV-cs. Ces données sont présentées dans le **tableau 7** et illustrées par la **figure 15**.

Chez les patients de faible risque, l'incidence de l'iCMV-cs tardive était comparable entre P2 et P1 : 6,8% (2,1–15,1) vs 9,7% (4,7–16,7) à 1 an post-greffe, p=0,52. Chez les patients de haut risque, on observait une tendance non significative à l'augmentation de l'incidence de l'iCMV-cs tardive chez les patients ayant bénéficié d'une prophylaxie par letermovir : 21,1% (11,5–32,7) vs 11,8% (6,2–19,3) à 1 an post-greffe, p=0,20.

Période	Faible risque (n=156)			Haut risque (n=160)		
	P1 (n=93)	P2 (n=63)	p	P1 (n=93)	P2 (n=67)	p
iCMV-cs > 14 sem			0,52			0,20
24 semaines	6,5% (2,6–12,7)	3,4% (0,6–10,4)		9,7% (4,7–16,8)	7,9% (2,9–16,3)	
1 an	9,7% (4,7–16,7)	6,8% (2,1–15,1)		11,8% (6,2–19,3)	21,1% (11,5–32,7)	

Tableau 7. Incidence cumulée (IC 95%) de l'infection à CMV cliniquement significative tardive (iCMV-cs > 14 semaines).

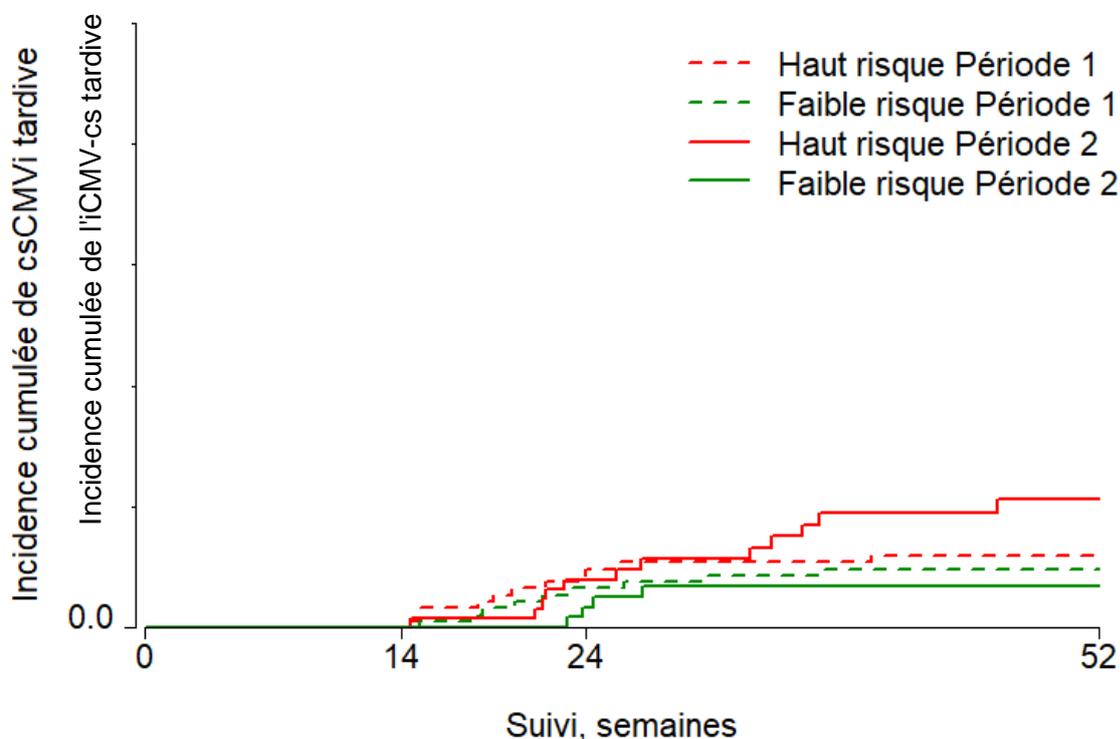


Figure 15. Analyse par landmark de l'incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative tardive (> 14 semaines).

Toutes périodes confondues, 36 patients ont présenté une iCMV-cs tardive (13 de faible risque et 23 de haut risque). Parmi ces patients : 17 (47,2%) avaient présenté une infection à CMV cliniquement significative avant 14 semaines et 23 (63,9%) avaient reçu une corticothérapie systémique après la semaine 14. Les indications de cette corticothérapie étaient les suivantes : apparition tardive d'une GVH aiguë (n=10), GVH aiguë cortico-réfractaire (n=5), GVH après injection de lymphocytes du donneur (n=4), syndrome de chevauchement (association de GVH aiguë et chronique) (n=2), pneumopathie organisée cryptogénique (n=1), et syndrome de fuite capillaire tardif (n=1).

DISCUSSION

Justification de l'étude

L'infection à CMV est une complication fréquente et potentiellement sévère en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (20). Sa morbi-mortalité a nettement diminué depuis l'amélioration des performances diagnostiques et la mise en place de la stratégie préemptive (53). En raison des toxicités importantes des traitements anti-CMV classiques agissant par inhibition de l'ADN polymérase (valganciclovir, ganciclovir et foscavir), aucune stratégie de prophylaxie n'était jusqu'alors recommandée (72). Depuis 2017, et à la suite de la publication de l'essai de phase 3 de Marty *et al* (27), le letermovir est le premier anti-CMV disponible pour la prophylaxie de l'infection à CMV chez les patients allogreffés de CSH séropositifs pour le CMV. Cette étude ayant montré une efficacité importante chez l'ensemble de ces patients, et ce quel que soit leur groupe de risque, le letermovir est actuellement recommandé chez tous les patients receveurs CMV positifs. Cependant, plusieurs études ont montré que le risque d'infection à CMV était variable selon les caractéristiques du patient et les modalités de la greffe (81–83). Il est donc possible que le letermovir n'ait pas la même utilité selon le risque d'infection à CMV et qu'une stratification du risque permette d'affiner ses indications. Un score de risque d'infection à CMV a récemment été développé par l'équipe d'hématologie du CHU de Lille permettant de pondérer 6 facteurs de risque pour établir un score, calculé au moment de l'allogreffe, et conduisant à classer les receveurs CMV positifs selon leur risque d'infection à CMV (67). L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie de l'infection à CMV par letermovir selon le risque d'infection à CMV stratifié par ce score.

Efficacité d'une stratégie d'épargne du letermovir

Premièrement, notre étude confirme l'efficacité importante du letermovir puisque l'incidence de l'iCMV-cs tout risque confondu diminue de 43,0% à 14,1% à 24 semaines. Ces chiffres sont légèrement inférieurs à ceux retrouvés dans l'étude de phase 3, la principale explication étant que le seuil de charge virale retenu dans leur étude était plus bas, à savoir 150 à 300 copies/mL selon le groupe de risque (soit environ $2,5 \log_{10}$ UI/mL) vs $3,5 \log_{10}$ UI/mL dans notre étude. Nous avons fixé ce seuil de $3,5 \log_{10}$ UI/mL de manière consensuelle et conformément aux recommandations (72,73,84). L'incidence de l'iCMV-cs tout risque confondu lors de P2 était par ailleurs concordante avec les études en vie réelle (79,80,85,86).

Deuxièmement, contrairement aux études citées précédemment, nous avons fait le choix de ne pas administrer le letermovir à l'ensemble des patients receveurs CMV positifs mais uniquement aux patients les plus à risque d'infection CMV (score de risque haut, 2^{ème} greffe, greffe haplo-identique, score de risque faible recevant une corticothérapie). Une utilisation restreinte du letermovir chez les patients à faible risque n'exposait ni à une augmentation de l'iCMV-cs ni à un surrisque de maladie à CMV. En effet, l'incidence de l'iCMV-cs à 14 semaines était de 10,5% chez les patients à haut risque et de 7,9% chez les patients de faible risque. Parmi ces derniers, seulement 18/63 (28,6%) recevaient finalement du letermovir. Cette incidence était comparable à l'étude de phase 3 (7,7%) (27) et aux études de vies réelles dans lesquelles tous les patients recevaient du letermovir (79,80,85,86).

La majorité des patients de faible risque de P2 ne recevant pas de letermovir présentait des charges virales négatives ou faiblement positives ($<3,5 \log_{10}$ UI/mL) transitoires. La baisse d'incidence de l'iCMV-cs lors de P2 chez les patients de faible

risque peut donc être expliquée par l'utilisation ciblée du letermovir chez les patients recevant une corticothérapie systémique, dont l'indication principale était la GVH aiguë, facteur de risque majeur d'infection à CMV (73,87,88). On peut supposer qu'en l'absence de prophylaxie, la plupart de ces patients aurait probablement présenté une iCMV-cs.

Absence d'impact du letermovir sur les critères secondaires

Malgré le fait que plusieurs études aient montré une association entre infection à CMV et mortalité post-greffe (61), la prophylaxie par letermovir n'était pas associée à une diminution de la mortalité dans l'essai de phase 3 (89). Dans notre étude, la survie globale, la survie sans progression, l'incidence de la rechute et la mortalité non liée à la rechute n'étaient pas significativement différentes entre les deux périodes quel que soit le groupe de risque. On observait cependant une tendance à une amélioration de la survie globale ($p=0,08$) et de la survie sans progression ($p=0,06$) à 24 semaines et à 1 an post-greffe chez les patients à haut risque. Ainsi, poursuivre notre étude avec un effectif plus important pourrait permettre de mettre en évidence un impact de la prophylaxie de l'infection à CMV sur la mortalité chez ces patients à haut risque.

Impact du letermovir sur la reconstitution immunitaire

Plusieurs études ont montré que l'infection à CMV contribuait au développement d'une immunité spécifique du CMV (90). Par ailleurs, il a été prouvé qu'une stratégie prophylactique de l'infection à CMV par ganciclovir pouvait altérer et retarder la reconstitution immunitaire spécifique du CMV (91). Plus récemment, plusieurs études

ont démontré que la prophylaxie par letermovir était également associée à une réponse immunitaire spécifique du CMV plus faible et retardée par rapport à une stratégie préemptive, probablement en lien avec l'absence de présentation antigénique (92–94). Or, un retard ou une altération de la reconstitution immunitaire a pour conséquence la survenue d'infection à CMV tardive. Dans l'étude de phase 3, il existait un rebond d'iCMV-cs après interruption de la prophylaxie par letermovir qui semblait ne pas avoir lieu dans le groupe placebo et pourrait correspondre à ce retard de reconstitution immunitaire. Dans notre étude, les patients à haut risque d'infection à CMV ayant reçu une prophylaxie par letermovir avaient tendance à faire plus d'iCMV-cs tardives que les patients à haut risque n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie par letermovir : 21.1% vs 11.8% ($p= 0,20$) à 1 an post-greffe. Ceci conforte l'hypothèse d'un retardement et/ou d'une altération de la reconstitution immunitaire chez les patients ayant bénéficié d'une prophylaxie par letermovir.

Infection à CMV cliniquement significative tardive

Afin d'étudier l'incidence de l'iCMV-cs tardive (survenant après 14 semaines) nous avons réalisé une analyse par landmark, qui nous a permis de nous affranchir des évènements antérieurs à J100. Nous avons mis en évidence que le score de risque d'infection à CMV calculé au moment de la greffe ne permet pas de prédire le risque d'infection à CMV tardive et que la prophylaxie par letermovir avant J100 avait tendance à augmenter sa survenue (cf supra). Nous avons essayé d'identifier d'autres facteurs de risque chez ces patients ayant présenté une infection à CMV tardive et nous avons observé que la grande majorité (83,3%) avait reçu une corticothérapie systémique après J100 et/ou présenté une infection à CMV avant

J100. Ainsi, il semble que le score de risque calculé avant la greffe ne soit pas applicable pour prédire le risque d'infection à CMV tardive dont la survenue semble dépendre des évènements survenant en post-greffe (notamment : corticothérapie et infection à CMV). Des études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer les facteurs de risque d'infection à CMV tardive et ainsi déterminer les patients chez qui il serait judicieux de poursuivre le letermovir au-delà de J100, de le ré-introduire en cas de survenue de GVH tardive ou de l'utiliser comme prophylaxie secondaire (95). En ce sens, un essai clinique (NCT03930615) est en cours pour évaluer l'intérêt de prolonger la durée de la prophylaxie chez les patients à haut risque. Enfin, on peut noter que de nouvelles approches ont été développées pour quantifier la réponse immunitaire spécifique du CMV comme le quantiféron-CMV et l'ELISPOT mais elles sont difficiles à utiliser en routine pour guider la durée de prophylaxie (66,96,97).

Intérêts d'une épargne de la prophylaxie par letermovir

Actuellement en France, le prix d'un comprimé de letermovir (240 mg) est de 164 €, le coût total de la prophylaxie (environ 100 jours) pour un patient est donc d'environ 16 000 €. Nous n'avons pas pu réaliser d'étude de coût-efficacité lors de ce travail. Pour cela, il aurait fallu calculer le nombre de jour de letermovir épargné chez les patients de faible risque à mettre en balance avec le nombre de jour de traitement antiviral reçu par ceux ayant tout de même présenté une iCMV-cs. Néanmoins, plusieurs études ont déjà montré que la prophylaxie primaire par letermovir était coût-efficace par rapport à la stratégie préemptive en réduisant le nombre d'hospitalisations liées à l'infection à CMV et aux toxicités des antiviraux (98–100). De plus, ces études mettent également en évidence une amélioration de la qualité de

vie des patients, grâce notamment à la disponibilité du letermovir sous forme orale, sa bonne tolérance et la réduction du nombre d'hospitalisations. En limitant l'utilisation du letermovir sans augmenter l'incidence de l'iCMV-cs et donc le recours aux traitements préemptifs, notre stratégie pourrait s'avérer encore plus efficace.

Par ailleurs, le letermovir est un anti-CMV utilisant un mécanisme différent des molécules habituellement disponibles en agissant à un stade plus tardif de la réplication virale par inhibition du complexe terminase en se liant à la protéine UL56 (101). Ces effets secondaires sont limités par rapport aux inhibiteurs de l'ADN polymérase. Cependant, c'est un substrat du transporteur P-gp et OATP1B1/3, un inhibiteur des CYP3A4 et un inducteur des CYP2C19/2C9 (102). Ces voies enzymatiques sont fréquemment utilisées par de nombreux médicaments notamment utilisés en allogreffe de CSH tels que les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), ou les antifongiques (voriconazole, posaconazole). Ainsi, ces associations sont pourvoyeuses d'interactions médicamenteuses potentiellement délétères en entraînant un risque de sur exposition à la ciclosporine (103) ou de sous exposition au voriconazole (104) avec risque de toxicité ou d'échec de traitement (105). Dans ce contexte, la balance bénéfice-risque de la prophylaxie par letermovir pourrait être discutée tout particulièrement chez les patients à faible risque d'infection à CMV.

Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. La première est que s'agissant d'un travail rétrospectif, les patients n'ont pas été randomisés entre la stratégie préemptive (correspondant à P1) et la stratégie de prophylaxie basée sur le risque

(correspondant à P2). Néanmoins, la comparaison entre les deux périodes semble être une alternative acceptable étant donné que les modalités de greffe n'ont pas changé de manière significative entre 2015 et 2021 dans notre centre. De plus les stratégies ont été scrupuleusement respectées au cours de chaque période. Une autre limite est que les greffes haplo-identiques n'avaient pas été incluses dans le score de risque CMV de Beauvais *et al* et ont donc bénéficié d'une prophylaxie par letermovir de façon systématique. Néanmoins, cette stratégie semble appropriée car plusieurs études ont montré qu'elles étaient associées à un risque important d'infection à CMV (106).

Par ailleurs, nous n'avons pas pu étudier spécifiquement les patients en échec de prophylaxie en raison d'un faible effectif et de l'absence de recherche systématique d'une résistance au letermovir. Les échecs de prophylaxie identifiés dans les essais de phase 2 et 3 n'étaient pas liés à une résistance primaire au letermovir mais à l'émergence de résistances par mutation de l'UL-56 du fait d'une réplication virale sous prophylaxie à posologies suboptimales (mauvaise observance, réplication virale avant instauration de prophylaxie, interactions médicamenteuses, malabsorption notamment en cas de GHV digestive) (26,107,108). Dans notre étude, nous avons observé sept échecs de prophylaxie par letermovir qui sont tous survenus chez des patients à haut risque. Parmi ces échecs, deux patients avaient interrompu leur prophylaxie et un avait une charge virale positive non quantifiable avant l'instauration du letermovir. La survenue d'une iCMV-cs chez des patients sous prophylaxie par letermovir devra conduire à la recherche de mutation de l'UL-56 afin d'orienter les traitements curatifs et prophylactiques ultérieurs, étant donné son utilisation importante et les nombreuses interactions médicamenteuses décrites, pouvant conduire à une sous exposition, potentiellement à l'origine de résistance (109).

CONCLUSION

Une stratégie d'utilisation du letermovir basée sur le risque d'infection à CMV des patients allogreffés CMV positifs paraît envisageable. Elle permet de maintenir l'efficacité importante du letermovir chez les patients à risque élevé d'iCMV-cs tout en permettant une épargne chez certains patients de faible risque.

L'épargne de la prophylaxie chez ces patients pourrait permettre une réduction des interactions médicamenteuses, une meilleure reconstitution immunitaire et un meilleur rapport coût-efficacité. Des études complémentaires seront nécessaires pour identifier les facteurs de risque d'infection à CMV tardive pour mieux définir les patients chez qui il serait judicieux de prolonger la prophylaxie par letermovir, de la réintroduire en cas de survenue de GVH tardive ou de l'utiliser comme prophylaxie secondaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. 1 juin 2008;197(2):65-73.
2. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalo­virus. Infections à cytomégalo­virus. *EMC - Maladies infectieuses* 2015;12(4):1-16 [Article 8-052-C-10].;
3. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, LE Strat Y, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect*. mai 2017;145(7):1471-8.
4. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034.
5. Kekre N, Tokessy M, Mallick R, McDiarmid S, Huebsch L, Bredeson C, et al. Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2013;19(12):1719-24.
6. Boccacio C. Déleucocytation des produits sanguins : n'y a-t-il que le prion ? *Hématologie*. 16 mars 2001;7(1).
7. Gerna G, Revello MG, Baldanti F, Percivalle E, Lilleri D. The pentameric complex of human Cytomegalovirus: cell tropism, virus dissemination, immune response and vaccine development. *J Gen Virol*. sept 2017;98(9):2215-34.
8. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:63-83.
9. Sinclair J, Sissons P 2006. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 87(7):1763-79.
10. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10.
11. Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J Clin Invest*. mai 2011;121(5):1673-80.
12. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. déc 2021;19(12):759-73.
13. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. févr 2011;25(1):151-69.
14. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2003;37(12):1603-6.

15. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 27 mars 2008;5:47.
16. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. janv 1997;24(1):52-6.
17. Solana R, Tarazona R, Aiello AE, Akbar AN, Appay V, Beswick M, et al. CMV and Immunosenescence: from basics to clinics. *Immun Ageing A*. 31 oct 2012;9:23.
18. Savva GM, Pachnio A, Kaul B, Morgan K, Huppert FA, Brayne C, et al. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. *Aging Cell*. 2013;12(3):381-7.
19. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. *Infect Chemother*. 27 sept 2013;45(3):260-71.
20. Stern L, Withers B, Avdic S, Gottlieb D, Abendroth A, Blyth E, et al. Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol*. 2019;10.
21. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. *Infect Disord Drug Targets*. oct 2011;11(5):466-74.
22. Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2013;13 Suppl 3:24-40; quiz 40.
23. Fryer JF, Heath AB, Anderson R, Minor PD, Unit WHOB, Group CS, et al. Collaborative study to evaluate the proposed 1st [first] WHO international standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays. World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/BS/10.2138.
24. Breda G, Almeida B, Carstensen S, Bonfim CM, Nogueira MB, Vidal LR, et al. Human cytomegalovirus detection by real-time PCR and pp65-antigen test in hematopoietic stem cell transplant recipients: a challenge in low and middle-income countries. *Pathog Glob Health*. sept 2013;107(6):312-9.
25. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2017;64(1):87-91.
26. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 8 mai 2014;370(19):1781-9.
27. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 21 déc 2017;377(25):2433-44.
28. Lin A, Flynn J, DeRespiris L, Figgins B, Griffin M, Lau C, et al. Letermovir for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Haploidentical and Mismatched Adult Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *Transplant Cell Ther*. janv 2021;27(1):85.e1-85.e6.

29. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 12 sept 1957;257(11):491-6.
30. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 27 avr 2006;354(17):1813-26.
31. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 22 févr 2022;
32. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* oct 2019;54(10):1525-52.
33. Ballen KK, Koreth J, Chen YB, Dey BR, Spitzer TR. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood.* 1 mars 2012;119(9):1972-80.
34. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol.* janv 2016;13(1):10-24.
35. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2014;20(9):1262-73.
36. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.
37. Atilla E, Ataca Atilla P, Demirel T. A Review of Myeloablative vs Reduced Intensity/Non-Myeloablative Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Balk Med J.* janv 2017;34(1):1-9.
38. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1 févr 1998;91(3):756-63.
39. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med.* 20 mars 1986;314(12):729-35.
40. Soiffer RJ, LeRademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood.* 23 juin 2011;117(25):6963-70.
41. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit Anti-T Cell Globulin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 juin 2015;21(6):959-70.

42. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Invest.* 9 août 2014;32(7):349-62.
43. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* sept 2016;71(9):2397-404.
44. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* mai 2009;43(10):757-70.
45. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 1 déc 2018;73(12):3221-30.
46. Mackall C, Fry T, Gress R, Peggs K, Storek J, Toubert A, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* oct 2009;44(8):457-62.
47. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2009;15(10):1143-238.
48. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *Lancet.* 2 mai 2009;373(9674):1550-61.
49. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 17 mars 2011;117(11):3214-9.
50. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* juill 2012;158(1):30-45.
51. Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 17 juill 2014;124(3):374-84.
52. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2011;29(16):2230-9.
53. Camara R de la. CMV in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 20 juin 2016;8:e2016031-e2016031.
54. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2003;9(9):543-58.

55. Ariza-Heredia EJ, Neshet L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 1 janv 2014;342(1):1-8.
56. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2004;170(1):22-48.
57. van Burik JA, Lawatsch EJ, DeFor TE, Weisdorf DJ. Cytomegalovirus enteritis among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2001;7(12):674-9.
58. Reddy SM, Winston DJ, Territo MC, Schiller GJ. CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant.* juin 2010;45(6):979-84.
59. Crippa F, Corey L, Chuang EL, Sale G, Boeckh M. Virological, Clinical, and Ophthalmologic Features of Cytomegalovirus Retinitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2001;32(2):214-9.
60. Ljungman P. Does cytomegalovirus viral load in stem-cell transplant recipients matter? *Lancet Haematol.* 1 mars 2016;3(3):e102.
61. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* mars 2016;3(3):e119-127.
62. Yong MK, Ananda-Rajah M, Cameron PU, Morrissey CO, Spencer A, Ritchie D, et al. Cytomegalovirus Reactivation Is Associated with Increased Risk of Late-Onset Invasive Fungal Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study in the Current Era of Viral Load Monitoring. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* nov 2017;23(11):1961-7.
63. Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, Gerull S, Buser A, Bucher C, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2010;16(9):1309-14.
64. Miller W, Flynn P, McCullough J, Balfour HH, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood.* avr 1986;67(4):1162-7.
65. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 1 août 2010;12(4):322-9.
66. Leserer S, Arrieta-Bolaños E, Buttkeireit U, Beelen DW, Turki AT. Combined Analysis of Early CD4+ T Cell Counts and CMV Serostatus May Improve CMV Risk Assessment after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Cells.* 26 nov 2021;10(12):3318.
67. Beauvais D, Drumez E, Blaise D, Peffault de Latour R, Forcade E, Ceballos P, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. *Bone Marrow Transplant.* juin 2021;56(6):1305-15.

68. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2 déc 2021;ciab988.
69. Kotton CN. Updates on antiviral drugs for cytomegalovirus prevention and treatment. *Curr Opin Organ Transplant.* août 2019;24(4):469-75.
70. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* sept 2021;27(9):707-19.
71. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* août 2019;19(8):e260-72.
72. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bull Cancer (Paris).* 1 déc 2017;104(12, Supplement):S181-7.
73. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013;162(1):25-39.
74. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, Ljungman P, Milpied N, Fernandez Rañada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet Lond Engl.* 26 mars 1994;343(8900):749-53.
75. Ljungman P, de la Camara R, Milpied N, Volin L, Russell CA, Crisp A, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood.* 15 avr 2002;99(8):3050-6.
76. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* juin 2018;102(6):900-31.
77. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 Antigenemia-Guided Early Treatment With Ganciclovir Versus Ganciclovir at Engraftment After Allogeneic Marrow Transplantation: A Randomized Double-Blind Study. *Blood.* 15 nov 1996;88(10):4063-71.
78. HAS. Commission de la transparence. septembre2018 [Internet]. [cité 6 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16715_PREVYMIS_PIC_INS_Avis3_CT16715.pdf
79. Beauvais D, Robin C, Thiebaut A, Alain S, Coiteux V, Ducastelle-Lepretre S, et al. Effective Letemovir Prophylaxis of CMV infection post allogeneic hematopoietic cell transplantation:

Results from the French temporary authorization of use compassionate program. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 15 févr 2022;148:105106.

80. Martino M, Pitino A, Gori M, Bruno B, Crescimanno A, Federico V, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Real-World Experience. *Front Oncol.* 2021;11.
81. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, Norasetthada L, Maloney DG, Maris MB, et al. Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juin 2009;15(6):694-703.
82. Meijer E, Dekker AW, Verdonck LF. Influence of antithymocyte globulin dose on outcome in cytomegalovirus-seropositive recipients of partially T cell-depleted stem cell grafts from matched-unrelated donors. *Br J Haematol.* mai 2003;121(3):473-6.
83. Junghanss C, Storb R, Maris MB, Carter RA, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Impact of unrelated donor status on the incidence and outcome of cytomegalovirus infections after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* nov 2003;123(4):662-70.
84. Gerna G, Lilleri D, Caldera D, Furione M, Zenone Bragotti L, Alessandrino EP. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* mai 2008;41(10):873-9.
85. Derigs P, Radujkovic A, Schubert ML, Schnitzler P, Schöning T, Müller-Tidow C, et al. Letermovir prophylaxis is effective in preventing cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic cell transplantation: single-center real-world data. *Ann Hematol.* 1 août 2021;100(8):2087-93.
86. Su Y, Stern A, Karantoni E, Nawar T, Han G, Zavras P, et al. Impact of letermovir primary Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT): a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 janv 2022;ciab1064.
87. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* janv 2006;91(1):78-83.
88. Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2015;17(4):510-7.
89. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 10 avr 2020;70(8):1525-33.
90. Lugthart G, van Ostaijen-Ten Dam MM, Jol-van der Zijde CM, van Holten TC, Kester MGD, Heemskerk MHM, et al. Early cytomegalovirus reactivation leaves a specific and dynamic imprint on the reconstituting T cell compartment long-term after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2014;20(5):655-61.

91. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood*. 1 avr 1994;83(7):1971-9.
92. Zamora D, Duke ER, Xie H, Edmison BC, Akoto B, Kiener R, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 8 juill 2021;138(1):34-43.
93. Schleiss MR. Letermovir and HCT: too much of a good thing? *Blood*. 8 juill 2021;138(1):1-2.
94. Gabanti E, Borsani O, Colombo AA, Zavaglio F, Binaschi L, Caldera D, et al. Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Reconstitution and Late-Onset Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients following Letermovir Prophylaxis. *Transplant Cell Ther Off Publ Am Soc Transplant Cell Ther*. 15 janv 2022;0(0).
95. Robin C, Thiebaut A, Alain S, Sicre de Fontbrune F, Berceanu A, D'Aveni M, et al. Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2020;26(5):978-84.
96. Paouri B, Soldatou A, Petrakou E, Theodosaki M, Tsentidis C, Kaisari K, et al. Quantiferon-Cytomegalovirus assay: A potentially useful tool in the evaluation of CMV-specific CD8+ T-cell reconstitution in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2018;22(5):e13220.
97. Seo E, Choi ES, Kim JH, Kim H, Koh KN, Im HJ, et al. Immunologic monitoring of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immune absorbent spot (ELISPOT) for controlling clinically significant CMV infection in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246191.
98. Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1127-38.
99. Chan TSY, Cheng SSY, Chen WT, Hsu DC, Chau RWY, Kang SH, et al. Cost-effectiveness of letermovir as cytomegalovirus prophylaxis in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. *J Med Econ*. 1 déc 2020;23(12):1485-92.
100. Alsumali A, Chemaly RF, Graham J, Jiang Y, Merchant S, Miles L, et al. Cost-effectiveness analysis of cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients from a US payer perspective. *J Med Virol*. juin 2021;93(6):3786-94.
101. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol*. oct 2011;85(20):10884-93.
102. McCrea JB, Menzel K, Adedoyin A, Cho CR, Fox-Bosetti S, Macha S, et al. Drug-Drug Interaction of Letermovir and Atorvastatin in Healthy Participants. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(4):420-8.

103. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, Marshall W, Menzel K, Cho CR, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol.* oct 2019;59(10):1331-9.
104. Marshall WL, McCrea JB, Macha S, Menzel K, Liu F, van Schanke A, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Letemovir Coadministered With Azole Antifungals (Posaconazole or Voriconazole) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* juill 2018;58(7):897-904.
105. Duong A, Sweet A, Jain R, Hill JA, Pergam SA, Boeckh M, et al. Clinically significant drug interaction: letemovir and voriconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2020;75(3):775-7.
106. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood.* 10 juin 2021;137(23):3291-305.
107. Lischka P, Michel D, Zimmermann H. Characterization of Cytomegalovirus Breakthrough Events in a Phase 2 Prophylaxis Trial of Letemovir (AIC246, MK 8228). *J Infect Dis.* 1 janv 2016;213(1):23-30.
108. Douglas CM, Barnard R, Holder D, Leavitt R, Levitan D, Maguire M, et al. Letemovir Resistance Analysis in a Clinical Trial of Cytomegalovirus Prophylaxis for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 16 mars 2020;221(7):1117-26.
109. Alain S, Feghoul L, Girault S, Lepiller Q, Frobert E, Michonneau D, et al. Letemovir breakthroughs during the French Named Patient Programme: interest of monitoring blood concentration in clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2020;75(8):2253-7.

ANNEXES

- Annexe 1 Poster présenté aux Journées Nationales d'Infectiologie des 15,
16 et 17 juin 2022
- Annexe 2 Article en cours de soumission

Efficacité d'une stratégie d'utilisation du letermovir basée sur le risque d'infection à CMV chez les patients receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Mathilde Sourisseau¹, Emmanuel Faure^{1,2}, Karine Faure^{1,2}, Hélène Béha³, Fanny Vuotto¹, Enagnon Kazali Alidjinou⁴, Serge Alfandari⁵, Ibrahim Yakoub-Agha^{1,6}, David Beauvais^{1,6}.

¹CHU de Lille, Lille, France ²Univ. Lille, Inserm, CNRS, U1019-UMR 9017-CIL, Lille, France ³ULR 2694 - METRICS, Lille, France ⁴Univ. Lille, Laboratoire de Virologie ULR 3610, Lille, France ⁵CH Gustave Dron, Tourcoing, France ⁶Univ. Lille, Inserm, U1286 - Infinite, Lille, France

Introduction

Le letermovir est le premier médicament approuvé pour la prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes séropositifs pour le CMV (R⁺_{CMV}) recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HCT). Le risque d'infection à CMV étant variable selon les patients, nous avons évalué l'intérêt d'un score de risque préalablement publié afin de guider l'indication du letermovir dans la population des allo-HCT R⁺_{CMV}.

Méthodes

Critères d'inclusion :

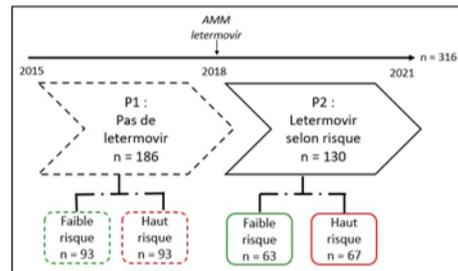
- Allo-HCT au CHU de Lille entre 2015 et 2021
- Patient ≥ 18ans
- Receveurs CMV positifs

Stratégie d'utilisation du letermovir :

- Période 1 : pas de letermovir quelque soit le groupe de risque
- Période 2 :
 - **Haut risque : letermovir systématique**
 - **Faible risque : pas de letermovir sauf si initiation corticothérapie (GVH aigue)**

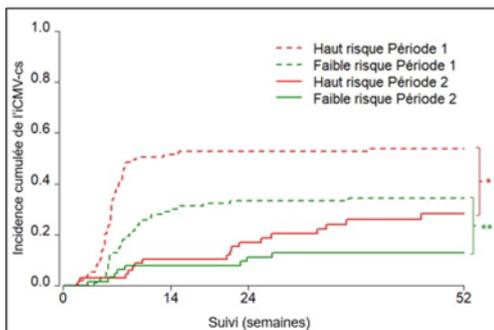
Critères de jugement principal : infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs) = maladie à CMV ou initiation d'un traitement préemptif (PCR CMV ≥ 3,5 log₁₀)

Score de risque selon Beauvais D, *et al.* Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. BMT 2021.



Facteurs de risque	Points
Donneur CMV négatif	5
Donneur non apparenté	5
Conditionnement myéloablatif	2
Irradiation corporelle totale	3
Sérum anti-lymphocytaire	4
Mycophénolatemofétil	3
Bas risque : 0-10	
Haut risque : 11-20	

Résultats



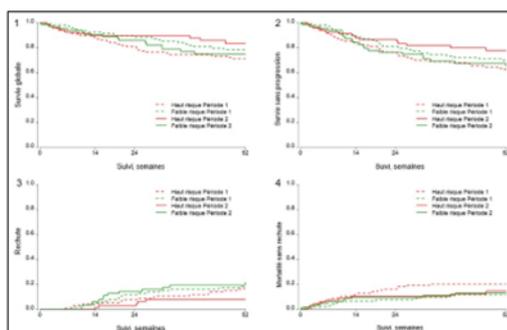
iCMV-cs P2 vs P1 :

Haut risque : 67/67 (100%) patients ont reçu du letermovir lors de P2 :

* (p < 0,001) S14 : 10.5% [4.6-19.2] vs 51.6% [41.0-61.3]
S24 : 16.9% [8.9-27.0] vs 52.7% [42.0-62.3]

Faible risque : 18/63 (28,6%) patients ont reçu du letermovir lors de P2 :

** (p = 0,003) S14 : 7.9% [2.9-16.3] vs 29.0% [20.2-38.5]
S24 : 11.2% [4.9-20.5] vs 33.3% [23.9-43.0]



Pas de différence entre les 2 périodes quelque soit le groupe de risque pour :

- la survie globale (1),
- la survie sans progression (2),
- la rechute (3),
- la mortalité non liée à la rechute (4),
- la maladie à CMV.

Conclusion

Une stratégie de prophylaxie par letermovir basée sur le risque d'infection à CMV semble prometteuse. L'utilisation d'un score de risque permet d'optimiser l'utilisation du letermovir chez les patients à risque élevé d'iCMV-cs (score de risque haut, score de risque bas + corticothérapie) tout en permettant une épargne du letermovir chez certains patients à bas risque (ne nécessitant pas de corticothérapie) sans augmentation de l'incidence de l'iCMV-cs ni de la mortalité.

The promising efficacy of a risk-based letermovir use strategy in CMV-positive allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients

Mathilde Sourisseau,¹ Emmanuel Faure,^{1,2} Hélène B  hal,³ Paul Chauvet,^{4,5} Micha Srour,^{4,5} Antoine Capes,⁴ Valérie Coiteux,⁴ Léonardo Magro,⁴ Serge Alfandari,⁶ Enagnon Kazali Alidjinou,⁷ Nicolas Simon,⁸ Fanny Vuotto,¹ Karine Faure,^{1,2} Ibrahim Yakoub-Agha,^{4,5} and David Beauvais^{4,5}

Short title: Risk-based letermovir use strategy

¹ CHU Lille, Department of Infectious Disease, University of Lille, Lille, France.

² University Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR 9017-CIIL-Center for Infection and Immunity of Lille, Lille, France

³ Univ. Lille, CHU Lille, Department of Biostatistics, ULR 2694 - METRICS:   valuation des technologies de santé et des pratiques médicales, Lille, France

⁴ CHU Lille, Hematology Department, Lille, France

⁵ Univ Lille, Inserm, Infinite U1286, Lille, France

⁶ Infectious Disease Department, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

⁷ Universit   de Lille, Faculté de Médecine, CHU Lille, Laboratoire de Virologie ULR 3610, Lille, France

⁸ CHU Lille, Univ. Lille, Institut de Pharmacie, ULR 7365 - GRITA, Lille, France

Correspondence

David Beauvais, M.D.

UAM allogreffe de cellules souches h  matopo  itiques, CHU Lille, 2 avenue Oscar Lambret, F-59037 Lille CEDEX, France

Email: david.beauvais@chru-lille.fr ; Tel: +33(0)3.20.44.55.51 ; Fax: +33(0)3.20.44.40.94

Abstract

Letermovir is the first approved drug for cytomegalovirus (CMV) infection in adult CMV-positive patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). Since CMV infection risk varies from patient to patient, we evaluated in a single-center study whether a risk-based strategy could be effective. All consecutive CMV-positive adult patients (median age: 56.0 years, IQR: 43.5-64.0) who underwent allo-HCT between 2015 and 2021 (n=316) were included. Letermovir was not used in Period 1 (2015-2017, n=186), whereas during Period 2 (2018-2021, n=130), letermovir was used in high-risk patients but not in low-risk patients, except in those receiving corticosteroids. In high-risk patients, the incidence of clinically significant CMV infection (csCMVi) in Period 2 was lower as compared to Period 1 ($p<0.001$) by week 14: 10.5% (95% CI 4.6-19.2) vs 51.6% (41.0-61.3) and week 24: 16.9% (8.9-27.0) vs 52.7% (42.0-62.3), respectively. In low-risk patients, although only 28.6% of patients received letermovir in Period 2, csCMVi incidence was also significantly lower ($p=0.003$) by week 14: 7.9% (2.9-16.3) vs 29.0% (20.2-38.5) and week 24: 11.2% (4.9-20.5) vs 33.3% (23.9-43.0). Among low-risk patients who did not receive letermovir, 51.1% experienced transient positive CMV DNA without csCMVi by week 14, while it remained negative in 37.8% of patients. In both risk groups, the two periods were comparable for CMV disease, overall survival, progression-free survival, relapse, and non-relapse mortality. We concluded that a risk-based strategy for letermovir use is an effective strategy which maintains the high efficacy of letermovir in high-risk patients but allows some low-risk patients not to use letermovir.

Keywords: allogeneic hematopoietic cell transplantation, cytomegalovirus, letermovir

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) infection, defined as detection of nucleic acid in any body fluid or tissue specimen, has historically been common after allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT), particularly in CMV-positive recipients, depending on the transplantation modalities and the characteristics of the donor/recipient match.^{1,2} CMV disease, which is the clinical expression of CMV infection, has significantly decreased with the use of a preemptive strategy, based on regular monitoring of circulating CMV DNA and initiation of antiviral therapy at predefined thresholds.^{3,4} Recently, letermovir, a CMV DNA terminase complex inhibitor, has been approved for the prophylaxis of CMV infection and disease in adult CMV-positive allo-HCT recipients, based on results of a clinical trial published by Marty *et al* in 2017.⁵ This large, randomized, placebo-controlled phase 3 study showed that letermovir significantly reduced the risk of clinically significant CMV infection (csCMVi; defined as CMV disease or CMV viremia leading to preemptive treatment) by week 24 after transplantation. As results were consistent across risk groups, letermovir was considered as a universal prophylaxis through day 100 following allo-HCT in the CMV-positive population.⁶ But although previous retrospective studies linked CMV infection with an increased risk of overall mortality—thus allowing viral load to be used as a surrogate clinical endpoint in clinical trials—when compared to placebo recipients, all-cause mortality through week 48 after allo-HCT was not significantly lower in letermovir recipients, especially in patients at low risk for CMV infection.^{7,8}

In view of these conflicting results, it is quite possible that the efficiency of letermovir could be discussed in patients with low CMV infection risk.⁹ The recommended thresholds for initiating anti-CMV therapy in the phase 3 study were lower (> 300 copies/mL for low-risk patients and > 150 copies/mL for high-risk patients) than those used in practice, and we can assume that without treatment, these patients would have experienced only transient episodes of low detectable viremia without CMV disease.¹⁰ Furthermore, compared to solid transplantation where valganciclovir prophylaxis has long been used without significant toxicity, recent studies in this area have shown that preemptive and prophylactic strategies are comparable in selected patients.¹¹ CMV infection risk in the allo-HCT setting depends on several risk factors, as described in number of retrospective studies.¹²⁻¹⁶ The high-risk group in the letermovir phase 3 study was defined as presenting one or more of the following defined criteria: related or unrelated donor with mismatch; haploidentical donor; use of cord blood; use of ex vivo T-cell depleted graft; having graft-versus-host disease (GVHD).⁵ However, when considered separately, the predictive value of these factors is poor. Recently we developed a simple weighted score (excluding haploidentical and second transplants) that evaluates at the time of transplant a patient's risk of developing csCMVi and that provides a CMV risk score, which classifies patients into four risk groups with distinct predicted rates of CMV infection.¹⁷

The objective of this study was to evaluate whether a risk-based strategy could maintain the efficacy of letermovir against csCMVi without impairing related outcomes.

Material and methods

Patients

All consecutive CMV-positive adult patients who underwent allo-HCT from January 1, 2015, to July 31, 2021 at the Lille University Hospital, France, were included. Patients were divided into two periods based on the date of transplantation: a first period (Period 1) without any use of letermovir between January 1, 2015, and December 31, 2017, and a second period (Period 2) with the use of letermovir according to the risk of CMV infection between January 1, 2018 and July 31, 2021. Inside of each period, patients were identified as being “low-risk” (CMV risk score low or intermediate-low) or as “high-risk” for csCMVi (CMV risk score intermediate-high or high, haploidentical transplant, second transplant). Prospectively collected data came from ProMISe (Project Manager Internet Server), the international database coordinated by EBMT (European Society for Bone Marrow Transplantation), and on-site individual patient files were used. The follow-up was censored as of December 31, 2021. The study was led according to the Declaration of Helsinki. All patients provided informed consent concerning the retrospective use of their clinical data.

Letermovir use strategy

In Period 1, letermovir was not available and was therefore not used. In Period 2, letermovir was administered to all high-risk patients in oral form on day 8 post-transplant and continued until day 100 (week 14) post-transplant according to Food and Drug Administration (FDA) labeling. In contrast, letermovir was not systematically administered to low-risk patients during Period 2 but, because of the change in CMV infection risk over time, letermovir was initiated and continued until day 100 if corticosteroids were used prior to day 100 post-transplant. In both risk groups, in case of csCMVi, letermovir was discontinued and not resumed. Quantitation of CMV DNA in serum was done weekly by quantitative real-time PCR (AltoStar® CMV PCR Kit 1.5; limit of detection: 158 IU/mL). The threshold for use of preemptive therapy in CMV viremia was determined in a consensual manner at $3.5 \log_{10}$ IU/mL.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequency (percentage). Age was reported as median with inter-quartile range (IQR). The primary endpoint was the cumulative incidence of csCMVi defined as the use of preemptive therapy for CMV viremia or CMV disease. The secondary endpoints were the following: cumulative incidence of CMV disease; overall survival (OS) defined as the time from allo-HCT to death; progression-free survival (PFS) defined as the time from allo-HCT to disease progression or death; cumulative incidence of relapse (CIR) defined as the time from allo-HCT to disease progression; non-relapse mortality (NRM) defined as the time from allo-HCT to death without previous relapse.

Comparisons of patient characteristics between the two periods were performed using Chi-square test or Fisher’s exact test for categorical variables and Mann-Whitney U-test for age at allo-HCT. The cumulative incidences of csCMVi (with landmark analysis for late csCMVi), CMV disease, relapse and NRM with 95% confidence interval were estimated using the Kalbfleisch and Prentice method by considering death as a competing event (except for NRM: relapse) and was compared between the two periods (Period 1 vs Period 2) in each risk group (low and high-risk) by using the Fine and Gray competitive risk regression model.

Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were estimated using the Kaplan-Meier method and compared between the 2 periods by using the Cox regression model. All analyses were censored at 52 weeks after transplant. 14-week cumulative incidence of csCMVi was estimated in subgroups of patients. Heterogeneity tests were performed to assess whether the effect of period on the risk of csCMVi differed by patient characteristics.

Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4).

Results

Study population

A total of 316 CMV-positive adult patients underwent allo-HCT from January 1, 2015, to July 31, 2021. Period 1 comprised 186 patients and the Period 2 comprised 130 patients (**Figure 1**). The baseline characteristics of the population and variables used to calculate CMV risk score are presented in **Table 1**. Briefly, median age was 56.0 years (IQR 43.5–64.0), and 52.5% of patients were male. The main reason for transplant was acute myeloid leukemia (41.8%) and second transplant was performed in 6.6% of patients. The donor was CMV-negative in 29.1% of cases and was matched sibling or matched unrelated in 20.9% and 49.1%, and mismatched unrelated or mismatched related (haploidentical) in 13.3% and 16.8% of patients, respectively. Myeloablative conditioning regimen was used in 46.5% of patients and total body irradiation in 19.6% of patients. GVHD prophylaxis was either cyclosporin-methotrexate in 72.5% of patients or cyclosporin-mycophenolate mofetil in 27.5% of patients. *In-vivo* T-cell depletion (anti-thymoglobulin or post-transplant cyclophosphamide) was used in 69.3% of patients. Regarding patients and transplantation modalities, the Period 1 and Period 2 were comparable, except for haplo-identical transplants which were slightly less frequent in Period 2. According to the CMV risk score, 49.4% of patients were at low risk and 50.6% at high risk for CMV infection, and this distribution of patients was balanced in both periods (50% vs 50% in Period 1 and 48.5% vs 51.5% in Period 2). The median follow-up was 59.5 (95% CI 56.5–64.5) months for Period 1 and 17.8 (14.3–20.3) months for Period 2.

CsCMVi and CMV disease

Cumulative incidences of csCMVi and CMV disease according to risk of CMV infection and period are shown in **Figure 2** and **Table 2**. In high-risk patients, with systematic use of letermovir in Period 2, csCMVi incidence was lower as compared to Period 1 ($p < 0.001$) by week 14 post-transplant: 10.5% (95% CI 4.6–19.2) vs 51.6% (41.0–61.3), and beyond week 14 with lower incidences persisting by week 24: 16.9% (8.9–27.0) vs 52.7% (42.0–62.3), and by 1 year after transplant: 28.2% (17.3–40.2) vs 53.8% (43.0–63.3), respectively. CMV disease was not significantly different ($p=0.69$) between the 2 periods: 0% vs 3.2% (95% CI 0.9–8.4) by week 14, 1.5% (0.1–7.2) vs 4.3% (1.4–9.9) by week 24 and 3.3% (0.6–10.3) vs 4.3% (1.4–9.9) by 1 year after transplant.

In low-risk patients, no patients received letermovir in Period 1 and 18/63 (28.6%) received letermovir in Period 2. Despite this sparing use of letermovir during Period 2, the incidence of csCMVi was also significantly lower as compared to Period 1 ($p=0.003$) by week 14: 7.9% (95% CI 2.9–16.3) vs 29.0% (20.2–38.5), by week 24: 11.2% (4.9–20.5) vs 33.3% (23.9–

43.0), and by 1 year after transplant: 12.9% (6.0–22.6) vs 34.4% (24.9–44.1), respectively. CMV disease was not significantly different ($p=0.85$) between the 2 periods: 0% vs 0% by week 14, 1.7% (95% CI 0.1–8.0) vs 1.1% (0.1–5.3) by week 24, and 1.7% (0.1–8.0) vs 2.2% (0.4–6.9) by 1 year post-transplant.

Figure 3 shows the efficacy of letermovir used in Period 2 compared to Period 1 in preventing csCMVi by week 14 according to subgroups defined by baseline characteristics. All subgroups benefited from letermovir use (non-significant heterogeneity) with hazard ratio (HR) consistently < 0.50 . The effect of letermovir was more pronounced in high-risk patients: HR = 0.15 (CI 95% 0.07–0.32), $p < 0.001$ than in low-risk patients: HR = 0.25 (0.10–0.65), $p = 0.005$. The most important and significant differences were observed in females: HR = 0.07 (95% CI 0.02–0.28), $p < 0.001$ and in patients with CMV-negative donor: HR = 0.07 (0.02–0.29), $p < 0.001$.

Sparing use of letermovir in low-risk patients during Period 2

As specified, letermovir was not systematically used in low-risk patients during Period 2 ($n=63$). On one hand, 18 (28.6%) patients eventually received letermovir, due to the use of corticosteroids before week 14 with a median time of 28 (range: 16–50) days to initiation of letermovir post-transplant. The reason for initiation of corticosteroids was primarily acute graft-versus-host disease (aGVHD) except for 2 patients (engraftment syndrome and immune-mediated hemolytic anemia). None of the 18 patients experienced csCMVi. On the other hand, among low-risk patients not receiving letermovir ($n=45$), 5 (11.1%) experienced csCMVi by week 14 and were treated with a single line of preemptive therapy without CMV disease. In addition, 23 (51.1%) patients experienced transient positive CMV DNA without csCMVi while 17 (37.8%) never had detectable CMV viral load by week 14. The median time of first detectable CMV DNA was 42 days (range: 21–77) and the median quantifiable CMV viral load was 2.72 IU/mL (range 2.21–3.49). No CMV DNA was found $\geq 3.5 \log_{10}$ IU/mL. **Figure 4** shows the CMV viral loads of low-risk patients without csCMVi and who did not receive letermovir.

Secondary endpoints

OS, PFS, CIR and NRM according to risk of CMV infection and period are shown in **Figure 5** and **Table 2**. In high-risk patients, higher OS in Period 2 compared to Period 1 was found but did not reach a statistically significant level (1-year OS after transplant: 83.4% [CI 95% 71.0–90.8] in Period 2 vs 70.9% [60.5–79.0] in Period 1, $p = 0.08$). Similar result was found for PFS comparing Period 2 to Period 1 (1-year after transplant: 77.6% [95% CI 65.0–86.2] vs 62.3% [51.6–71.2] respectively, $p = 0.06$). The CIR did not significantly differ across the two periods ($p = 0.14$) nor did NRM ($p = 0.31$). In low-risk patients, no significant differences were observed between the two periods for OS ($p = 0.56$), PFS ($p = 0.52$), CIR ($p = 0.60$) and NRM ($p = 0.80$).

Exploratory endpoint: late csCMVi (> week 14)

A landmark analysis was performed from week 14 to explore the incidence of CMV infection after discontinuation of letermovir, regardless of whether or not the patient had a prior CMV infection before week 14. In high-risk patients, there was no significant difference in the incidence of late csCMVi between Period 2 and Period 1 (1-year after transplant: 21.1% [CI 95% 11.5–32.7] in Period 2 vs 11.8% [6.2–19.3] in Period 1, $p = 0.20$). Similarly, among low-

risk patients, the incidences between the two periods were not significantly different comparing Period 2 to Period 1 (1-year after transplant: 6.8% [95% CI 2.1–15.1] vs 9.7% [4.7–16.7], $p = 0.52$). The cumulative incidences of late csCMVi according to risk of CMV infection and period are shown in **Figure 6**. Overall, 36 patients (13 low-risk and 23 high-risk) experienced late csCMVi in both periods. Of the 36 patients, 17 (47.2%) had experienced prior csCMVi before week 14 and 23 (63.9%) had received corticosteroids after week 14. Reasons of corticosteroids were late-onset aGVHD ($n=10$), corticosteroids-refractory aGVHD ($n=5$), GVHD after donor lymphocyte infusion ($n=4$), overlap syndrome ($n=2$), cryptogenic organizing pneumonia ($n=1$) and late capillary leak syndrome ($n=1$). Only 6 (16.7%) patients had neither prior csCMVi before week 14, nor late corticosteroid use.

Discussion

The randomized pivotal trial from Marty *et al* comparing letermovir with placebo was consistent for the prevention of iCMVcs in patients at high and low risk of CMV infection; consequently, approval was for all CMV-positive patients and was not based on individual risk of CMV infection.⁵ It should be noted that in the prophylaxis of fungal infections, voriconazole or posaconazole are labelled in only select high-risk patients, based on randomized phase 3 studies which however did not consider the individual risk of fungal infection.^{18,19} Moreover, many studies have shown that the risk of CMV infection depends on transplant modalities and the characteristics of the donor/recipient couple.¹²⁻¹⁶ It is therefore reasonable to assume that letermovir would not have the same benefit in all patients. Most of these studies explored risk factors of CMV infection independently, as did the phase 3 letermovir study to distinguish a high-risk from a low-risk patient. As risk factors don't have the same strong association with CMV infection, we have previously developed a CMV risk score considering 6 weighted variables at the time of transplantation.¹⁷ Using this more sophisticated tool to measure the risk of csCMVi and having a dynamic strategy in low-risk patients receiving corticosteroids, we have shown that a sparse use of letermovir in low-risk patients could be achieved resulting in low csCMVi incidence without impairing clinical outcomes as CMV disease, OS or NRM. Indeed, with 28.6% of low-risk patients eventually receiving letermovir in Period 2, the low incidence of csCMVi by week 14 (7.9%) was similar to the letermovir phase 3 study (7.7%) or real-life studies where letermovir was used in all patients.²⁰⁻²³ The decrease in csCMVi in Period 2 compared with Period 1 was thus explained by the use of letermovir in patients receiving corticosteroids, almost all for aGVHD, which is known to be a major factor in CMV infection.²⁴⁻²⁶ At the same time, we found an important beneficial of letermovir in high-risk patients in csCMVi prevention with an improved and nearly statistically significant overall survival through 1 year post-transplant. It seems thus reasonable to assume that a larger number of patients would have allowed for reaching statistical significance. We assume that by focusing on high-risk patients in larger, ideally randomized studies, an additional overall survival benefit of letermovir could be demonstrated.

Compared to other antiviral drugs tested unsuccessfully in the prophylaxis of CMV infection following allo-HCT, letermovir acts through a unique mechanism of action by inhibiting the viral terminase complex through its binding to pUL56.²⁷⁻²⁹ Moreover, letermovir is highly specific for CMV, without activity against other herpesviruses or adenovirus.³⁰ This specificity is probably one of the main reasons for its successful use in allo-HCT where the side effects

often restrict the use of antivirals.^{31,32} But letermovir, as a P-gp and OATP1B1/3 transporter substrate, a moderate inhibitor of CYP3A, and an inducer of CYP2C9/19, has multiple drug interactions, which might prove a significant point in polymedicated patients. The most relevant interactions in the allo-HCT setting are the immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus) and voriconazole.^{33,34} Although letermovir dosage reduction (480 mg/day to 240 mg/day) is mandatory if used with cyclosporine and therapeutic monitoring should be carried out for key drugs, the tolerance of letermovir as well as other co-administered drugs could be challenged, especially in a real-world setting where patients present potentially more comorbidities. In this context, the benefit-risk balance may be adversely affected in patients at low-risk of CMV infection, highlighting the importance of assessing whether letermovir is really needed in this category of patient.

By comparison to HIV-positive patients, the term blips has been used to describe transient episodes of detectable CMV DNA in the blood.¹⁰ There has been a long-standing debate about the point at which preventive treatment should be initiated.³⁵ In our study, we systematically used 3.5 log₁₀ IU/mL as the threshold, based on previous studies and recommendations.^{3,36,37} We showed that a number of low-risk patients not receiving letermovir in P2 had transient positive CMV viral load but overall survival was not affected. In the retrospective study of Green *et al*, CMV viral load > 250 IU/mL was associated with increased early death (< day 60) but the impact was considerably attenuated after day 60, suggesting that patients with early positive CMV viral load could have been very distinct.⁷ Moreover, CMV replication without csCMVi is not necessarily a negative event, and decreased exposure to CMV antigen in patients receiving letermovir has been shown to delay CMV-specific T-cells reconstitution.^{9,38,39} This delay in the reconstitution of CMV-specific immunity has already been suspected in letermovir phase 3 study with the observation of an increase in csCMVi after the discontinuation of letermovir. One option being considered to address this issue is to extend the letermovir exposure period to 200 days post-transplant (NCT03930615) at high risk for CMV infection. Probably, letermovir at this time may be useful in patients who are still heavily immunocompromised, especially those suffering from GVHD. Methods have been developed to quantify specific immune recovery, the main ones being quantiferon-CMV and enzyme-linked immune absorbent spot (ELISPOT) but these approaches are difficult to implement routinely in all centers and standardization and uniform thresholds are still lacking.⁴⁰⁻⁴²

To investigate late CMV infection, we performed a landmark analysis from week 14, which allows analysis of csCMVi occurring after week 14, even if the patient was previously infected. We reported late csCMVi in both risk groups, independent of letermovir use by week 14. Thus, delayed CMV-specific immunity due to letermovir may not be the exclusive cause of late csCMVi. We considered other risk factors in 36 patients with late csCMVi from both risk groups and both time periods. Interestingly, we observed that nearly all these patients had received corticosteroids after week 14 or had experienced a previous csCMVi before week 14. A role for prolonged letermovir exposure after week 14 or even resumption in case of late GVH, for instance after DLI infusion, could be identified in this specific case of patients with persistent severe immunodeficiency or as secondary prophylaxis.⁴³ Admittedly, we have only explored this possibility in an exploratory manner and this assumption would require a specific study. But, overall, a dynamic strategy that adapts to each patient's changing risk could make letermovir more cost-effective.^{44,45}

Some limitations should be noted. The main one is that patients were not randomized between the routine strategy with letermovir and the risk-based strategy but using time periods (Period 1 and Period 2) was an acceptable alternative method because transplantation modalities have not radically changed over time. Another limitation was that haploidentical transplants were not included in our CMV risk score and consistently received letermovir in P2, but this strategy seems appropriate given that it has been described as associated with a high risk of CMV infection.⁴⁶

In conclusion, we showed that a risk-based strategy for the use of letermovir in CMV-positive recipients of allo-HCT proves an effective strategy which maintains the strong efficacy of letermovir in high-risk patients but allows some low-risk patients not to use letermovir. A randomized study between routine letermovir use and a risk-based letermovir use strategy would provide a high level of evidence for these findings.

Acknowledgements

The authors would like to thank Micheline Karam, the study coordinator, for collecting and checking data on-site and Matthieu Penet for his help in identifying outpatients receiving antiviral treatment. They would also like to thank Rachel Tipton for the English proofreading of this manuscript.

Funding

This study was not endorsed by a research grant.

Declaration of interest

DB received an honorarium from MSD unrelated to this article. All other authors declare no commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Availability of data and material

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

References

- 1 Ljungman P, Brandan R. Factors influencing cytomegalovirus seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica* 2007; **92**: 1139-42.
- 2 Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, *et al.* Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017; **64**: 87-91.
- 3 Emery V, Zuckerman M, Jackson G, *et al.* Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; **162**: 25-39.
- 4 Ljungman P, de la Camara R, Robin C, *et al.* Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: e260-72.
- 5 Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, *et al.* Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 2433-44.
- 6 Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2018; **2**: 2159-75.
- 7 Green ML, Leisenring W, Xie H, *et al.* Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2016; **3**: e119-127.
- 8 Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, *et al.* Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016; **127**: 2427-38.
- 9 Schleiss MR. Letermovir and HCT: too much of a good thing? *Blood* 2021; **138**: 1-2.
- 10 Hill JA, Mayer BT, Xie H, *et al.* Kinetics of Double-Stranded DNA Viremia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018; **66**: 368-75.
- 11 Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation* 2018; **102**: 900-31.
- 12 Ljungman P, Brand R, Hoek J, *et al.* Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; **59**: 473-81.
- 13 Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM, *et al.* Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 694-703.
- 14 Meijer E, Dekker AW, Verdonck LF. Influence of antithymocyte globulin dose on outcome in cytomegalovirus-seropositive recipients of partially T cell-depleted stem cell grafts from matched-unrelated donors. *Br J Haematol* 2003; **121**: 473-6.
- 15 Kalpoe JS, van der Heiden PLJ, Vaessen N, Claas ECJ, Barge RM, Kroes ACM. Comparable incidence and severity of cytomegalovirus infections following T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation preceded by reduced intensity or myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2007; **40**: 137-43.

- 16 Junghanss C, Storb R, Maris MB, *et al.* Impact of unrelated donor status on the incidence and outcome of cytomegalovirus infections after non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; **123**: 662-70.
- 17 Beauvais D, Drumez E, Blaise D, *et al.* Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. *Bone Marrow Transplant* 2021; **56**: 1305-15.
- 18 Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, *et al.* Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; **155**: 318-27.
- 19 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 335-47.
- 20 Anderson A, Raja M, Vazquez N, Morris M, Komanduri K, Camargo J. Clinical 'real-world' experience with letermovir for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Transplant* 2020; **34**: e13866.
- 21 Lin A, Maloy M, Su Y, *et al.* Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2019; **21**: e13187.
- 22 Martino M, Pitino A, Gori M, *et al.* Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Real-World Experience. *Front Oncol* 2021; **11**: 740079.
- 23 Beauvais D, Robin C, Thiebaut A, *et al.* Effective Letermovir Prophylaxis of CMV infection post allogeneic hematopoietic cell transplantation: Results from the French temporary authorization of use compassionate program. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2022; **148**: 105106.
- 24 Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, *et al.* Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; **91**: 78-83.
- 25 Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, *et al.* Evidence for a Bidirectional Relationship between Cytomegalovirus Replication and acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; **16**: 1309-14.
- 26 Cohen L, Yeshurun M, Shpilberg O, Ram R. Risk factors and prognostic scale for cytomegalovirus (CMV) infection in CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc* 2015; **17**: 510-7.
- 27 Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, *et al.* Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 284-92.
- 28 Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 369-81.
- 29 Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol* 2011; **85**: 10884-93.

- 30 Marschall M, Stamminger T, Urban A, *et al.* In vitro evaluation of the activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246 (letermovir) against herpesviruses and other human pathogenic viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 1135-7.
- 31 Venton G, Crocchiolo R, Fürst S, *et al.* Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective monocentre study on 547 patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2014; **20**: 160-6.
- 32 Foster GG, Grant MJ, Thomas SM, *et al.* Treatment with Foscarnet after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (Allo-HCT) Is Associated with Long-Term Loss of Renal Function. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2020; **26**: 1597-606.
- 33 McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, *et al.* Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letermovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *J Clin Pharmacol* 2019; **59**: 1331-9.
- 34 Nakashima T, Inamoto Y, Fukushi Y, *et al.* Drug interaction between letermovir and voriconazole after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol* 2021; **113**: 872-6.
- 35 Huntley D, Talaya A, Giménez E, *et al.* Features of Cytomegalovirus DNAemia Blips in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Implications for Optimization of Preemptive Antiviral Therapy Strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**: 972-7.
- 36 Gerna G, Lilleri D, Caldera D, Furione M, Zenone Bragotti L, Alessandrino EP. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: 873-9.
- 37 Solano C, Muñoz-Cobo B, Giménez E, *et al.* Pre-emptive antiviral therapy for active CMV infection in adult allo-SCT patients guided by plasma CMV DNAemia quantitation using a real-time PCR assay: clinical experience at a single center. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 1010-2.
- 38 Zamora D, Duke ER, Xie H, *et al.* Cytomegalovirus-specific T-cell reconstitution following letermovir prophylaxis after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2021; **138**: 34-43.
- 39 Lugthart G, van Ostaijen-Ten Dam MM, Jol-van der Zijde CM, *et al.* Early cytomegalovirus reactivation leaves a specific and dynamic imprint on the reconstituting T cell compartment long-term after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2014; **20**: 655-61.
- 40 Paouri B, Soldatou A, Petrakou E, *et al.* Quantiferon-Cytomegalovirus assay: A potentially useful tool in the evaluation of CMV-specific CD8+ T-cell reconstitution in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Transplant* 2018; **22**: e13220.
- 41 Seo E, Choi ES, Kim JH, *et al.* Immunologic monitoring of cytomegalovirus (CMV) enzyme-linked immune absorbent spot (ELISPOT) for controlling clinically significant CMV infection in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *PLOS ONE* 2021; **16**: e0246191.
- 42 Ljungman P. Would monitoring CMV immune responses allow improved control of CMV in stem cell transplant patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2006; **35**: 493-5.
- 43 Robin C, Thiebaut A, Alain S, *et al.* Letermovir for Secondary Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Results from the French

Compassionate Program. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2020; **26**: 978-84.

44 Chan TS-Y, Cheng SS-Y, Chen W-T, *et al.* Cost-effectiveness of letermovir as cytomegalovirus prophylaxis in adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. *J Med Econ* 2020; **23**: 1485-92.

45 Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, *et al.* Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol* 2020; published online April 16. DOI:10.1002/jmv.25895.

46 Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, *et al.* Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood* 2021; **137**: 3291-305.

Table 1. Study population characteristics

	Total (n=316)	Period 1 (n=186)	Period 2 (n=130)	p
Age – median (IQR)	56.0 (43.5–64.0)	56.0 (42.0–64.0)	58.5 (47.0–65.0)	0.23
< 50 years – n (%)	106 (33.5)	65 (35.0)	41 (31.5)	
50-60 years – n (%)	93 (29.4)	57 (30.7)	36 (27.7)	
> 60 years – n (%)	117 (37.0)	64 (34.4)	53 (40.8)	
Sex – n (%)				0.50
Male	166 (52.5)	103 (55.4)	63 (48.5)	
Female	150 (47.5)	83 (44.6)	67 (51.5)	
Disease – n (%)				0.85
Acute myeloid leukemia	132 (41.8)	74 (39.8)	58 (44.6)	
Myelodysplastic syndrome	58 (18.4)	34 (18.3)	24 (18.5)	
Acute lymphoblastic leukemia	48 (15.2)	27 (14.5)	21 (16.2)	
Lymphoma	24 (7.6)	16 (8.6)	8 (6.2)	
Primary/secondary myelofibrosis	22 (7.0)	14 (7.5)	8 (6.2)	
Others	32 (10.1)	21 (11.3)	11 (8.5)	
Second transplant – n (%)	21 (6.6)	16 (8.6)	5 (3.8)	0.095
Donor type – n (%)				0.044
Matched sibling	66 (20.9)	42 (22.6)	24 (18.5)	
Matched unrelated	155 (49.1)	84 (45.2)	71 (54.6)	
Mismatched unrelated	42 (13.3)	21 (11.3)	21 (16.2)	
Haploidentical	53 (16.8)	39 (21.0)	14 (10.8)	
Donor CMV serostatus – n (%)				0.43
Positive	224 (70.9)	135 (72.6)	89 (68.5)	
Negative	92 (29.1)	51 (27.4)	41 (31.5)	
Stem cell source – n (%)				0.066*
Bone marrow	141 (44.6)	92 (49.5)	49 (37.7)	
Peripheral blood stem cell	171 (54.1)	94 (50.5)	77 (59.2)	
Cord blood	4 (1.3)	0 (0)	4 (3.1)	
Conditioning regimen – n (%)				0.56
Myeloablative	147 (46.5)	84 (45.2)	63 (48.5)	
Reduced intensity	169 (53.5)	102 (54.8)	67 (51.5)	
Total body irradiation – n (%)	62 (19.6)	34 (18.3)	28 (21.5)	0.47
GVHD prophylaxis – n (%)				0.14
Cyclosporin A + methotrexate	229 (72.5)	129 (69.4)	100 (76.9)	
Cyclosporin A + MMF	87 (27.5)	57 (30.6)	30 (23.1)	
In vivo T-cell depletion – n (%)	219 (69.3)	127 (68.3)	92 (70.8)	0.64
Anti-thymoglobulin	155 (49.1)	82 (44.1)	73 (56.2)	
Post-transplant cyclophosphamide	64 (20.3)	45 (24.2)	19 (14.6)	
CMV risk score – n (%)				0.79
Low risk	156 (49.4)	93 (50.0)	63 (48.5)	
High risk	160 (50.6)	93 (50.0)	67 (51.5)	

* Excluding cord blood

CMV: cytomegalovirus, GVHD: graft versus host disease, IQR: interquartile range, MMF: mycophenolate mofetil.

Table 2. Cumulative incidences (95% CI) of csCMVi and secondary outcomes (CMV disease, OS, PFS, CIR, NRM) according to risk of CMV infection and period

	<i>Low risk (n = 156)</i>			<i>High risk (n = 160)</i>		
	Period 1 n = 93	Period 2 n = 63	p	Period 1 n = 93	Period 2 n = 67	p
Letermovir (until week 14)	0 (0%)	18/63 (28.6%)		0 (0%)	67 (100%)	
Clinically significant CMV infection (csCMVi)			0.003			< 0.001
14-week csCMVi	29.0% (20.2–38.5)	7.9% (2.9–16.3)		51.6% (41.0–61.3)	10.5% (4.6–19.2)	
24-week CS CMVi	33.3% (23.9–43.0)	11.2% (4.9–20.5)		52.7% (42.0–62.3)	16.9% (8.9–27.0)	
1-year CS CMVi	34.4% (24.9–44.1)	12.9% (6.0–22.6)		53.8% (43.0–63.3)	28.2% (17.3–40.2)	
CMV disease			0.85			0.69
14-week CMV disease	0%	0%		3.2% (0.9–8.4)	0%	
24-week CMV disease	1.1% (0.1–5.3)	1.7% (0.1–8.0)		4.3% (1.4–9.9)	1.5% (0.1–7.2)	
1-year CMV disease	2.2% (0.4–6.9)	1.7% (0.1–8.0)		4.3% (1.4–9.9)	3.3% (0.6–10.3)	
Overall survival (OS)			0.56			0.08
14-week OS	92.5% (84.9–96.3)	90.5% (80.0–95.6)		87.1% (78.4–92.5)	89.6% (79.3–94.9)	
24-week OS	88.2% (79.7–93.3)	85.6% (74.1–92.2)		80.6% (71.1–87.3)	89.6% (79.3–94.9)	
1-year OS	78.5% (68.7–85.6)	74.9% (61.8–84.1)		70.9% (60.5–79.0)	83.4% (71.0–90.8)	
Progression-free survival (PFS)			0.52			0.06
14-week PFS	89.2% (80.9–94.1)	84.1% (72.5–91.1)		82.8% (73.5–89.1)	88.1% (77.5–93.8)	
24-week PFS	80.6% (71.1–87.3)	76.1% (63.6–84.9)		76.3% (66.3–83.7)	86.6% (75.8–92.8)	
1-year PFS	69.9% (59.5–78.1)	65.3% (51.8–75.9)		62.3% (51.6–71.2)	77.6% (65.0–86.2)	
Cumulative incidence of relapse (CIR)			0.60			0.14
14-week CIR	4.3% (1.4–9.9)	6.4% (2.0–14.3)		4.3% (1.4–9.9)	1.5% (0.1–7.1)	
24-week CIR	11.8% (6.3–19.3)	14.4% (7.0–24.2)		7.5% (3.3–14.1)	3.0% (0.6–9.3)	
1-year CIR	18.3% (11.2–26.8)	21.6% (12.1–32.8)		17.3% (10.4–25.7)	7.9% (2.9–16.2)	
Non relapse mortality (NRM)			0.80			0.31
14-week NRM	6.5% (2.6–12.7)	9.5% (3.8–18.3)		12.9% (7.0–20.6)	10.5% (4.6–19.2)	
24-week NRM	7.5% (3.3–14.1)	9.5% (3.8–18.3)		16.1% (9.5–24.3)	10.5% (4.6–19.2)	
1-year NRM	11.8% (6.3–19.3)	13.1% (6.1–23.0)		20.4% (12.9–29.2)	14.5% (7.0–24.6)	
Late csCMVi > 14 week			0.52			0.20
24-week late csCMVi	6.5% (2.6–12.7)	3.4% (0.6–10.4)		9.7% (4.7–16.8)	7.9% (2.9–16.3)	
1-year late csCMVi	9.7% (4.7–16.7)	6.8% (2.1–15.1)		11.8% (6.2–19.3)	21.1% (11.5–32.7)	

CIR: cumulative incidence of relapse; csCMVi: clinically significant CMV infection, NRM: non-relapse mortality, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, wk: week

Figure captions

Figure 1. Study design

Figure 2. Cumulative incidence of csCMVi according to CMV infection risk and period

Figure 3. Letermovir efficacy in preventing csCMVi by week 14 according to subgroups in Period 2 compared to Period 1

Figure 4. CMV viral loads for low-risk patients without csCMVi and who did not receive letermovir in Periods 2. Two patients are depicted and the number of patients without detectable CMV viral load is indicated at each week

Figure 5. Kaplan-Meier analysis of OS, PFS, CIR and NRM according to CMV infection risk and period

Figure 6. Cumulative incidences of late csCMVi (> week 14) according to CMV infection risk and period

Figure 1.

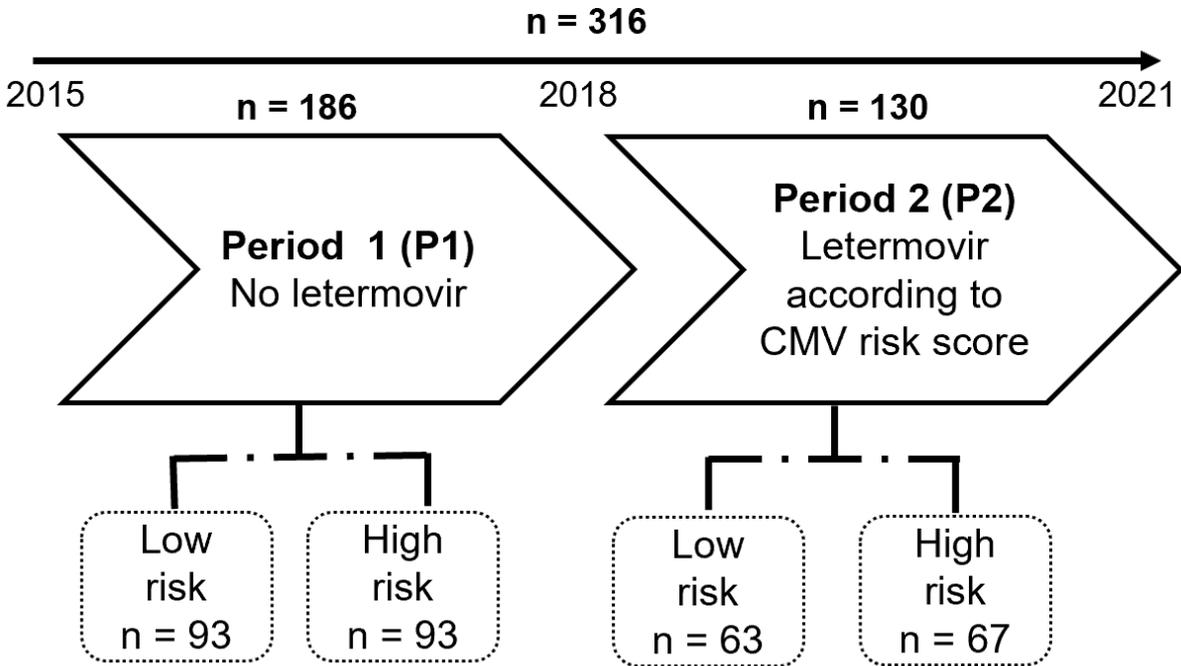


Figure 2.

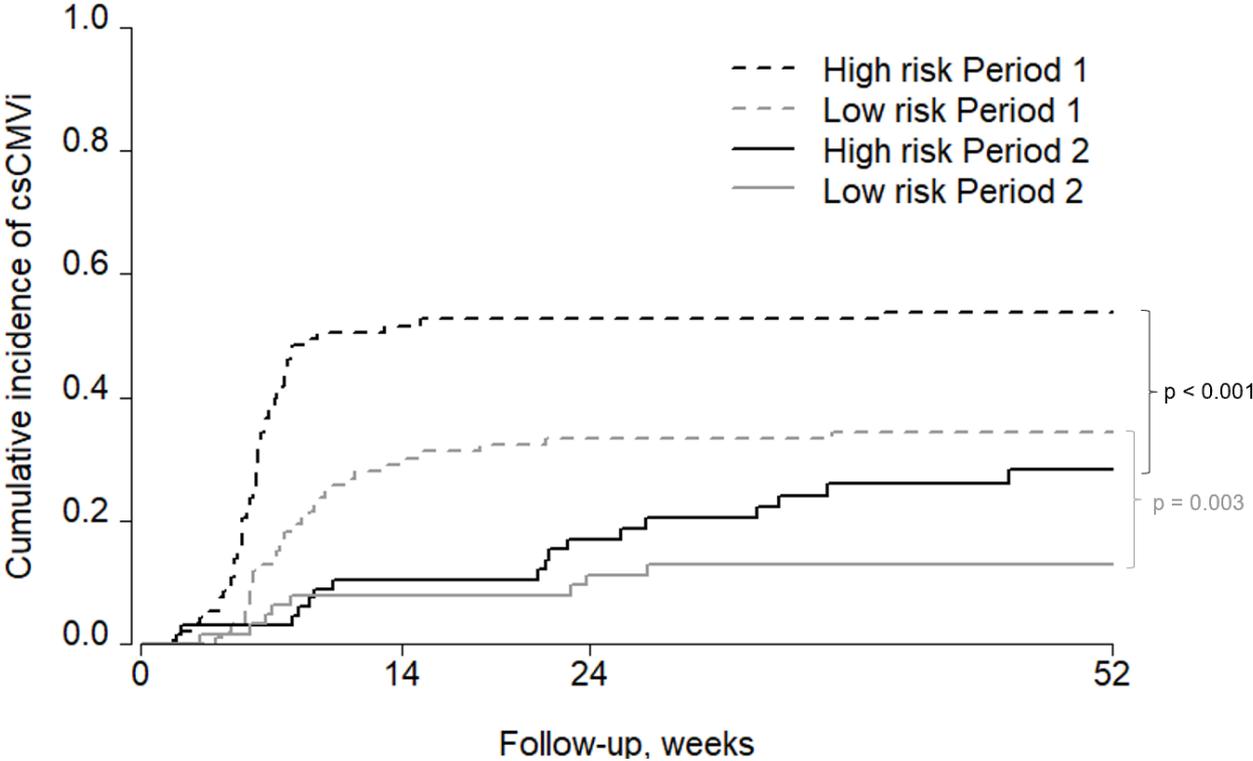


Figure 3.

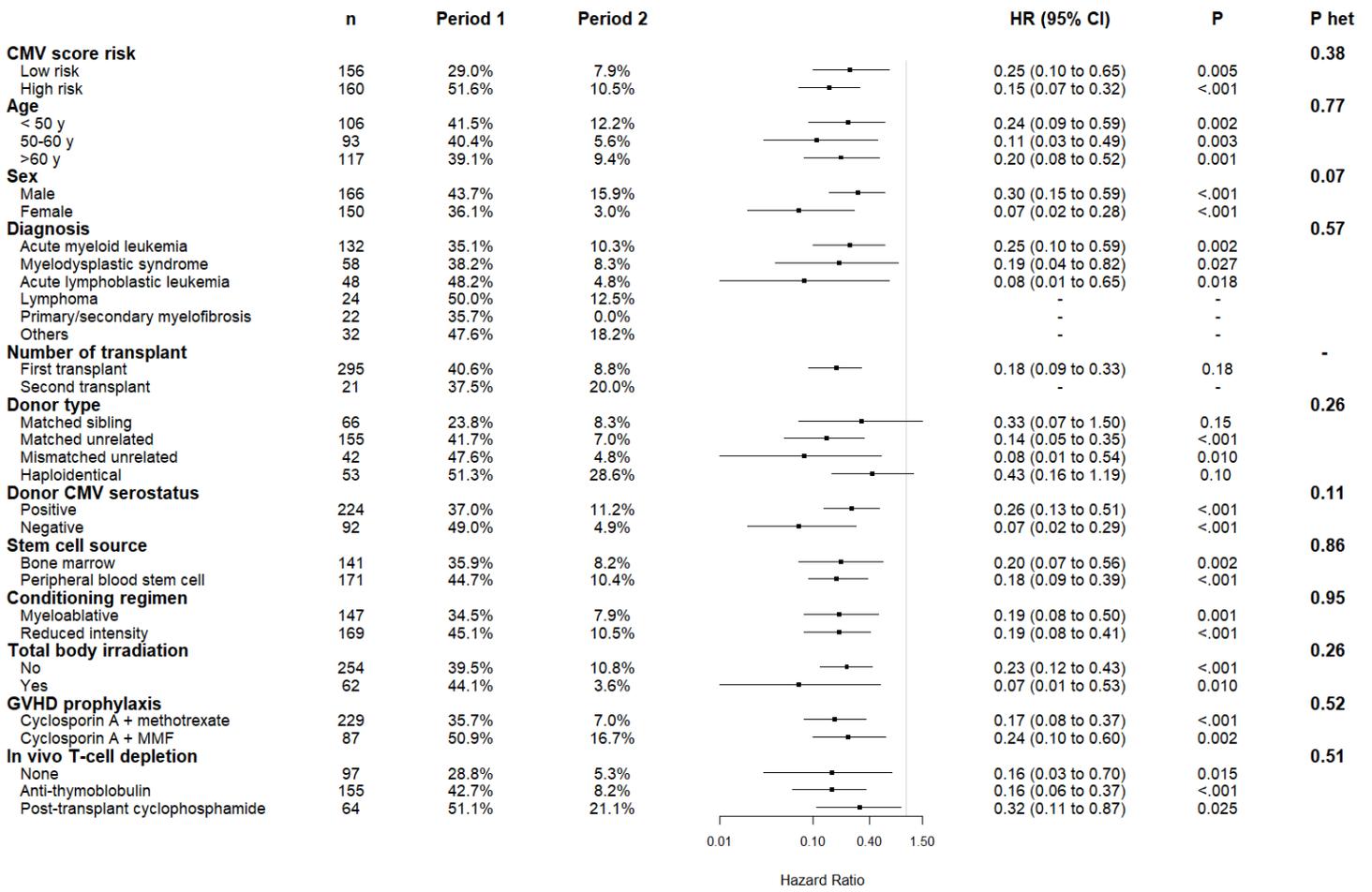


Figure 4.

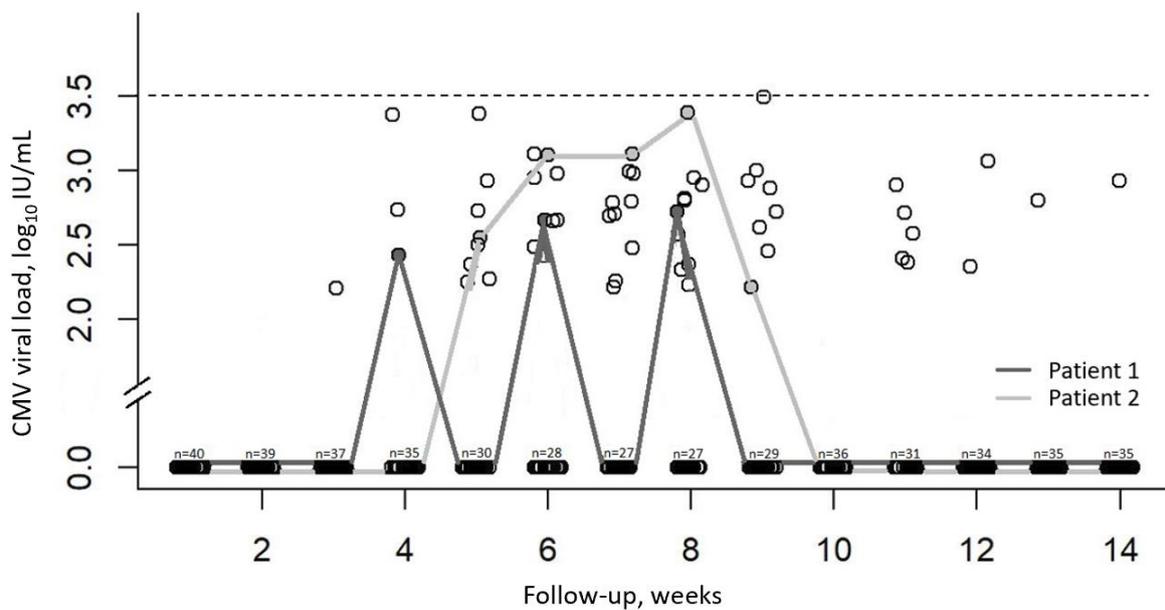


Figure 5.

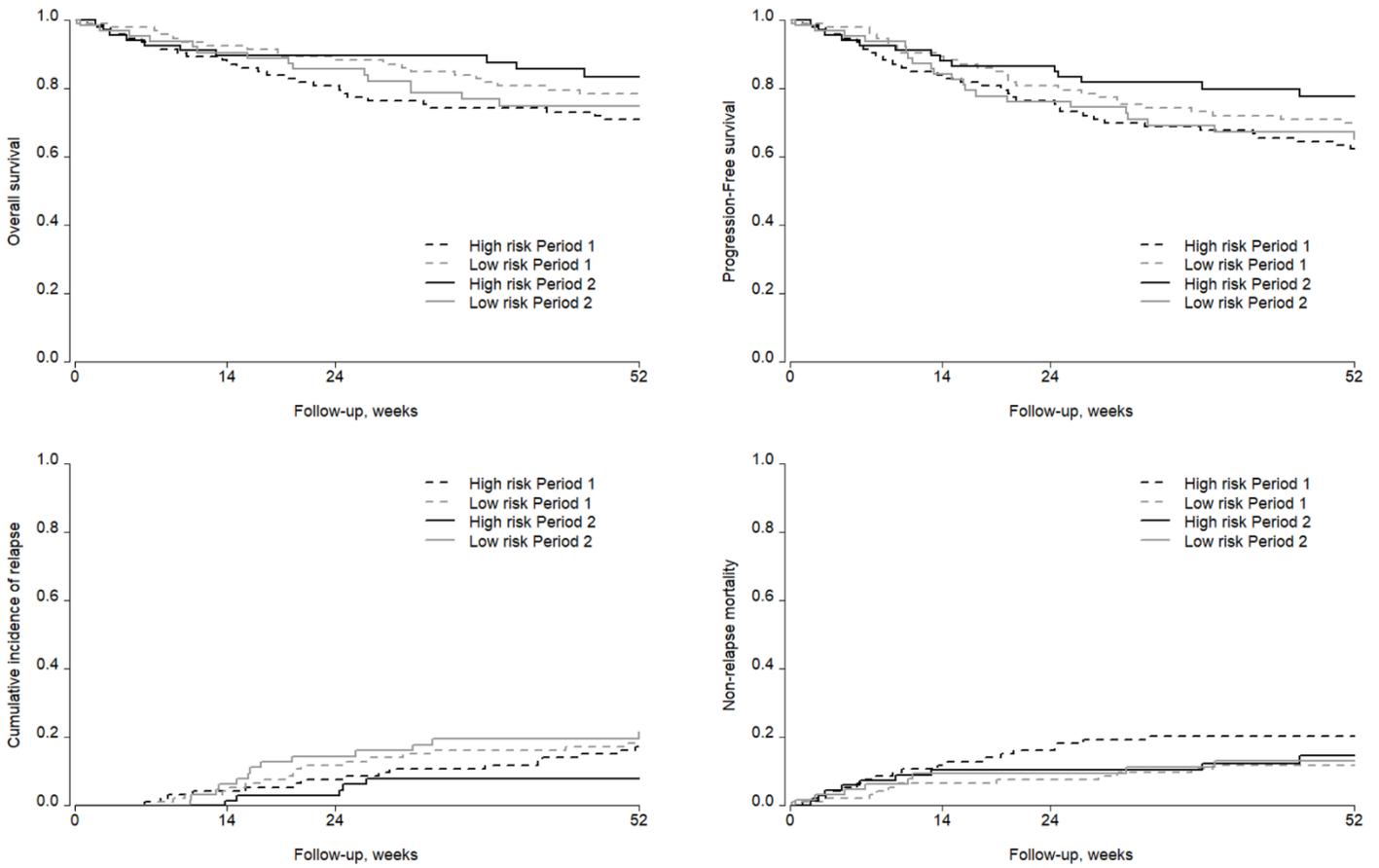
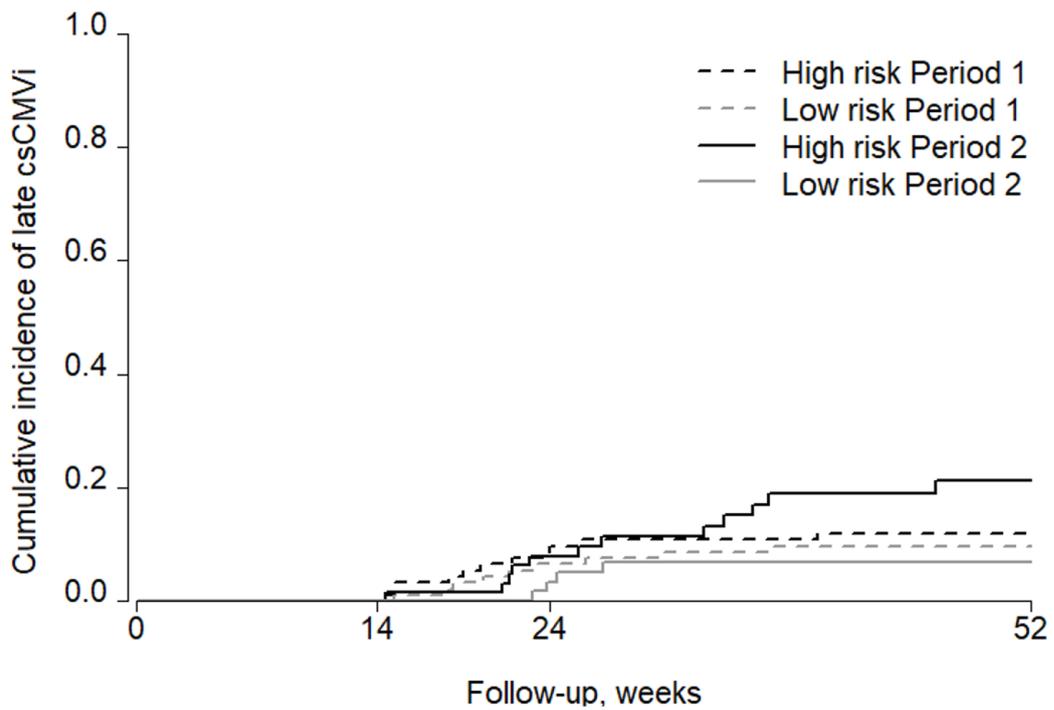


Figure 6.



AUTEURE : Nom : Sourisseau

Prénom : Mathilde

Date de soutenance : 24 juin 2022

Titre de la thèse : Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus par letermovir après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : intérêt d'une stratégie basée sur le risque

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Infectiologie

DES + FST/option : Maladies infectieuses et tropicales

Mots-clés : Allogreffe, CMV, Prophylaxie, Letermovir

Contexte L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une complication fréquente et potentiellement sévère après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HCT). Le letermovir est le premier médicament approuvé pour sa prophylaxie chez les patients adultes CMV-positifs. Le risque d'infection à CMV étant variable d'un patient à l'autre, nous avons évalué si une stratégie d'utilisation du letermovir basée sur le risque pouvait être efficace.

Méthodes Les patients CMV positifs ayant bénéficié d'une allo-HCT entre le 1er juillet 2015 et le 31 juillet 2021 au CHU de Lille ont été inclus et séparés en deux périodes : Période 1 (2015-2017, P1) pendant laquelle le letermovir n'était pas administré quel que soit le risque d'infection à CMV et Période 2 (2018-2021, P2) pendant laquelle le letermovir était administré systématiquement chez les patients à haut risque alors que chez les patients de faible risque, il n'était utilisé que chez ceux recevant une corticothérapie.

Résultats 316 patients ont été inclus : 186 dans P1 et 130 dans P2. Chez les patients à haut risque, l'incidence cumulée de l'infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs) durant P2 était considérablement plus faible par rapport à P1 ($p < 0,001$) : 10,5% (IC 95% 4,6–19,2) vs 51,6% (41,0–61,3) à 14 semaines et 16,9% (8,9–27,0) vs 52,7% (42,0–62,3) à 24 semaines post-greffe. Chez les patients de faible risque, bien que seulement 28,6% des patients aient reçu du letermovir au cours de P2, l'incidence de l'iCMV-cs était également significativement plus faible ($p=0,003$) : 7,9% (IC 95% 2,9–16,3) vs 29,0% (20,2–38,5) à 14 semaines et 11,2% (4,9–20,5) vs 33,3% (23,9–43,0) à 24 semaines post-greffe. Parmi les patients de faible risque de P2 n'ayant pas reçu de letermovir, 37,8% n'ont jamais présenté de PCR CMV positive durant les 14 semaines post-greffe et 51,1% ont présenté des charges virales faiblement positives transitoires. L'incidence de la maladie à CMV, la survie globale, la survie sans progression, la rechute et la mortalité non liée à la rechute n'étaient pas significativement différentes entre les deux périodes quel que soit le groupe de risque.

Conclusion Une stratégie de prophylaxie par letermovir basée sur le risque semble prometteuse. Cela permet d'optimiser l'utilisation du letermovir chez les patients à risque élevé d'iCMV-cs tout en permettant une épargne du letermovir chez certains patients à bas risque sans augmentation de l'incidence de l'iCMV-cs ni de la mortalité.

Composition du Jury :

Présidente	Pr Karine FAURE
Assesseur(e)s	Dr Fanny VUOTTO Dr Enagnon Kazali ALIDJINOU
Directeurs de thèse	Dr Emmanuel FAURE Dr David BEAUVAIS